

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7285838号
(P7285838)

(45)発行日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(24)登録日 令和5年5月25日(2023.5.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

C S P

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04

A 6 1 K 31/553(2006.01)

A 6 1 K 31/553

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

請求項の数 21 (全223頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-529797(P2020-529797)

(86)(22)出願日 平成30年8月7日(2018.8.7)

(65)公表番号 特表2020-530490(P2020-530490
A)

(43)公表日 令和2年10月22日(2020.10.22)

(86)国際出願番号 PCT/CN2018/099161

(87)国際公開番号 WO2019/029521

(87)国際公開日 平成31年2月14日(2019.2.14)

審査請求日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(31)優先権主張番号 201710667860.4

(32)優先日 平成29年8月7日(2017.8.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201810333652.5

(32)優先日 平成30年4月13日(2018.4.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 517285024

正大天晴▲薬▼▲業▼集▲団▼股▲フン
▼有限公司中華人民共和国江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼
港市郁州南路3 6 9 号

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 沈 春莉

中華人民共和国2 1 0 0 3 2 江▲蘇▼省
南京市高新▲開▼▲発▼区高新路9 号
商▲務▼▲弁▼公楼2 1 8 室

最終頁に続く

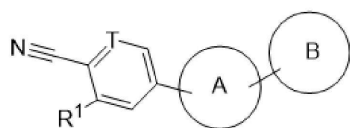
(54)【発明の名称】 アンドロゲン受容体拮抗薬として使用されるジアリールチオヒダントイン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩:

【化1】



式(I)

【式中、

Tは、CHおよびNからなる群より選ばれ、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁ - C₁₂アルキル、およびハロゲン置換C₁ - C₁₂アルキル
からなる群より選ばれ、

A環は、

10

20

10

各 R^4 は、それぞれ C_{1-12} アルキルからなる群より独立に選ばれ、

【化 3】

または

30

40

50

X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、および X^{16} のうちの 2 つは、それぞれ NH および C (=O) であり、残りは CH_2 、または O であり、

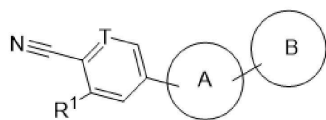
q は 0、1、または 2 であり、

各 R^8 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-12} アルコキシ、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれる。

【請求項 2】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 4】



式 (I)

10

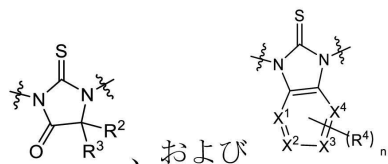
【式中、

T は、CH および N からなる群より選ばれ、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、およびハロゲン置換 C_{1-12} アルキルからなる群より選ばれ、

A 環は、

【化 5】



20

からなる群より選ばれ、

R^2 および R^3 は、それぞれ C_{1-12} アルキルからなる群より独立に選ばれるか、 R^2 および R^3 は、互いに接続して 1 つの 3～6 員のシクロアルキルを形成し、

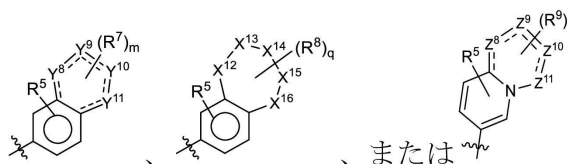
X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ CH および N からなる群より独立に選ばれ、少なくとも 1 つは N であり、

n は 0、1、2 または 3 であり、

各 R^4 は、それぞれ C_{1-12} アルキルからなる群より独立に選ばれ、

B 環は

【化 6】



40

であり、

R^5 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれ、

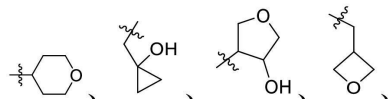
Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} は、それぞれ CH および N からなる群より独立に選ばれ、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} のうちの少なくとも 2 つは N であり、

m は、0、1 または 2 であり、

各 R^7 は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、ピラゾリル、イミダゾリル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、

50

【化 7】



—プロピル—S(=O)₂CH₃、—CH₂C(=O)NHCH₃、—CH₂C(=O)NH₂、または—エチル—N(CH₃)₂から選ばれる基で置換されており、
Z⁸、Z⁹、Z¹⁰、およびZ¹¹は、それぞれCH、C(=O)、およびNからなる群より独立に選ばれ、

jは、0、1または2であり、

各R⁹は、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、フルオロまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、—エチル—O—メチル、—エチル—OH、—CH₂C(=O)NHCH₃、または—CH₂C(=O)NH₂から選ばれる基で任意に置換されており、

R^c、R^d、R^e、R^f、およびR^gは、それぞれ水素、C₁–₁₂アルキル、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、C₁–₁₂アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれ、

X¹²、X¹³、X¹⁴、X¹⁵、およびX¹⁶のうちの2つは、それぞれNHおよびC(=O)であり、残りはCH₂、またはOであり、

qは0、1、または2であり、

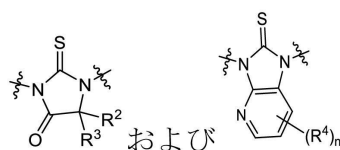
各R⁸は、ハロゲン、C₁–₁₂アルキル、ヒドロキシル、アミノ、C₁–₁₂アルコキシ、およびC₁–₁₂アルキルアミノからなる群より独立に選ばれる]。

【請求項 3】

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれ、X¹、X²、X³、およびX⁴のうちの1つまたは2つはNであり、残りはCHであり；および／または

A環は、

【化 8】



からなる群より選ばれ、nは0または1であり；および／または

R²およびR³は、それぞれC₁–₆アルキルから独立に選ばれるか、またはR²およびR³は、互いに接続して3～6員のシクロアルキルを形成し；および／または

R²およびR³は、それぞれメチルおよびエチルからなる群より独立に選ばれ、またはR²およびR³は、互いに接続して3～4員のシクロアルキルを形成し；および／または

R²およびR³は、それぞれメチルから独立に選ばれ、またはR²およびR³は互いに接続してシクロブチルを形成し；および／または

各R⁴は、それぞれC₁–₆アルキルから独立に選ばれ；および／または

各R⁴は、それぞれメチルから独立に選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹は、水素、ハロゲン、C₁–₆アルキル、およびハロゲン置換C₁–₆アルキルからなる群より選ばれ；および／または

R¹は、フルオロ、クロロ、ブromo、およびフルオロ置換C₁–₄アルキルからなる群より選ばれ；および／または

R¹は、フルオロ、クロロ、およびフルオロ置換メチルからなる群より選ばれ；および

10

20

30

40

50

／または

R^1 は、フルオロ、クロロ、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

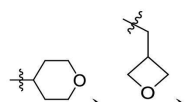
R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれる；および／または

R^5 は、水素、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードからなる群より選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

各 $R^{7,1}$ は、ヒドロキシル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群より独立に選ばれる、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、

【化 9】



$-プロピル-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ もしくは $-エチル-N(CH_3)_2$ 、ヒドロキシルで置換される

【化 10】



またはヒドロキシルで置換される

【化 11】



から選ばれる基で置換されている、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素、 C_{1-6} アルキル、3～6 員のシクロアルキル、3～6 員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれる；および／または

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素および C_{1-4} アルキルからなる群より独立に選ばれる；および／または

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素およびメチルからなる群より独立に選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

各 $R^{7,2}$ は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれる、そのうちヒドロキシルは $-エチル-OH$ から選ばれる基で置換されている、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

各 $R^{7,1}$ は、ヒドロキシルおよび 5～6 員のヘテロアリアルからなる群より独立に選ばれる、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-(3～6 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O) $_2R^c$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-N

10

20

30

40

50

$R^d R^e$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)NR^f R^g$ 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-6}$ アルキル- (3～6員のシクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている3～6員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で置換されており；および／または

各 R^{71} は、ヒドロキシルおよび5～6員のヘテロアリアルからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、 $-C_{1-4}$ アルキル- (3～6員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル-S(=O) $_2R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $NR^d R^e$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NR^f R^g$ 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-4}$ アルキル- (3～6員のシクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている5～6員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で置換されており；および／または

10

各 R^{71} は、ヒドロキシル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、-エチル-OH、テトラヒドロピラニル、-メチル- (オキセタン)、-プロピル-S(=O) $_2R^c$ 、-エチル- $NR^d R^e$ 、-メチル- $C(=O)NR^f R^g$ 、ヒドロキシルで任意に置換されているシクロプロピルメチル-、またはヒドロキシルで任意に置換されているテトラヒドロフラニルから選ばれる基で置換されており；および／または

各 R^{72} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-6} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、5～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O) $_2R^c$ 、または $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^d R^e$ から選ばれる基で置換されており；および／または

20

各 R^{72} は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-4} アルキルアミノから独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-4} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル-OHから選ばれる基で置換されており；および／または

各 R^{72} は、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチル、エチル、またはシクロプロピルはフルオロで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは-エチル-OHから選ばれる基で置換されている、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項10】

Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、および Z^{11} は、それぞれCH、 $C(=O)$ 、およびNからなる群より独立に選ばれ、そのうちの少なくとも1つは $C(=O)$ から選ばれ、少なくとも1つはNから選ばれ；および／または

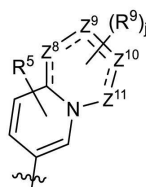
Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、および Z^{11} は、それぞれCH、 $C(=O)$ 、およびNからなる群より独立に選ばれ、そのうちの1つは $C(=O)$ から選ばれ、もう1つはNから選ばれる、他の2つはそれぞれCHである、請求項1または2に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項11】

構成単位

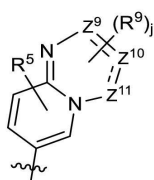
【化12】



50

は、

【化 1 3】

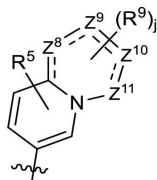


であり；および／または

構成単位

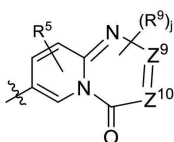
10

【化 1 4】



は、

【化 1 5】

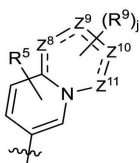


20

であり、そのうち、 Z^9 および Z^{10} は、それぞれ C H および N から独立に選ばれ；および／または

構成単位

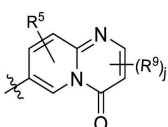
【化 1 6】



30

は、

【化 1 7】



40

であり；および／または

j は 1 または 2 である、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルは、ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、または $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されており；および／または

50

各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルは、ハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されており；および／または

各 R^9 は、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、ハロゲンまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-O-メチル$ 、 $-エチル-OH$ 、または $-メチル-C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されている、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

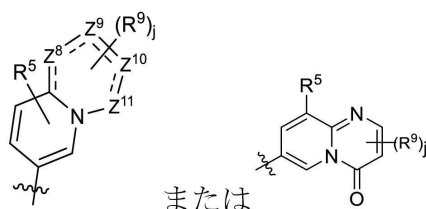
【請求項 13】

各 R^9 は、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、フルオロまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-O-メチル$ 、 $-エチル-OH$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、または $-CH_2C(=O)NH_2$ から選ばれる基で任意に置換されている、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

構成単位

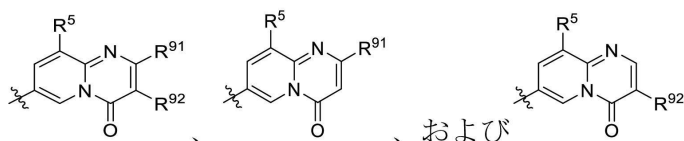
【化 18】



20

は、

【化 19】



30

からなる群より選ばれ、

そのうち、各 R^{91} は、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-12} アルキルは C_{1-12} アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-12}$ アルキル- $O-C_{1-12}$ アルキルで任意に置換されており、

そのうち、各 R^{92} は、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-12}$ アルキル- OH 、 $-C_{1-12}$ アルキル- $O-C_{1-12}$ アルキル、または $-C_{1-12}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されており；および／または

40

各 R^{91} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルは C_{1-6} アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-6}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルで任意に置換されており；および／または

各 R^{91} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびヒドロキシルから独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-4}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルで任意に置換されており；および／または

50

各 R^{91} は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、ハロゲンまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは－エチル－Ｏ－メチル、または－エチル－ＯＨで任意に置換されており；および／または

各 R^{91} は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、フルオロまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは－エチル－Ｏ－メチル、または－エチル－ＯＨで任意に置換されており；および／または

各 R^{92} は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは－ C_{1-6} アルキル－ＯＨ、－ C_{1-6} アルキル－Ｏ－ C_{1-6} アルキル、または－ C_{1-6} アルキル－ $C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されており；および／または

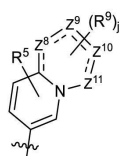
各 R^{92} は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは－ C_{1-4} アルキル－ＯＨ、－ C_{1-4} アルキル－Ｏ－ C_{1-4} アルキル、または－ C_{1-4} アルキル－ $C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されており；および／または

各 R^{92} は、ヒドロキシル、メトキシ、およびハロゲンからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは－エチル－ＯＨ、－エチル－Ｏ－メチル、または－メチル－ $C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されており；および／または

各 R^{92} は、ヒドロキシル、メトキシ、およびハロゲンからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは－エチル－ＯＨ、－エチル－Ｏ－メチル、－ $CH_2C(=O)NHCH_3$ 、または－ $CH_2C(=O)NH_2$ で任意に置換されており；および／または

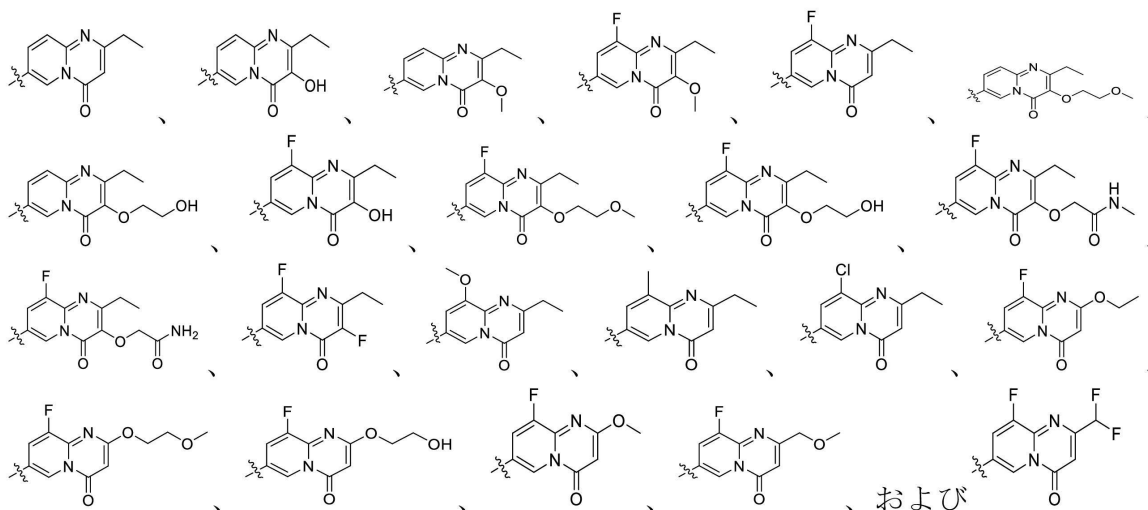
構成単位

【化 2 0】



は、

【化 2 1】

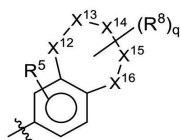


からなる群より選ばれる、請求項 10 または 11 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

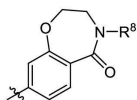
構成単位

【化 2 2】



は、

【化 2 3】



10

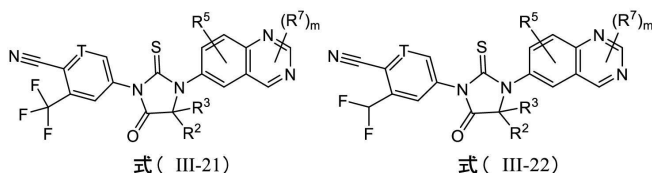
であり；および／または

各 R^8 は、 C_{1-4} アルキルから独立に選ばれ；および／または各 R^8 は、エチルから独立に選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

式 (I) の化合物は、下記式 (III-21) の化合物または下記式 (III-22) の化合物であり：

20

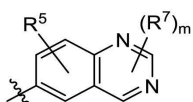


〔式中、 m は 1 または 2 であり、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する〕；および／または。

構成単位

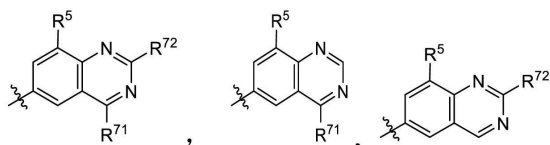
30

【化 2 5】



は、

【化 2 6】



40

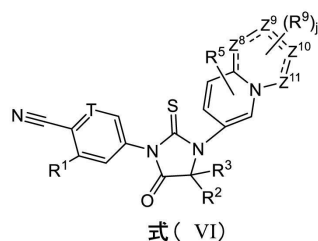
である、請求項 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

式 (I) の化合物は、下記式 (VI) の化合物であり：

50

【化 2 7】

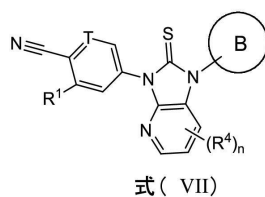


〔式中、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する；および／または

R^1 は、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる〕；および／または

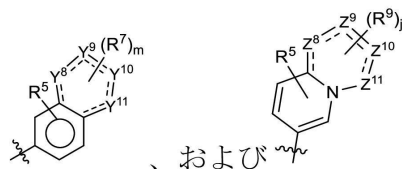
式 (I) の化合物は、下記式 (VII) の化合物である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 2 8】



〔式中、B 環は、

【化 2 9】

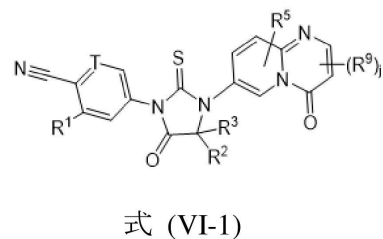


からなる群より選ばれる〕。

【請求項 1 8】

式 (I) の化合物は、下記式 (VI-1) の化合物である：

【化 3 0】



〔式中、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する；および／または

R^1 は、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる〕、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

次の化合物：

10

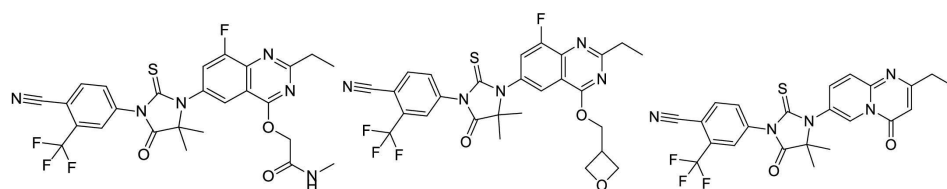
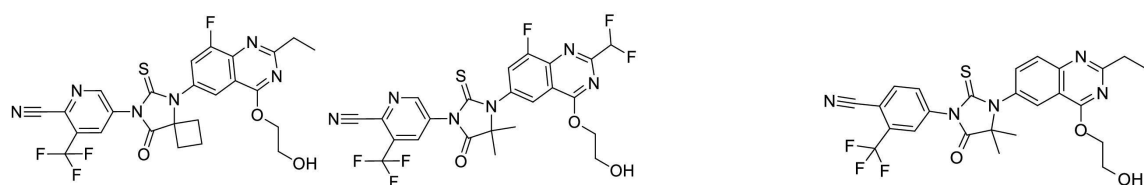
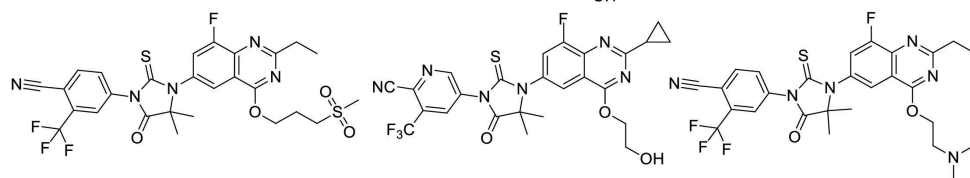
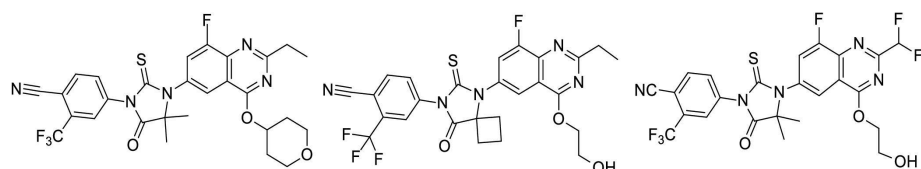
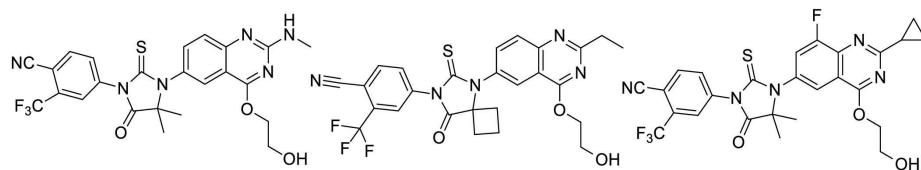
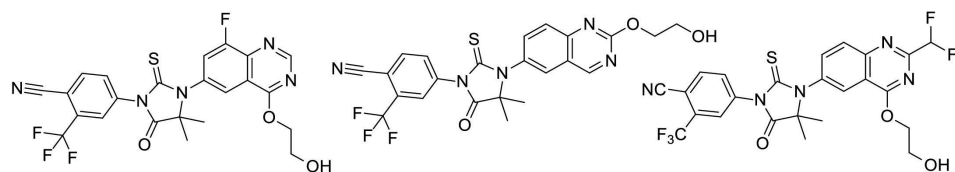
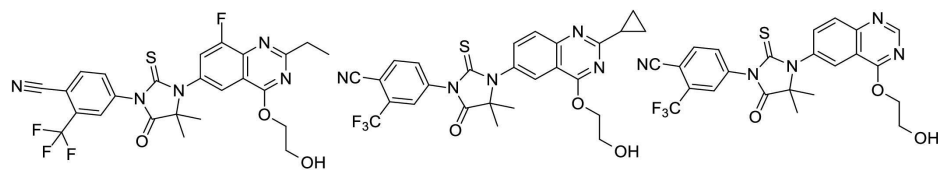
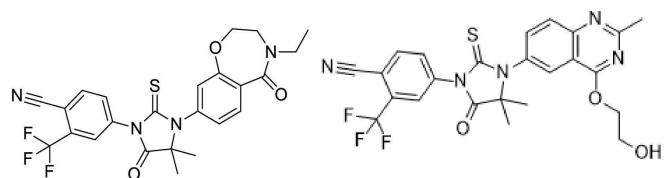
20

30

40

50

【化 3 1】



10

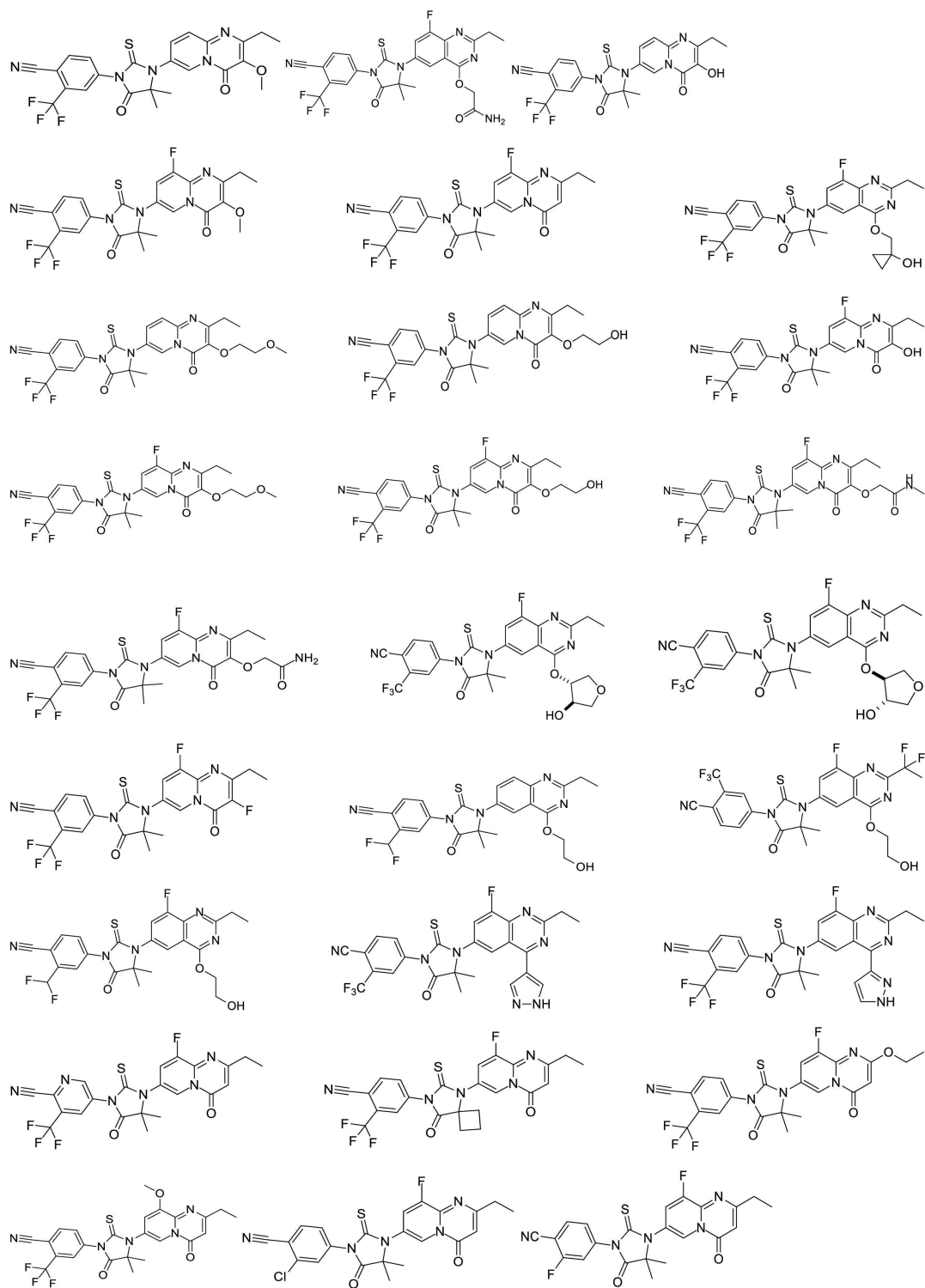
20

30

40

50

【化 3 2】



10

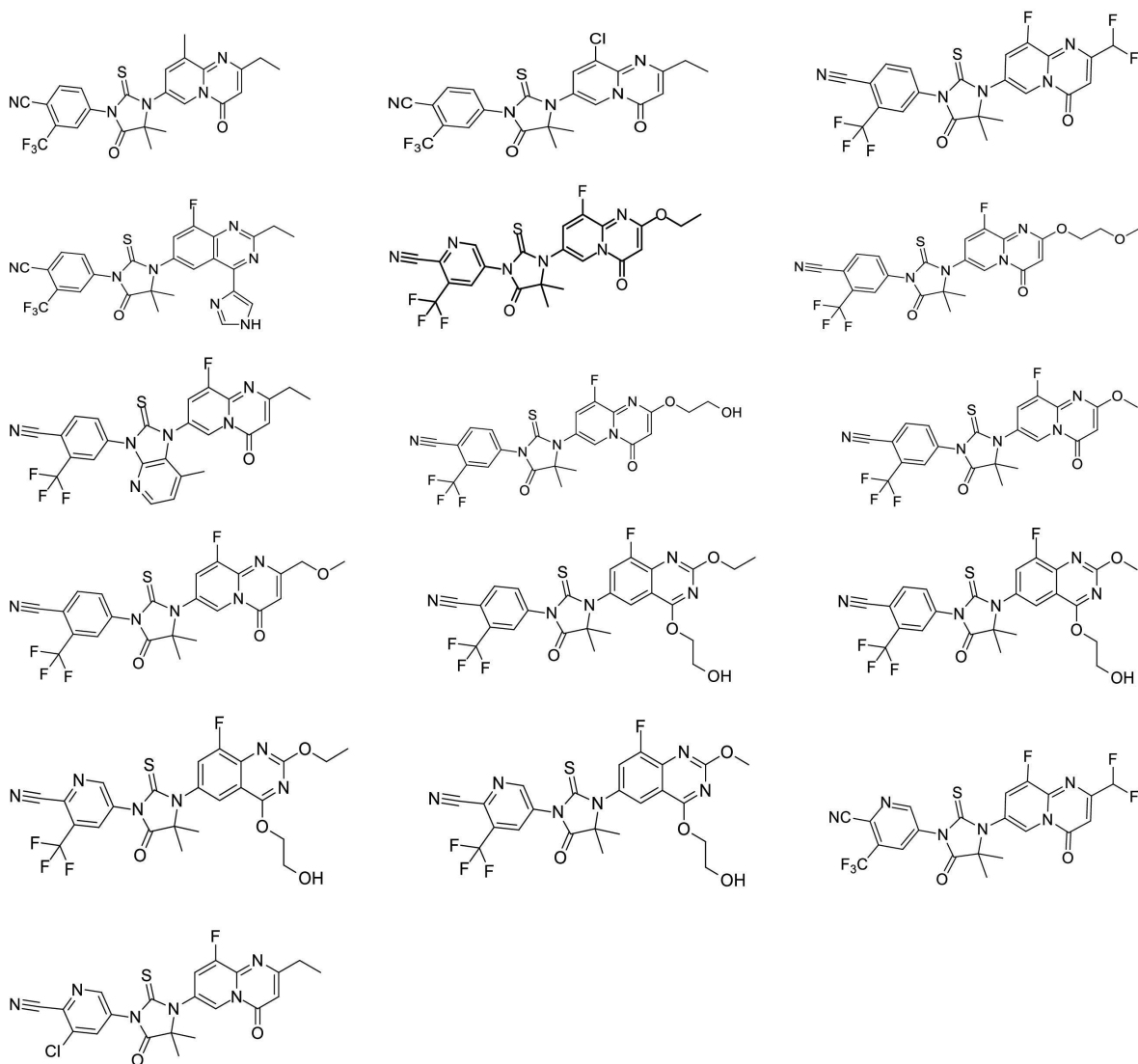
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 1】

アンドロゲン媒介性疾患を予防または治療するための、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項 2 0 の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2017 年 8 月 7 日および 2018 年 4 月 13 日に、それぞれ中華人民共和国知的財産局に提出された出願番号 201710667860.4、および 201810333652.5 である中国発明特許出願の権利や利益を主張し、それらの特許出願の内容は、全体として参照により本明細書に組み込まれている。

【0 0 0 2】

本発明は、医薬分野に属し、具体的には、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され

50

る塩、その製造方法、該化合物を含む医薬組成物、およびそれらのアンドロゲン媒介性関連疾患の治療薬の製造における使用に関する。

【背景技術】

【0003】

アンドロゲン受容体（AR）は、核受容体スーパーファミリーにおけるステロイド受容体に属し、アンドロゲン（例えば、テストステロンおよびジヒドロテストステロン等）に結合した後、ARは熱ショックタンパク質によって形成された複合体から放出され、リン酸化反応を経て二量体を形成し、それが細胞核に転移し、関連するDNAフラグメントに結合してその標的遺伝子の転写を刺激する。リガンド結合により活性化されるアンドロゲン受容体の転写活性は、コアクチベーター（co-activators）のタンパク質協同によって達成される。AR拮抗薬の主な役割は、テストステロンまたはジヒドロテストステロンとアンドロゲン受容体との結合を直接阻止し、細胞に対するアンドロゲンの効果を遮断し、抗アンドロゲンの役割を果たし、細胞成長を阻害し、最終的に細胞アポトーシスを促進し、前立腺癌を治療する重要な役割を果たす。Medivation & Astellas社により開発されたアンドロゲン受容体拮抗薬（Enzalutamide）は、すでに販売されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】CN103804358A

20

CN104341396A

CN106146474A

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

アンドロゲン受容体拮抗薬の重要な役割に鑑み、治療薬として適切なアンドロゲン受容体拮抗薬を開発することが特に重要である。一般に、医薬活性成分としての化合物は、生物活性、安全性、生物学的利用能、安定性などの面で優れた特性を有する必要がある。本発明は、アンドロゲン受容体拮抗薬として使用するための新規構造を有するジアリールチオヒダントイン化合物を提供し、このような構造を有する化合物が優れた抗腫瘍効果を示し、上記の優れた特性を有することを発見した。

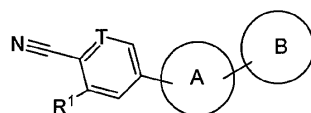
30

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様では、本発明は、下記式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する：

【化1】



式(I)

40

【式中、

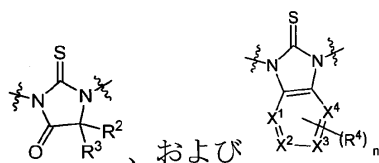
Tは、CHおよびNからなる群より選ばれ、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、およびハロゲン置換C₁₋₁₂アルキルからなる群より選ばれ、

A環は、

50

【化2】



からなる群より選ばれ、

R^2 および R^3 は、それぞれ C_{1-12} アルキルからなる群より独立に選ばれるか、 R^2 および R^3 は、互いに接続して1つの3～6員のシクロアルキルを形成し、

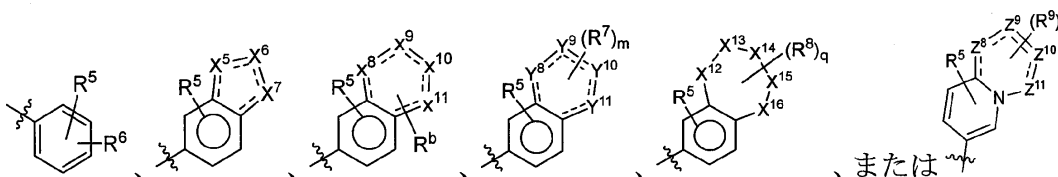
X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ CH および N からなる群より独立に選ばれ、少なくとも1つは N であり、

n は0、1、2または3であり、

各 R^4 は、それぞれ C_{1-12} アルキルからなる群より独立に選ばれ、

B環は

【化3】



であり、

R^5 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれ、

R^6 は、 C_{1-12} アルキルアミノカルボニルからなる群より選ばれ、

X^5 、 X^6 、および X^7 のうちの1つは $N(-R^a)$ であり、残りは CH または N であり、

R^a は、5員のヘテロシクロアルキルから選ばれ、そのうちヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、またはアミノで任意に置換されており、

X^8 、 X^9 、 X^{10} 、および X^{11} は、それぞれ CH 、 $C(=O)$ 、 N 、および NH からなる群より独立に選ばれ、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、および X^{11} のうちの3つは、それぞれ $C(=O)$ 、 N および NH であり、

R^b は C_{1-12} アルキルから選ばれ、そのうち、 C_{1-12} アルキルはハロゲンで任意に置換されており、

Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} は、それぞれ CH および N からなる群より独立に選ばれ、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} のうちの少なくとも2つは N であり、

m は、0、1または2であり、

各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシ、アミノ、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリールおよび C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち、 C_{1-12} アルキル、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、または C_{1-12} アルキルアミノは、ハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル- OH 、 $-C_{1-12}$ アルキル- $(3\sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-12}$ アルキル- $S(=O)_2R^c$ 、 $-C_{1-12}$ アルキル- NR^dR^e 、 $-C_{1-12}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ 、ハロゲンもし

くはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-12}$ アルキル（3～10員シクロアルキル）、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている3～10員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で置換されており、

Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、および Z^{11} は、それぞれCH、C(=O)、およびNからなる群より独立に選ばれ、

jは、0、1または2であり、

各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-12} アルキルはハロゲンまたは C_{1-12} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル-O- C_{1-12} アルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル-OH、または $-C_{1-12}$ アルキル-C(=O)NR^fR^gから選ばれる基で任意に置換されており、

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素、 C_{1-12} アルキル、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれ、

X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、および X^{16} のうちの2つは、それぞれNHおよびC(=O)であり、残りはCH₂、O、またはSであり、

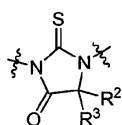
qは0、1、2、3、または4であり、

各 R^8 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～10員シクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員のヘテロシクロアルキル、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、

ただし、条件は以下のとおり、

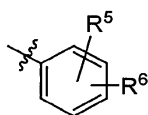
A環が

【化4】



から選ばれる場合、B環は

【化5】



ではなく、 R^7 が C_{1-12} アルコキシからなる選ばれる場合、 R^7 は Y^9 、 Y^{10} 、または Y^{11} における水素を置換する。]

他の一態様によれば、本発明は、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。いくつかの実施形態において、本発明に係る医薬組成物は、薬学的に許容される補助剤をさらに含む。

【0007】

別の一態様によれば、本発明は、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物を、治療に必要な哺乳類（好ましくは、ヒト）に投与することを含む哺乳類のアンドロゲン媒介性疾患の治療方法に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

【0008】

また、他の一態様によれば、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物の、アンドロゲン媒介性疾患の治療薬の製造における使

用に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

【0009】

さらなる一態様では、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物の、アンドロゲン媒介性疾患の治療における使用に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

【0010】

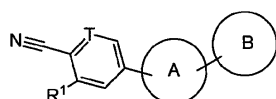
さらなる一態様では、本発明は、アンドロゲン媒介性疾患を予防または治療するための、式（I）またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

【0011】

一態様では、本発明は、下記式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0012】

【化6】



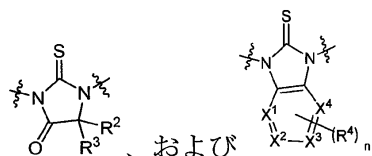
式(I)

【式中、Tは、CHおよびNからなる群より選ばれ、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁–₁₂アルキル、およびハロゲン置換C₁–₁₂アルキルからなる群より選ばれ、

A環は、

【化7】



からなる群より選ばれ、

R²およびR³は、それぞれC₁–₁₂アルキルからなる群より独立に選ばれるか、R²およびR³は、互いに接続して1つの3～6員のシクロアルキルを形成し、

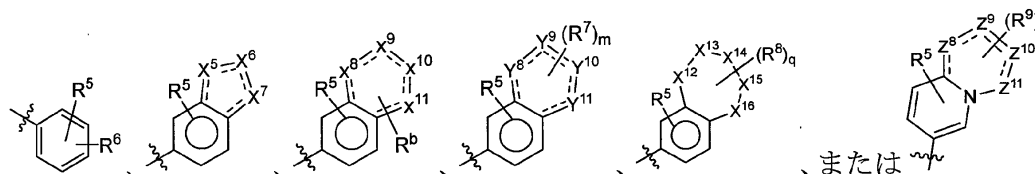
X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれ、少なくとも1つはNであり、

nは0、1、2または3であり、

各R⁴は、それぞれC₁–₁₂アルキルからなる群より独立に選ばれ、

B環は

【化8】



であり、

R⁵は、水素、C₁–₁₂アルキル、C₁–₁₂アルコキシ、およびハロゲンからなる群

より選ばれ、

R^6 は、 C_{1-12} アルキルアミノカルボニルからなる群より選ばれ、

X^5 、 X^6 、および X^7 のうちの 1 つは $N(-R^a)$ であり、残りは CH または N であり、

R^a は、3～10 員のヘテロシクロアルキルから選ばれ、そのうちヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～10 員シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシヒドロキシル、またはアミノで任意に置換されており、

X^8 、 X^9 、 X^{10} 、および X^{11} は、それぞれ CH 、 $C(=O)$ 、 N 、および NH からなる群より独立に選ばれ、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、および X^{11} のうちの 3 つは、それぞれ $C(=O)$ 、 N および NH であり、

R^b は C_{1-12} アルキルから選ばれ、そのうち、 C_{1-12} アルキルはハロゲンで任意に置換されており、

Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} は、それぞれ CH および N からなる群より独立に選ばれ、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} のうちの少なくとも 2 つは N であり、

m は、0、1 または 2 であり、

各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシ、アミノ、3～10 員シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、5～10 員のヘテロアリアルおよび C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち、 C_{1-12} アルキル、3～10 員シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、5～10 員のヘテロアリアル、または C_{1-12} アルキルアミノは、ハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル- OH 、 $-C_{1-12}$ アルキル- (3～10 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-12}$ アルキル- $S(=O)_2R^c$ 、 $-C_{1-12}$ アルキル- NR^dR^e 、 $-C_{1-12}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-12}$ アルキル- (3～10 員シクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている 3～10 員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で置換されており、

Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、および Z^{11} は、それぞれ CH 、 $C(=O)$ 、および N からなる群より独立に選ばれ、

j は、0、1 または 2 であり、

各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-12} アルキルはハロゲンまたは C_{1-12} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル- $O-C_{1-12}$ アルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-12}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されており、

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素、 C_{1-12} アルキル、3～10 員シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれ、

X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、および X^{16} のうちの 2 つは、それぞれ NH および $C(=O)$ であり、残りは CH_2 、 O 、または S であり、

q は 0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^8 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～10 員シクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10 員のヘテロシクロアルキル、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、

ただし、条件は以下のとおり、

A 環が

10

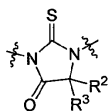
20

30

40

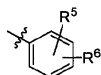
50

【化 9】



から選ばれる場合、B環は、

【化 10】



ではなく、 R^7 は、 C_{1-12} アルコキシからなる選ばれる場合、 R^7 は Y^9 、 Y^{10} 、または Y^{11} における水素を置換する。]

本明細書に記載のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルには、ヘテロ原子が一般に硫黄、酸素、および／または窒素からなる群より独立に選ばれる1個、2個、または3個のヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは1個または2個のOを含み、ヘテロアリアルは1個または2個のN原子を含む。

【0013】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、およびハロゲン置換 C_{1-6} アルキルからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロゲンおよびハロゲン置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブromo、およびフルオロ置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、およびフルオロ置換メチルからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキルから選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロ置換 C_{1-4} アルキルから選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロ置換メチルから選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^1 は、トリフルオロメチルから選ばれる。

【0015】

いくつかの実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれ、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つまたは2つはNであり、残りはCHである。

【0016】

いくつかの実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれ、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つはNであり、残りはCHである。

【0017】

いくつかの実施形態において、A環は

10

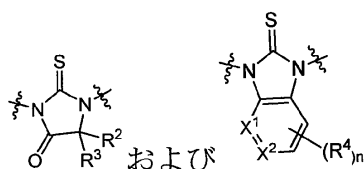
20

30

40

50

【化 1 1】



からなる群より選ばれ、そのうち X^1 および X^2 は、それぞれ C H および N からなる群より独立に選ばれ、少なくとも 1 つは N であり、 n は 0、1、2 または 3 ある。

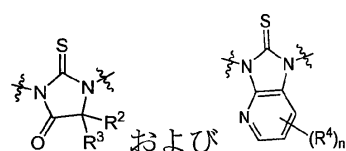
10

【0 0 1 8】

いくつかの実施形態において、

A 環は

【化 1 2】



20

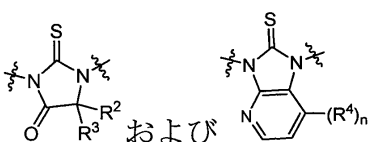
からなる群より選ばれ、 n は 0 または 1 である。

【0 0 1 9】

いくつかの実施形態において、

A 環は

【化 1 3】



30

からなる群より選ばれ、 n は 0 または 1 である。

【0 0 2 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、それぞれ C_{1-6} アルキルから独立に選ばれるか、または R^2 および R^3 は、互いに接続して 1 つの 3 ~ 6 員のシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、それぞれ C_{1-4} アルキルから独立に選ばれるか、または R^2 および R^3 は、互いに接続して 3 ~ 4 員のシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は、それぞれメチルおよびエチルからなる群より独立に選ばれ、または R^2 および R^3 は、互いに接続して 3 ~ 4 員のシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する。

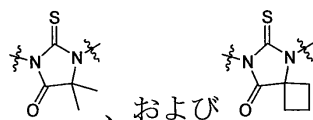
40

【0 0 2 1】

いくつかの具体的な実施形態において、A 環は、

50

【化 1 4】



からなる群より選ばれる。

【0022】

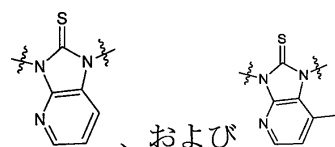
いくつかの実施形態において、各 R^4 は、それぞれ C_{1-6} アルキルから独立に選ばれる。
 いくつかの実施形態において、各 R^4 は、それぞれ C_{1-4} アルキルから独立に選ばれる。
 いくつかの実施形態において、各 R^4 は、それぞれメチルから独立に選ばれる。

10

【0023】

いくつかの具体的な実施形態において、A環は、

【化 1 5】



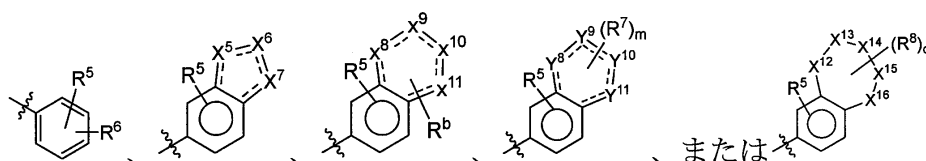
20

からなる群より選ばれる。

【0024】

いくつかの実施形態において、B環は、

【化 1 6】



30

である。

【0025】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} は、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、メチル、メトキシ、フルオロ、およびクロロからなる群より選ばれる。

40

【0026】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素およびハロゲンからなる群より選ばれる。

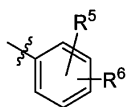
他のいくつかの実施形態において、 R^5 は、水素およびフルオロからなる群より選ばれる。

【0027】

いくつかの実施形態において、構成単位

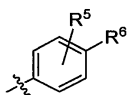
50

【化 1 7】



は

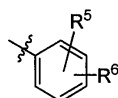
【化 1 8】



10

である。いくつかの実施形態において、構成単位

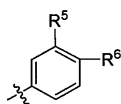
【化 1 9】



20

は

【化 2 0】



である。

30

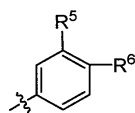
【0 0 2 8】

いくつかの実施形態において、 R^6 は C_{1-6} アルキルアミノカルボニルから選ばれる。
 いくつかの実施形態において、 R^6 は C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選ばれる。
 いくつかの実施形態において、 R^6 はメチルアミノカルボニルから選ばれる。

【0 0 2 9】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

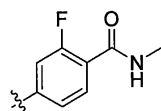
【化 2 1】



40

は

【化 2 2】



50

である。

【0030】

いくつかの実施形態において、 X^5 、 X^6 、および X^7 は、それぞれCH、N、およびN($-R^a$)からなる群より独立に選ばれ、且つ X^5 、 X^6 、および X^7 のうちの少なくとも2つはそれぞれNおよびN($-R^a$)であり、残りはCHまたはNである。

【0031】

いくつかの実施形態において、 X^5 、 X^6 、および X^7 は、それぞれCH、N、およびN($-R^a$)からなる群より独立に選ばれ、且つ X^5 、 X^6 、および X^7 のうちの2つはそれぞれNおよびN($-R^a$)であり、残りはCHまたはNである。

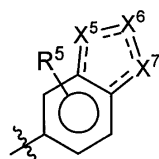
【0032】

いくつかの実施形態において、 X^5 、 X^6 、および X^7 は、それぞれCH、N、およびN($-R^a$)からなる群より独立に選ばれ、且つ互いに異なっている。

【0033】

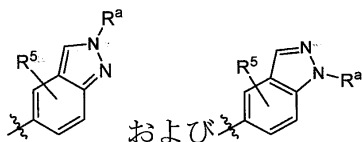
いくつかの実施形態において、構成単位

【化23】



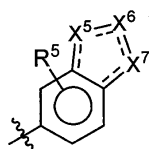
は、

【化24】



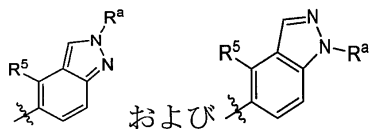
からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位

【化25】



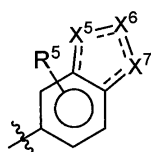
は、

【化26】



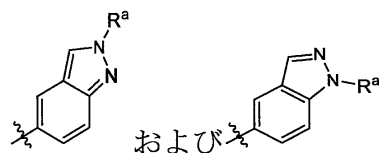
からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位

【化 2 7】



は、

【化 2 8】



からなる群より選ばれる。

【0034】

いくつかの実施形態において、 R^a は、3～7員のヘテロシクロアルキルから選ばれ、そのうちヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシヒドロキシル、またはアミノで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、5員のヘテロシクロアルキルから選ばれ、そのうちヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、またはアミノで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、5員オキサシクロアルキルから選ばれ、該オキサシクロアルキルはヒドロキシルで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は

【化 2 9】

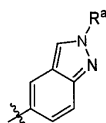


から選ばれる。

【0035】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

【化 3 0】



は

10

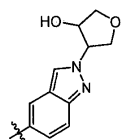
20

30

40

50

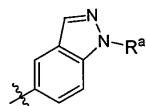
【化 3 1】



であり、前記構成単位

【化 3 2】

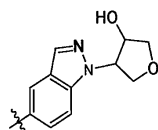
10



は

【化 3 3】

20



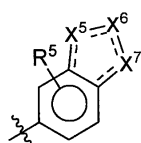
である。

【0 0 3 6】

いくつかの具体的な実施形態において、構成単位

【化 3 4】

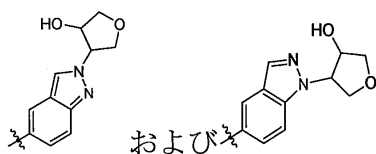
30



は、

【化 3 5】

40



からなる群より選ばれる。

【0 0 3 7】

いくつかの実施形態において、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、および X^{11} は、それぞれCH、C(=O)、N、およびNHからなる群より独立に選ばれ、且つ互いに異なっている。

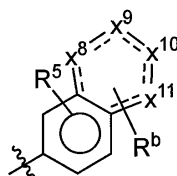
いくつかの実施形態において、前記 R^b は、NHまたはCH上の水素を置換している。

いくつかの実施形態において、前記 R^b は、NH上の水素を置換している。

【0 0 3 8】

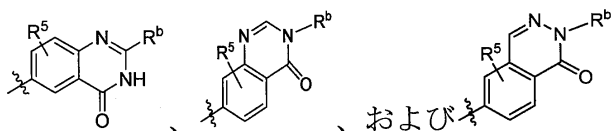
50

いくつかの実施形態において、構成単位
【化 3 6】

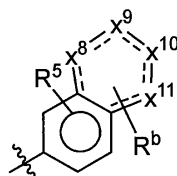


は、

【化 3 7】

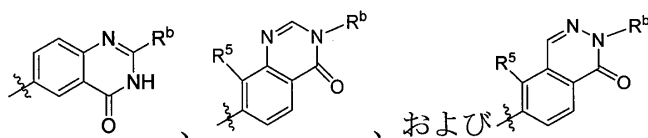


からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位
【化 3 8】



は、

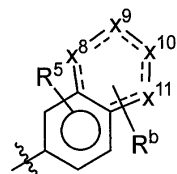
【化 3 9】



からなる群より選ばれる。

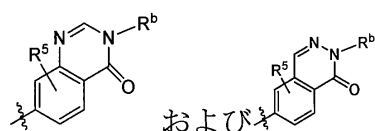
【0039】

いくつかの実施形態において、構成単位
【化 4 0】



は、

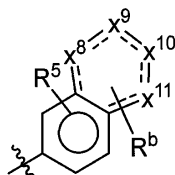
【化 4 1】



からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位

【化 4 2】

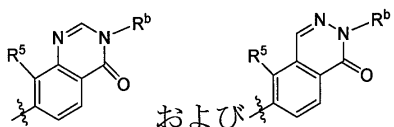
10



は、

【化 4 3】

20



からなる群より選ばれる。

【0 0 4 0】

いくつかの実施形態において、 R^b は、 C_{1-6} アルキルからなる群より選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルがフルオロまたはクロロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b は C_{1-4} アルキルから選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルはフルオロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b はエチルから選ばれ、そのうちエチルはフルオロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b は、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CF_3$ からなる群より選ばれる。

30

【0 0 4 1】

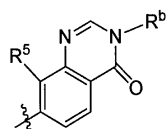
いくつかの実施形態において、 R^b は C_{1-6} アルキルから選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルはフルオロまたはクロロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b は、 C_{1-4} アルキルからなる群より選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルフルオロで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b はエチルから選ばれ、そのうちエチルフルオロで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^b は $-CH_2CF_3$ から選ばれる。

40

【0 0 4 2】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

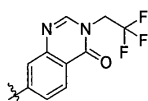
【化 4 4】



50

は、

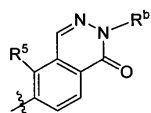
【化 4 5】



であり、前記構成単位

【化 4 6】

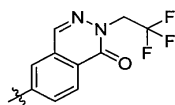
10



は、

【化 4 7】

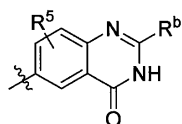
20



であり、前記構成単位

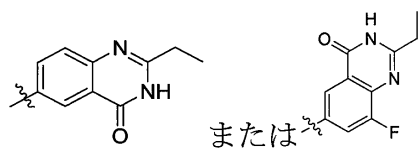
【化 4 8】

30



は、

【化 4 9】



40

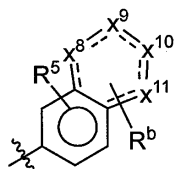
である。

【 0 0 4 3】

いくつかの具体的な実施形態において、構成単位

50

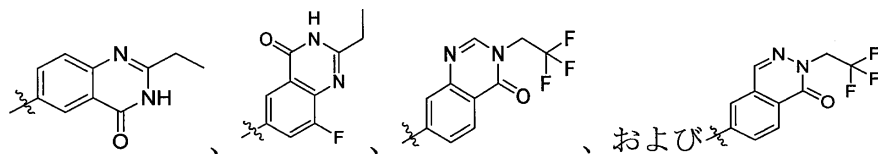
【化 5 0】



は、

【化 5 1】

10



からなる群より選ばれる。

【0044】

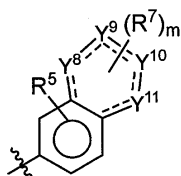
いくつかの実施形態において、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれ、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、および Y^{11} のうちの2つはNであり、残りはCHである。

20

【0045】

いくつかの実施形態において、構成単位

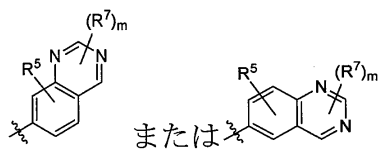
【化 5 2】



30

は、

【化 5 3】



40

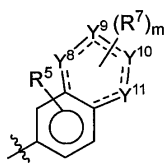
である。

【0046】

いくつかの実施形態において、構成単位

50

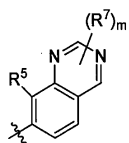
【化 5 4】



は、

【化 5 5】

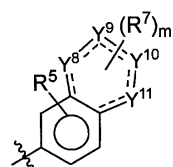
10



である。いくつかの実施形態において、構成単位

【化 5 6】

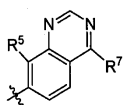
20



は、

【化 5 7】

30



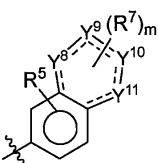
である。

【 0 0 4 7】

いくつかの実施形態において、構成単位

【化 5 8】

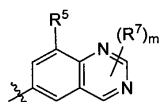
40



は、

50

【化 5 9】



である。

【0048】

いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれ水素、 C_{1-12} アルキル、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-12} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれ水素、 C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれ C_{1-4} アルキルから独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれメチルから独立に選ばれる。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素、 C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素および C_{1-4} アルキルからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は、それぞれ水素およびメチルからなる群より独立に選ばれる。

【0050】

いくつかの実施形態において、 m は1または2である。

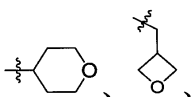
いくつかの実施形態において、前記 R^7 はCH上の水素を置換する。

【0051】

いくつかの実施形態において、各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、または C_{1-6} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル- $(3\sim6\text{員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O) $_2R^c$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-NR $^dR^e$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-C(=O)NR $^fR^g$ 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-6}$ アルキル- $(3\sim6\text{員のシクロアルキル})$ 、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている3～6員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で任意に置換されており、ただし、条件は以下のとおり、 R^7 が C_{1-6} アルコキシから選ばれる場合、 R^7 は Y^9 、 Y^{10} 、または Y^{11} における水素を置換する。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、3～6員のシクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、および C_{1-4} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-4} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、 $-C_{1-4}$ アルキル- $(3\sim6\text{員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル-S(=O) $_2R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル-NR $^dR^e$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル-C(=O)NR $^fR^g$ 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-4}$ アルキル- $(3\sim6\text{員のシクロアルキル})$ 、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている5～6員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で任意に置換されており、ただし、条件は以下のとおり、 R^7 が

C₁ - 4 アルコキシから選ばれる場合、R⁷はY⁹、Y¹⁰、またはY¹¹における水素を置換する。いくつかの実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、ピラゾリル

、イミダゾリル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチル、エチル、またはシクロプロピルは、フルオロで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、-エチル-OH、テトラヒドロピラニル、-メチル-(オキセタン)、-プロピル-S(=O)₂R^c、-エチル-NR^dR^e、-メチル-C(=O)NR^fR^g、ヒドロキシルで任意に置換されているシクロプロピルメチル-、またはヒドロキシルで任意に置換されているテトラヒドロフラニルから選ばれる基で任意に置換されており、ただし、条件は以下のとおり、R⁷がメトキシおよびエトキシからなる群より選ばれる場合、R⁷はY⁹、Y¹⁰、またはY¹¹における水素を置換する。いくつかの実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルフルオロで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、-エチル-OH、
【化60】



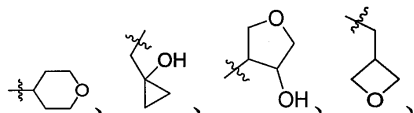
-プロピル-S(=O)₂CH₃、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)NH₂、-エチル-N(CH₃)₂、ヒドロキシルで任意に置換されている
【化61】



またはヒドロキシルで任意に置換されている
【化62】



から選ばれる基で任意に置換されており、ただし、条件は以下のとおり、R⁷がメトキシおよびエトキシからなる群より選ばれる場合、R⁷はY⁹、Y¹⁰、またはY¹¹における水素を置換する。いくつかの実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、ピラゾリル、イミダゾリル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、-エチル-OH、
【化63】



10

20

30

40

50

－プロピル－S(=O)₂CH₃、－CH₂C(=O)NHCH₃、－CH₂C(=O)NH₂もしくは－エチル－N(CH₃)₂から選ばれる基で任意に置換されており、ただし、条件は以下のとおり、R⁷がメトキシおよびエトキシからなる群より選ばれる場合、R⁷はY⁹、Y¹⁰、またはY¹¹における水素を置換する。

【0052】

いくつかの具体的な実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、

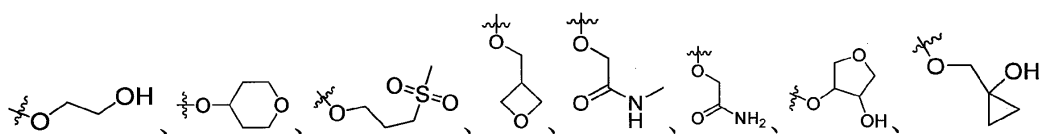
【化64】



10

メチルアミノ、

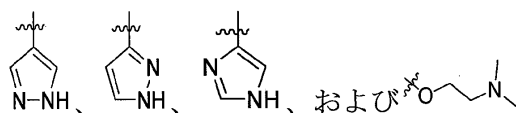
【化65】



20

メトキシ、エトキシ、

【化66】



からなる群より独立に選ばれる。

30

【0053】

いくつかのさらなる具体的な実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、

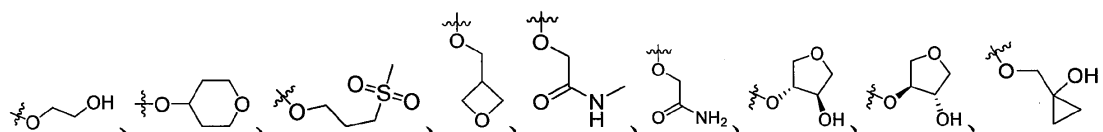
【化67】



メチルアミノ、

40

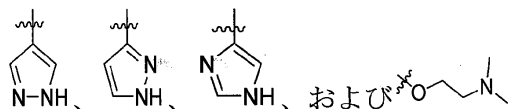
【化68】



メトキシ、エトキシ、

50

【化 6 9】



からなる群より独立に選ばれる。

【0054】

いくつかの実施形態において、各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル-OH、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル-S(=O)₂R^c、または $-C_{1-12}$ アルキル-NR^dR^e から選ばれる基で置換されている、そのうち C_{1-12} アルキル、3～10員シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、または C_{1-12} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されている。

【0055】

いくつかの実施形態において、各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O)₂R^c、または $-C_{1-6}$ アルキル-NR^dR^e から選ばれる基で置換されており、そのうち C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、または C_{1-6} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-4} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、5～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-S(=O)₂R^c、または $-C_{1-4}$ アルキル-NR^dR^e から選ばれる基で置換されており、そのうち C_{1-4} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-4} アルキルアミノは、ハロゲンで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、メチル、エチル、ヒドロキシル、シクロプロピル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-エチル-OH$ 、テトラヒドロピラニル、 $-プロピル-S(=O)_2R^c$ 、または $-エチル-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されており、そのうちメチル、エチル、シクロプロピル、またはメチルアミノはフルオロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、メチル、エチル、ヒドロキシル、シクロプロピル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、

【化 7 0】



$-プロピル-S(=O)_2CH_3$ 、または $-エチル-N(CH_3)_2$ から選ばれる基で置換されており、そのうちメチル、エチル、シクロプロピル、またはメチルアミノはフルオロで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、ジフルオロメチル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-エチル-OH$ 、

10

20

30

40

50

【化 7 1】



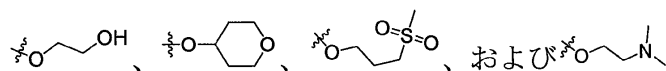
ープロピル-S(=O)₂CH₃、またはーエチル-N(CH₃)₂から選ばれる基で置換されている。

【0056】

いくつかの具体的な実施形態において、各R⁷は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、ジフルオロメチル、メチルアミノ、

10

【化 7 2】



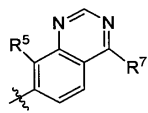
からなる群より独立に選ばれる。

【0057】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

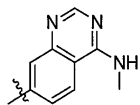
20

【化 7 3】



は、

【化 7 4】



30

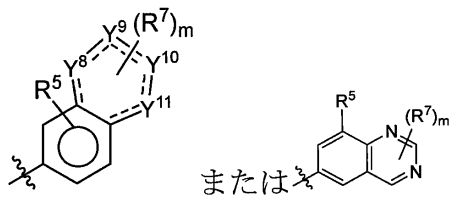
である。

【0058】

いくつかのさらなる実施形態において、前記構成単位

【化 7 5】

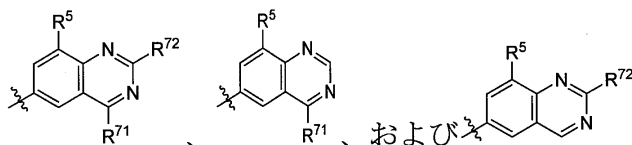
40



は、

50

【化 7 6】

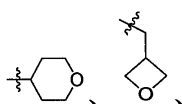


からなる群より選ばれ、

〔式中、各 R^{71} は、ヒドロキシルおよび 5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル-OH、 $-C_{1-12}$ アルキル-(3～10 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-12}$ アルキル-S(=O)₂R^c、 $-C_{1-12}$ アルキル-NR^dR^e、 $-C_{1-12}$ アルキル-C(=O)NR^fR^g、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-12}$ アルキル-(3～10 員シクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている 3～10 員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で任意に置換されており、各 R^{72} は、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10 員シクロアルキル、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-12} アルキル、3～10 員シクロアルキル、または C_{1-12} アルキルアミノハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル-OH、3～10 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル-S(=O)₂R^c、または $-C_{1-12}$ アルキル-NR^dR^e から選ばれる基で置換されている。〕

いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群より独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-(3～6 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O)₂R^c、 $-C_{1-6}$ アルキル-NR^dR^e、 $-C_{1-6}$ アルキル-C(=O)NR^fR^g、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-6}$ アルキル-(3～6 員のシクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている 3～6 員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルおよび 5～6 員のヘテロアリールからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、 $-C_{1-4}$ アルキル-(3～6 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル-S(=O)₂R^c、 $-C_{1-4}$ アルキル-NR^dR^e、 $-C_{1-4}$ アルキル-C(=O)NR^fR^g、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-4}$ アルキル-(3～6 員のシクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている 5～6 員のヘテロシクロアルキルから選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-$ エチル-OH、テトラヒドロピラニル、 $-$ メチル-(オキセタン)、 $-$ プロピル-S(=O)₂R^c、 $-$ エチル-NR^dR^e、 $-$ メチル-C(=O)NR^fR^g、ヒドロキシルで任意に置換されているシクロプロピルメチル、またはヒドロキシルで任意に置換されているテトラヒドロフラニルから選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-$ エチル-OH、

【化 7 7】



10

20

30

40

50

$\text{—プロピル—S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{—CH}_2\text{C(=O)NHCH}_3$ 、 $\text{—CH}_2\text{C(=O)NH}_2$ 、 $\text{—エチル—N(CH}_3)_2$ 、ヒドロキシルで任意に置換されている
 【化78】



またはヒドロキシルで任意に置換されている
【化 7 9】

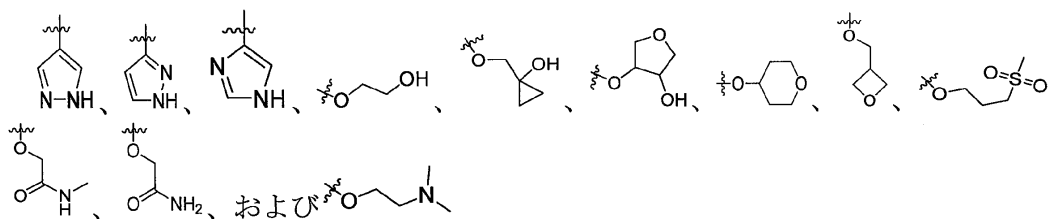


から選ばれる基で任意に置換されている。

【 0 0 5 9 】

いくつかの具体的な実施形態において、各 R^{71} は、

【化 8 0】

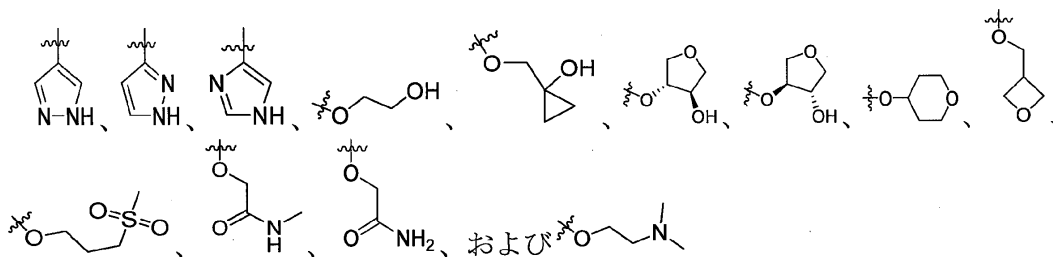


からなる群より独立に選ばれる。

【 0 0 6 0 】

いくつかのさらなる具体的な実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシル、

【化 8 1】



からなる群より独立に選ばれる。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、3~6 員のシクロアルキル、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキル、3~6 員のシクロアルキル、または C_{1-6} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、5~6 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-S(=O)₂R^c、

または $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-4} アルキルアミノから独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-4} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチル、エチル、またはシクロプロピルはフルオロで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ から選ばれる基で置換されている。

10

【0062】

いくつかの具体的な実施形態において、各 R^{72} は、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、

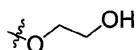
【化82】



20

メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、および

【化83】

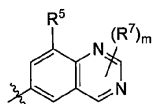


からなる群より独立に選ばれる。

【0063】

いくつかの実施形態において、前記構成単位

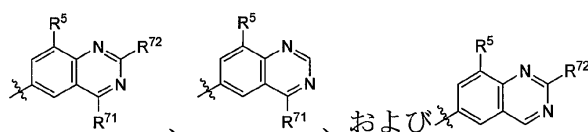
【化84】



30

は、

【化85】



40

からなる群より選ばれおり、

〔式中、

各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル $-OH$ 、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル $-S(=O)_2R^c$

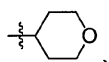
50

、または $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されており、

各 R^{72} は、 C_{1-12} アルキル、ヒドロキシル、3～10員シクロアルキル、および C_{1-12} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル $-OH$ 、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-12}$ アルキル $-S(=O)_2R^c$ 、または $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されており、そのうち C_{1-12} アルキル、3～10員シクロアルキル、または C_{1-12} アルキルアミノは、ハロゲンの基（原子団）で任意に置換されている。]

いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-S(=O)_2R^c$ 、または $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ 、5～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2R^c$ 、または $-C_{1-4}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、エポキシヘキサニル、 $-プロピル-S(=O)_2R^c$ 、または $-エチル-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、

【化86】

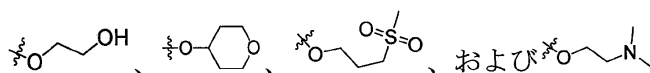


$-プロピル-S(=O)_2CH_3$ 、または $-エチル-N(CH_3)_2$ から選ばれる基で置換されている。

【0064】

いくつかの具体的な実施形態において、各 R^{71} は、

【化87】



からなる群より独立に選ばれる。

【0065】

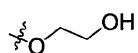
いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-6} アルキルアミノはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、5～6員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-S(=O)_2R^c$ 、または $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^dR^e$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、3～6員のシクロアルキル、および C_{1-4} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキル、3～6員のシクロアルキル、または C_{1-4} アルキルアミノは、ハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、メチル、エチル、ヒドロキシル、シクロプロピル、およびメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチル、エチル、またはシクロプロピルはフルオロで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ から選ばれる基で置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^{72} は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、ジフルオロメチル、またはメチルアミノからなる群より独立に選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ から選ばれる基で置換さ

れている。

【0066】

いくつかの具体的な実施形態において、各 R^7 は、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシル、ジフルオロメチル、メチルアミノ、および

【化88】

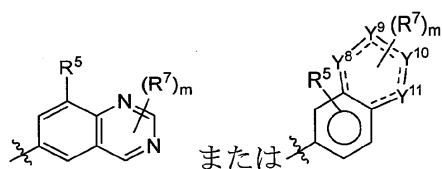


からなる群より独立に選ばれる。

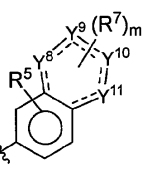
【0067】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

【化89】

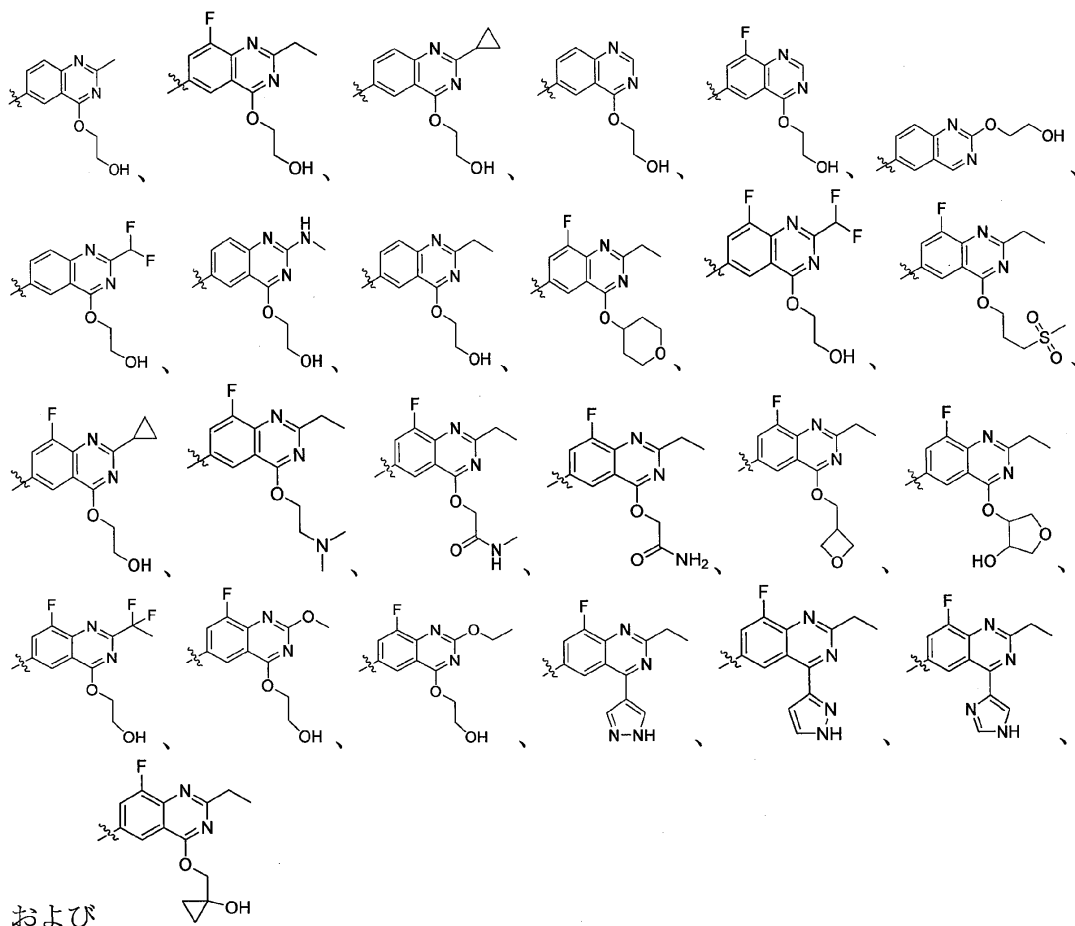


または



は、

【化90】

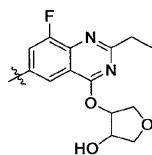


および

からなる群より選ばれる。

【0068】

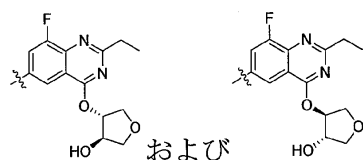
いくつかの具体的な実施形態において、
【化 9 1】



は、

10

【化 9 2】



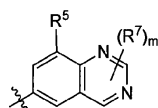
からなる群より選ばれる。

【0069】

20

いくつかの具体的な実施形態において、構成単位

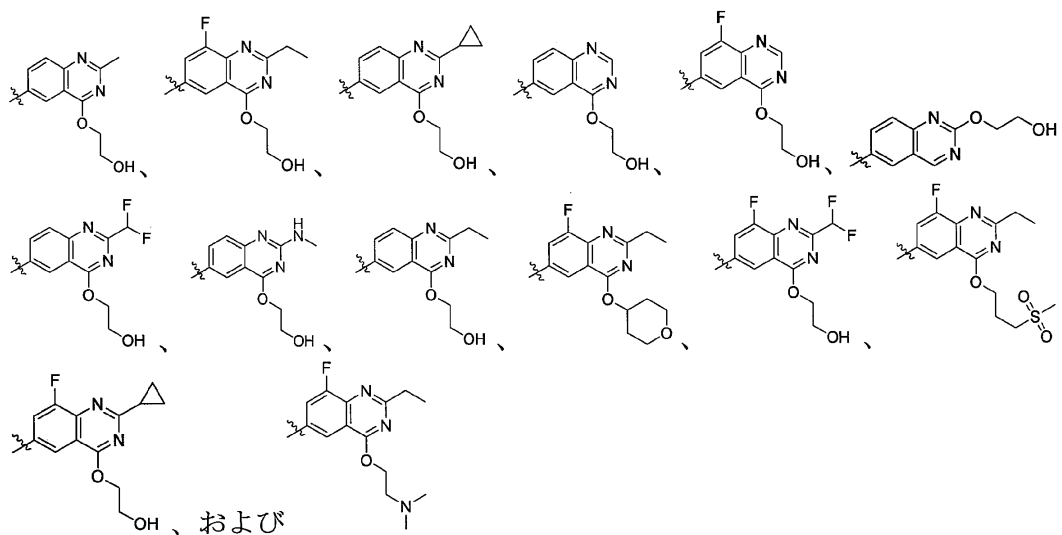
【化 9 3】



は、

【化 9 4】

30



40

からなる群より選ばれる。

【0070】

いくつかの実施形態において、Z⁸、Z⁹、Z¹⁰、およびZ¹¹は、それぞれCH、C

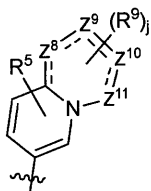
50

(=O)、およびNからなる群より独立に選ばれ、そのうちの少なくとも1つはNから選ばれる。いくつかの実施形態において、そのうちの少なくとも1つはC(=O)から選ばれ、少なくとも1つはNから選ばれる。いくつかの実施形態において、そのうちの1つはC(=O)から選ばれ、もう1つはNから選ばれ、他の2つはそれぞれCHである。

【0071】

いくつかの実施形態において、構成単位

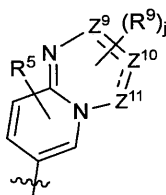
【化95】



10

は

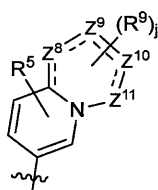
【化96】



20

であり、そのうちZ⁹、Z¹⁰およびZ¹¹は、それぞれCH、C(=O)、およびNからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位

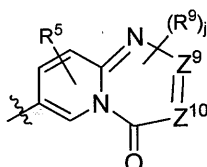
【化97】



30

は

【化98】

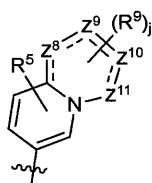


40

であり、そのうちZ⁹およびZ¹⁰は、それぞれCHおよびNからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、構成単位

50

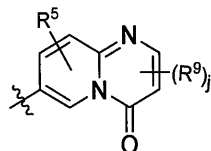
【化 9 9】



は

【化 1 0 0】

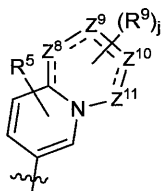
10



である。いくつかの実施形態において、構成単位

【化 1 0 1】

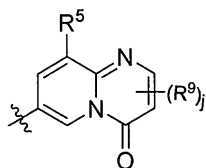
20



は

【化 1 0 2】

30



である。

いくつかの実施形態において、j は 1 または 2 である。

【0 0 7 2】

40

いくつかの実施形態において、各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルは、ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^9 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルは、ハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- OH 、または $-C_{1-4}$ アルキル- $C(=O)NR^fR^g$ から選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^9

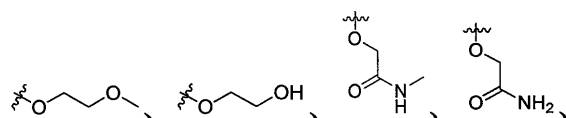
50

は、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、ハロゲンまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-\text{エチル}-\text{O}-\text{メチル}$ 、 $-\text{エチル}-\text{OH}$ 、または $-\text{メチル}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ から選ばれる基で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、各 R^9 は、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より独立に選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、フルオロまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-\text{エチル}-\text{O}-\text{メチル}$ 、 $-\text{エチル}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ から選ばれる基で任意に置換されている。

【0073】

いくつかの具体的な実施形態において、各 R^9 は、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、

【化103】



フルオロ、エトキシ、ジフルオロメチル、または

【化104】

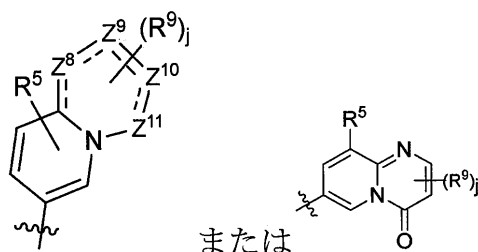


から独立に選ばれる。

【0074】

いくつかの実施形態において、前記構成単位

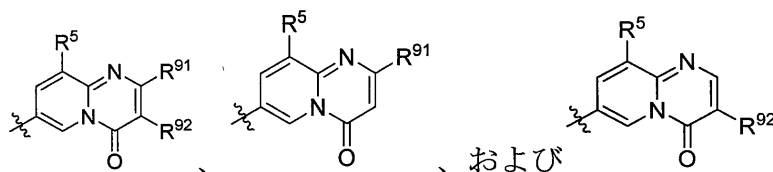
【化105】



または

は、

【化106】



からなる群より選ばれ、そのうち R^{91} は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より選ばれ、そのうち C_{1-12} アルキルは C_{1-12} アルコ

キシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル $-OH$ 、または $-C_{1-12}$ アルキル $-O-C_{1-12}$ アルキルで任意に置換されており、そのうち R^{92} はヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-12}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-12}$ アルキル $-O-C_{1-12}$ アルキル、または $-C_{1-12}$ アルキル $-C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されている。

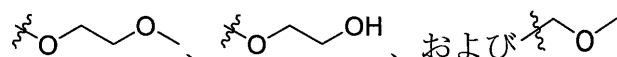
【0075】

いくつかの実施形態において、 R^{91} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より選ばれ、そのうち C_{1-6} アルキルは C_{1-6} アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、または $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{91} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群より選ばれ、そのうち C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ 、または $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{91} は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、ハロゲンまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-エチル-O-メチル$ 、または $-エチル-OH$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{91} は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、およびヒドロキシルからなる群より選ばれ、そのうちメチルまたはエチルは、フルオロまたはメトキシで任意に置換されており、そのうちヒドロキシルは $-エチル-O-メチル$ 、または $-エチル-OH$ で任意に置換されている。

【0076】

いくつかの具体的な実施形態において、 R^{91} は、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、

【化107】



からなる群より選ばれる。

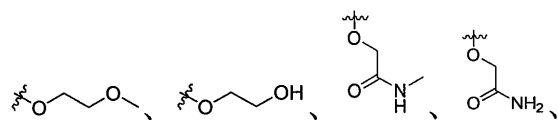
【0077】

いくつかの実施形態において、 R^{92} は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{92} は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンからなる群より選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキル、または $-C_{1-4}$ アルキル $-C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{92} は、ヒドロキシル、メトキシ、およびハロゲンからなる群より選ばれ、そのうちヒドロキシルは $-エチル-OH$ 、 $-エチル-O-メチル$ 、または $-メチル-C(=O)NR^fR^g$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{92} は、ヒドロキシル、メトキシおよびハロゲンからなる群より選ばれ、そのうちヒドロキシルは、 $-エチル-OH$ 、 $-エチル-O-メチル$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、または $-CH_2C(=O)NH_2$ で任意に置換されている。

【0078】

いくつかの具体的な実施形態において、 R^{92} は、ヒドロキシル、メトキシ、

【化 1 0 8】



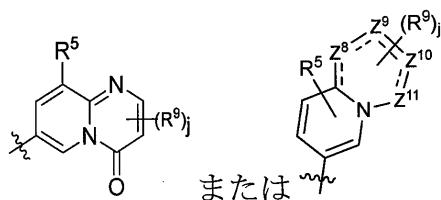
およびフルオロからなる群より選ばれる。

【0 0 7 9】

いくつかの具体的な実施形態において、前記構成単位

10

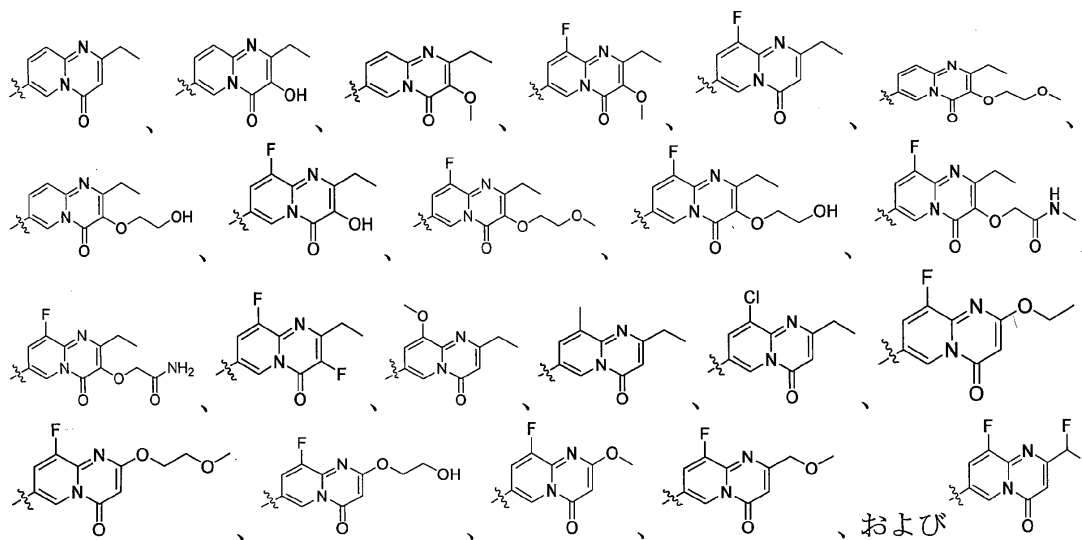
【化 1 0 9】



は、

20

【化 1 1 0】



30

からなる群より選ばれる。

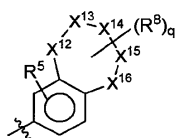
【0 0 8 0】

40

いくつかの実施形態において、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、および X^{16} のうちの2つは、それぞれNHおよびC(=O)であり、残りはCH₂またはOである。

いくつかの実施形態において、構成単位

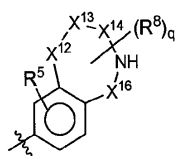
【化 1 1 1】



50

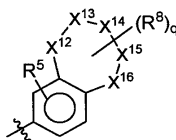
は、

【化 1 1 2】



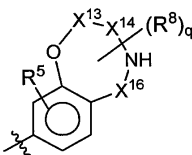
である。いくつかの実施形態において、構成単位

【化 1 1 3】



は、

【化 1 1 4】



である。

【0 0 8 1】

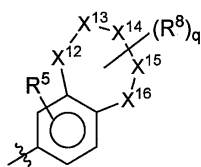
いくつかの実施形態において、各 R^8 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、アミノ、3～6 員のシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、3～6 員のヘテロシクロアルキル、および C_{1-6} アルキルアミノからなる群より独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、各 R^8 は、 C_{1-4} アルキルから独立に選ばれる。いくつかの実施形態において、各 R^8 は、エチルから独立に選ばれる。

【0 0 8 2】

いくつかの実施形態において、 q は 0、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 または 2 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 である。

いくつかの実施形態において、構成単位

【化 1 1 5】



は、

10

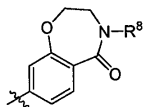
20

30

40

50

【化 1 1 6】



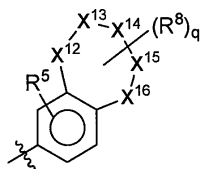
である。

【0 0 8 3】

いくつかの具体的な実施形態において、構成単位

10

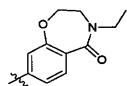
【化 1 1 7】



は、

【化 1 1 8】

20



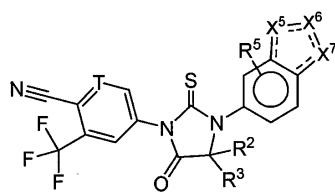
である。

別の一態様によれば、本発明は、下記式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 8 4】

【化 1 1 9】

30



式(II)

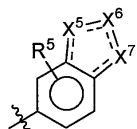
〔式中、

40

R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成し、

構成単位

【化 1 2 0】



50

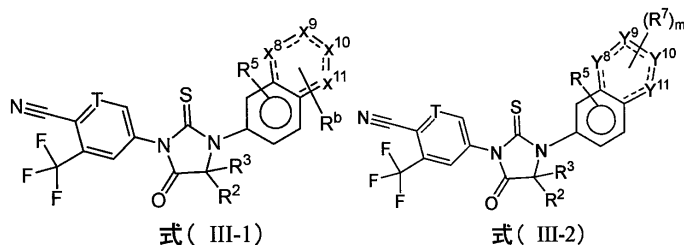
の定義、および X^5 、 X^6 、 X^7 、 T 、 R^5 の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

本発明のいくつかの実施形態において、 T は、 CH から選ばれる。

【0085】

別の一態様によれば、本発明は、下記の式 (III-1) の化合物または式 (III-2) の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化121】



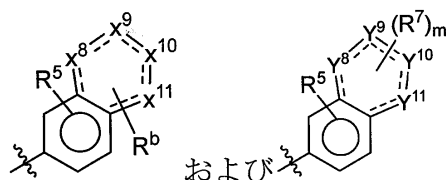
10

[式中、

R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成し、

構成単位

【化122】



20

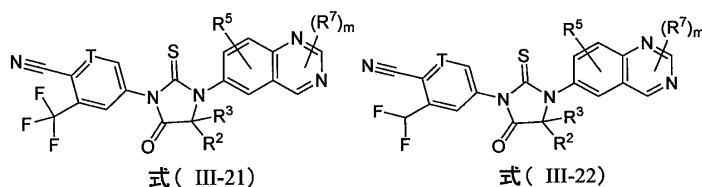
の定義、ならびに X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 T 、 R^5 、 R^b 、 R^7 、および m の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

30

さらなる一態様によれば、本発明は、下記の式 (III-21) の化合物または式 (III-22) の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0086】

【化123】



40

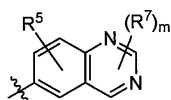
[式中、

m は1または2であり、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成し、

構成単位

50

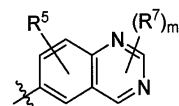
【化 1 2 4】



の定義、ならびに T、R⁵、および R⁷ の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

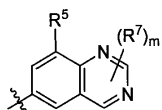
いくつかの実施形態において、構成単位

【化 1 2 5】



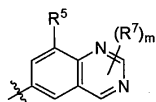
は、

【化 1 2 6】



であり、そのうち構成単位

【化 1 2 7】

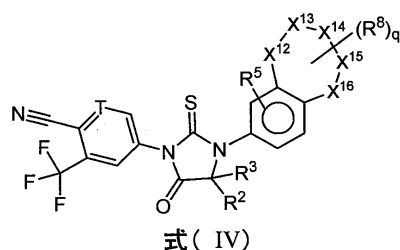


の定義は上記の通りである。

別の一態様によれば、本発明は、下記式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 8 7】

【化 1 2 8】



[式中、

q は 1 または 2 であり、R² および R³ はメチルから選ばれるか、または R² および R³ は互いに接続してシクロブチルを形成し、
構成単位

10

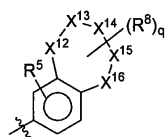
20

30

40

50

【化 1 2 9】



の定義、ならびに T、X¹²、X¹³、X¹⁴、X¹⁵、X¹⁶、R⁵、および R⁸ の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

10

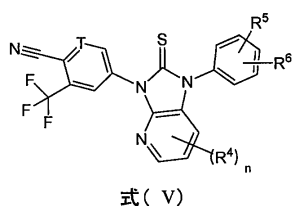
本発明のいくつかの実施形態において、T は、C H から選ばれる。

【0 0 8 8】

他の一態様によれば、本発明は、下記式 (V) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 8 9】

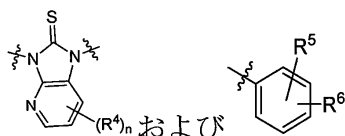
【化 1 3 0】



20

[式中、
構成単位

【化 1 3 1】



30

の定義、ならびに T、R⁴、n、R⁵、および R⁶ の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

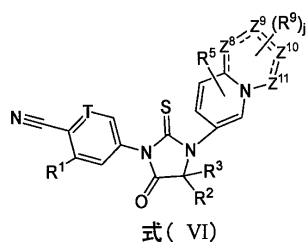
本発明のいくつかの実施形態において、T は、C H から選ばれる。

【0 0 9 0】

好ましくは、本発明は、下記式 (VI) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

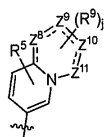
40

【化 1 3 2】



50

〔式中、構成単位
【化 1 3 3】



ならびに T 、 R^1 、 R^5 、 R^9 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、および Z^{11} 、 j の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りであり、

10

R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する。]

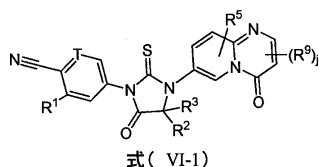
【0091】

いくつかの具体的な実施形態において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる。

好ましくは、本発明は、下記式 (VI-1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 1 3 4】

20



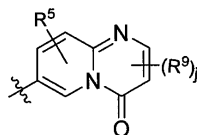
〔式中、

T 、 R^1 、 R^5 、 R^9 、 j の定義は式 (I) の化合物で定義された通りであり、 R^2 および R^3 はメチルから選ばれるか、または R^2 および R^3 は互いに接続してシクロブチルを形成する。]

30

いくつかの実施形態において、構成単位

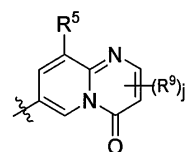
【化 1 3 5】



は、

【化 1 3 6】

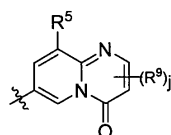
40



であり、そのうち構成単位

50

【化 1 3 7】



の定義は上記の通りである。

【0 0 9 2】

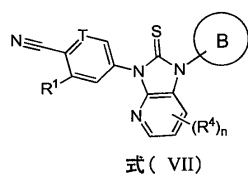
いくつかの具体的な実施形態において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルからなる群より選ばれる。

【0 0 9 3】

他の一態様によれば、本発明は、下記式 (VII) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 9 4】

【化 1 3 8】

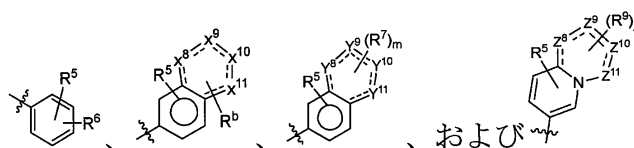


【式中、

T、 R^1 、 R^4 、n の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りであり、

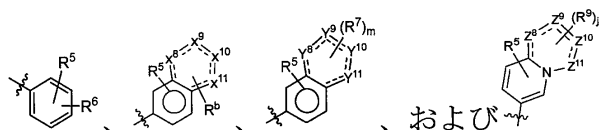
B 環は、

【化 1 3 9】



からなる群より選ばれ、そのうち X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 R^5 、 R^6 、 R^b 、 R^7 、 R^9 、m、j、ならびに構成単位

【化 1 4 0】

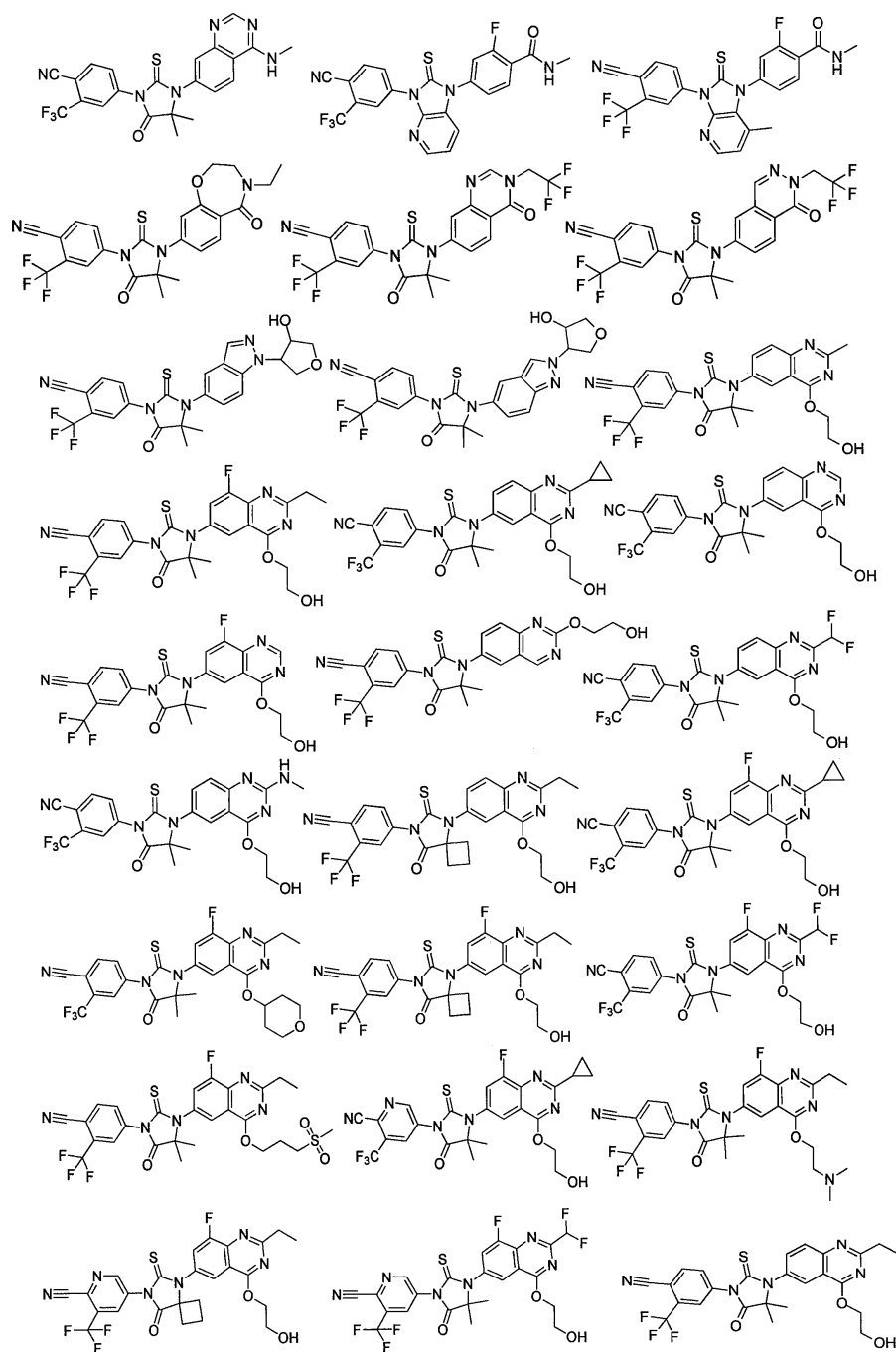


の定義は、式 (I) の化合物で定義された通りである。]

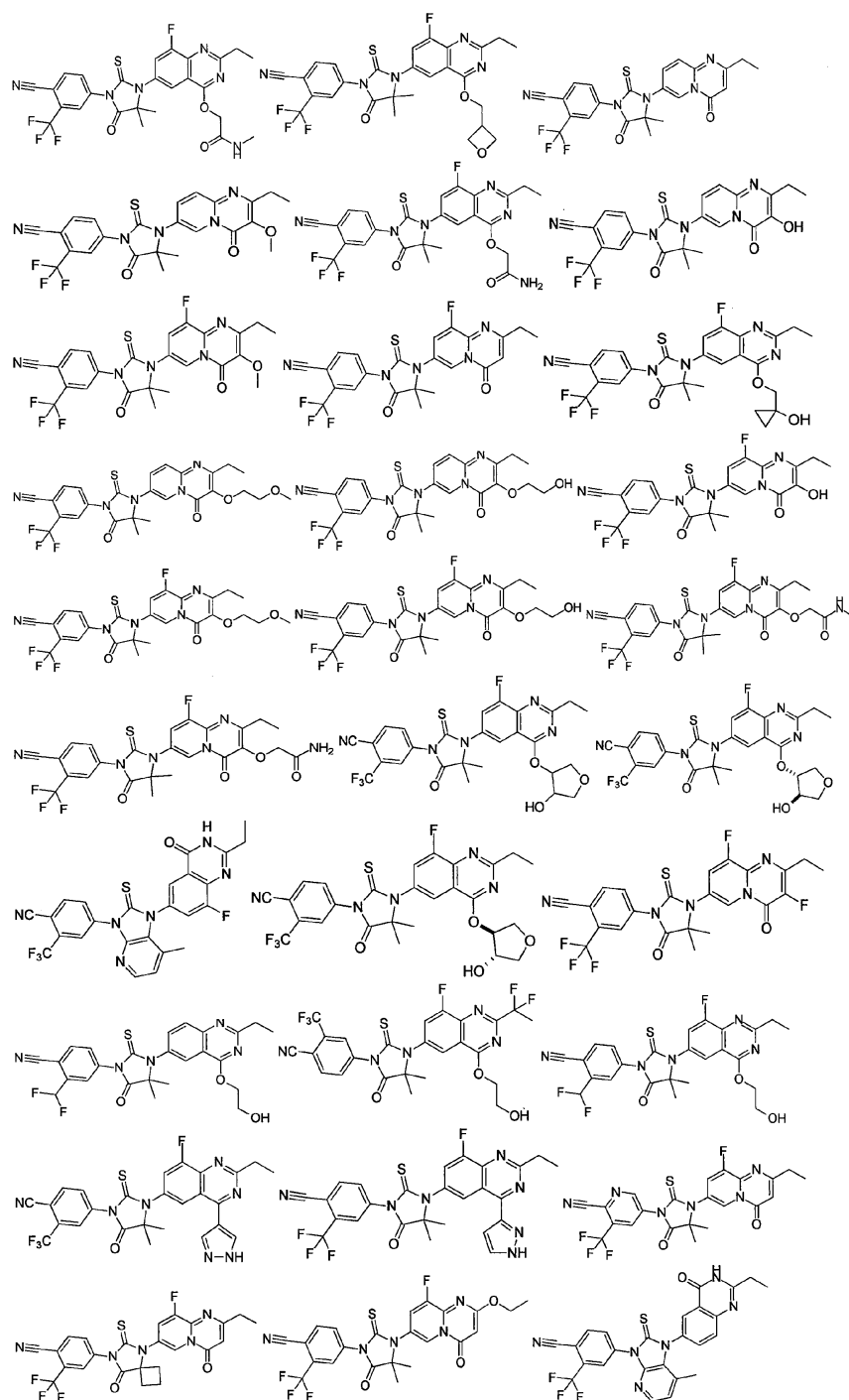
さらなる一態様によれば、本発明は、下記化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 9 5】

【化 1 4 1】



【化 1 4 2】



10

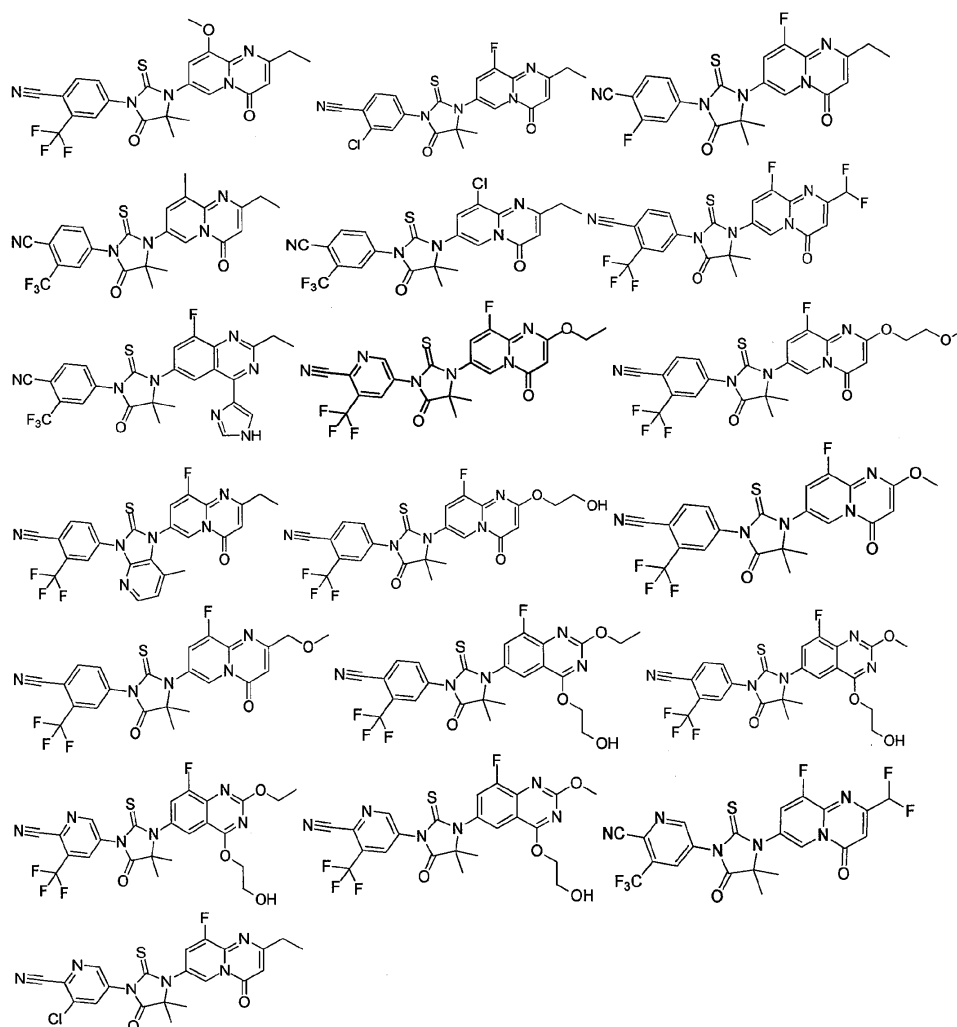
20

30

40

50

【化 1 4 3】



10

20

30

【0096】

他の態様によれば、本発明は、本発明に係る式 (I)、式 (II)、式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-21)、式 (III-22)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VI-1)、もしくは式 (VII) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、本発明に係る医薬組成物は、薬学的に許容される補助剤をさらに含む。

【0097】

別の一態様によれば、本発明は、治療有効量の式 (I)、式 (II)、式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-21)、式 (III-22)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VI-1)、もしくは式 (VII) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物を、治療に必要な哺乳類（好ましくは、ヒト）に投与することを含む哺乳類のアンドロゲン媒介性疾患の治療方法に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

40

【0098】

また、他の一態様によれば、本発明は、式 (I)、式 (II)、式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-21)、式 (III-22)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VI-1)、もしくは式 (VII) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物の、アンドロゲン媒介性疾患の治療薬の製造における使用に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限らない。

50

【0099】

さらなる一態様では、本発明は、式(I)、式(II)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-21)、式(III-22)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VI-1)、もしくは式(VII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物の、アンドロゲン媒介性疾患の治療における使用に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患(例えば、癌)を含むがこれらに限らない。

【0100】

さらなる一態様では、本発明は、アンドロゲン媒介性疾患を予防または治療するための、式(I)、式(II)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-21)、式(III-22)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VI-1)、もしくは式(VII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの医薬組成物に関し、前記疾患は細胞増殖性疾患(例えば、癌)を含むがこれらに限らない。

10

【0101】

[定義]

他に断らない限り、本明細書に用いられる下記の用語およびフレーズは、次の意味を有する。ある1個の特定の用語は、特に定義されない場合、不確定または不明確とが認定されておらず、当該分野の一般的な意味として理解されるべきである。本明細書では、商品名が記載される場合、その対応の商品またはその活性成分を示すことである。

【0102】

用語「置換され／置換されている」とは、特定原子の電子価状態が正常であり且つ置換された化合物が安定的なものであればよく、特定原子における任意の1個以上の水素原子が置換基で置換されることを意味する。置換基がオキソまたはケト(すなわち、=O)である場合、2個の水素原子が置換されていることを意味する。

20

【0103】

用語「必要に応じて…(してもよい)」または「任意に…(してもよい)」などは、後述する事情や状況が発生する可能性も、発生していない可能性もあることを意味し、該記載は、前記の事情や状況が発生した場合も、発生していない場合も含む。例えば、エチルがフッ素(フルオロ)または塩素(クロロ)で「任意に」置換されているとは、エチルが非置換(例えば、 $-CH_2CH_3$)、一置換(例えば、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CHFCH_3$)、多置換(例えば、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CHClCH_2F$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ など)または全置換($-CFClCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$)のものであってもよいことを意味する。1個以上の置換基を含む任意の基について、任意の空間的に存在し得ないおよび／または合成し得ない置換や置換モードを導入することにならないことは、当業者にとって理解されるべきである。特に断らない限り、化学的に達成できるという前提の下で、置換基の種類や数が任意であってもよいことを意味する。

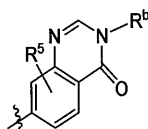
30

【0104】

ある置換基が1個の環における1個以上の原子に接続可能である場合、そのような置換基とこの環における任意の原子とを結合可能になり、例えば、構造単位

【化144】

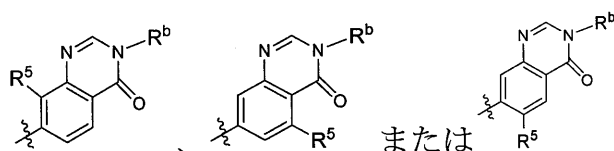
40



は、

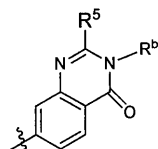
50

【化 1 4 5】



を含むが、

【化 1 4 6】



を含まない。

【0 1 0 5】

本明細書に記載の C_{m-n} とは、この部分が所定範囲内の整数の炭素原子を有することを意味する。例えば、「 C_{1-6} 」とは、該基に 1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子、4 個の炭素原子、5 個の炭素原子、6 個の炭素原子を有してもよく、「 C_{3-6} 」とは、該基に 3 個の炭素原子、4 個の炭素原子、5 個の炭素原子または 6 個の炭素原子を有してもよいことを意味する。

【0 1 0 6】

任意の変数（例えば、 R^7 ）は、化合物の組成や構造に 1 回以上現れる場合、その各状況における定義がそれぞれ独立している。例えば、 $(R^7)_m$ は、1 個の基が m 個の R^7 で置換されていることを意味し、各 R^7 には独立した選択枝（オプション）があり、具体的には、例えば、 $m=2$ の場合、1 個の基は 2 個の R^7 で置換されており、各 R^7 には独立した選択枝がある。

【0 1 0 7】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

用語「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ 基を意味する。

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を意味する。

用語「トリフルオロメチル」は、 $-CF_3$ 基を意味する。

【0 1 0 8】

用語「アルキル」とは、一般式が C_nH_{2n+1} である炭化水素基を意味する。該アルキルは直鎖または分岐鎖であってもよい。例えば、用語「 C_{1-6} アルキル」とは、1～6 個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチルなど）を意味する。同様に、アルコキシのアルキル部分（すなわち、アルキル）は上記定義と同じであり、用語「 C_{1-3} アルキル」とは、1～3 個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル）を意味する。

【0 1 0 9】

用語「アルコキシ」とは $-O-$ アルキルを意味する。

用語「アルキルアミノ」とは $-NH-$ アルキルを意味する。

用語「アルキルアミノカルボニル」とは $-C(=O)-NH-$ アルキルを意味する。

【0 1 1 0】

10

20

30

40

50

用語「アルケニル」とは、炭素原子および水素原子からなる直鎖または分岐鎖の、少なくとも1つの二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルケニルの非限定的な例には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニル、1, 3-ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、用語「C₂-6アルケニル」とは、2~6個の炭素原子を含むアルケニルを指し、用語「C₂-C₃アルケニル」とは、2~3個の炭素原子を含むアルケニル（例えば、エテニル、1-プロペニル、または2-プロペニル）を指す。

【0111】

用語「アルキニル」とは、炭素原子および水素原子からなる直鎖または分岐鎖の、少なくとも1つの三重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキニルの非限定的な例には、エチニル（-C≡CH）、1-プロピニル（-C≡C-CH₃）、2-プロピニル（-CH₂-C≡CH）、1, 3-ブタジイニル（-C≡C-C≡CH）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0112】

用語「シクロアルキル」とは、単環、架橋環またはスピロ環として存在できる完全に飽和した炭素環を意味する。特に断らない限り、該炭素環は、通常3~10員環である。シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル（ビスクロ[2.2.1]ヘプチル）、ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、3~6個の環原子を有する単環式シクロアルキルである。

【0113】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、単環、二環またはスピロ環として存在できる完全に飽和した環状基を意味する。特に断らない限り、該ヘテロ環（複素環）は、通常、独立に硫黄、酸素および／または窒素から選ばれるヘテロ原子を1~3個（好ましくは1または2個）有する3~7員環である。3員ヘテロシクロアルキルの例には、エポキシエチル、シクロチオエチル、およびアジリジニルが含まれるがこれらに限定されない。4員ヘテロシクロアルキルの非限定的な例には、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルが含まれるがこれらに限定されない。5員ヘテロシクロアルキルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラゾリル、およびピロリニルが含まれるがこれらに限定されない。6員ヘテロシクロアルキルの例には、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、1, 4-チオキサニル、1, 4-ジオキサニル、チオモルホリニル、1, 2-ジチアニル、1, 4-ジチアニル、およびテトラヒドロピラニルが含まれるがこれらに限定されない。7員ヘテロシクロアルキルの例には、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルが含まれるがこれらに限定されない。好ましくは、5個または6個の環原子を有する単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0114】

用語「ヘテロアリール」とは、単環系または縮合多環系の基を意味し、それらの中にN、O、Sから選ばれる少なくとも1個の環原子を含有し、その残りの環原子がCであり、且つ、少なくとも1つの芳香環を有する。好ましいヘテロアリールは、単一の4~8員環、特に5~8員環を有するか、または6~14個、特に6~10個の環原子を含有する複数の縮合環を有する。ヘテロアリールの非制限的な例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリルなどが挙げられるが、これらに限らない。

【0115】

本明細書に記載の「-C₁-12アルキル-（3~10員シクロアルキル）」は、3~10員シクロアルキル基で置換されているC₁-12アルキルを意味し、他の類似な表現も同様に理解されるべきである。

10

20

30

40

50

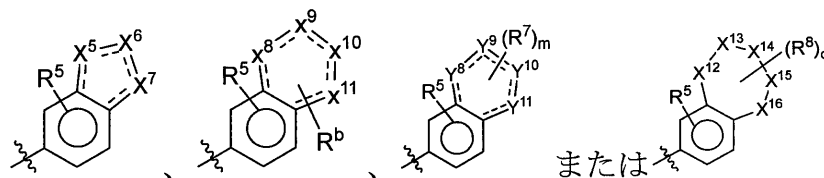
【 0 1 1 6 】

本明細書に記載の「ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-12}$ アルキル（3～10員シクロアルキル）」とは、 $-C_{1-12}$ アルキル（3～10員シクロアルキル）の任意の水素原子がハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていてもよいことを意味し、他の類似の表現も同様に理解されるべきである。

【 0 1 1 7 】

構造単位

【化 1 4 7】



10

は、ベンゾ複素環系を表す。接続結合

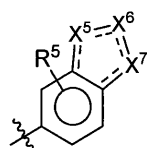
【化 1 4 8】



20

は、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、または Y^{11} の具体的な選択に基づき、対応して単結合または二重結合を表し、且つ原子価結合理論に違反しない。例えば、 X^5 が CH 、 X^6 が $N(-R^a)$ 、 X^7 が N である場合、構造単位

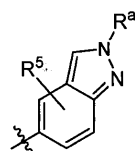
【化 1 4 9】



30

は

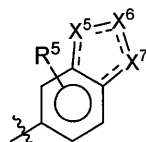
【化 1 5 0】



40

である。例えば、 X^5 が CH 、 X^6 が N 、 X^7 が $N(-R^a)$ である場合、構造単位

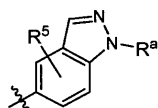
【化 1 5 1】



50

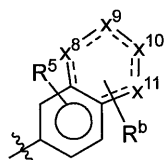
は

【化 1 5 2】



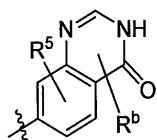
である。例えば、 X^8 がN、 X^9 がCH、 X^{10} がNH、 X^{11} がC(=O)である場合、
構造単位

【化 1 5 3】

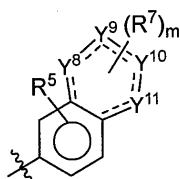


は

【化 1 5 4】

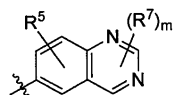


である。例えば、 Y^8 がN、 Y^9 がCH、 Y^{10} がN、 Y^{11} がCHである場合、構造単位
【化 1 5 5】



は

【化 1 5 6】



である。

【0 1 1 8】

構造単位

10

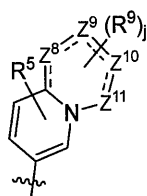
20

30

40

50

【化 1 5 7】



は、ピリジノ複素環系 (pyridinoheterocyclic ring system) を表す。接続結合

10

【化 1 5 8】



は、本発明に係る Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} または Z^{11} の具体的な選択に基づき、対応して単結合または二重結合を表し、且つ原子価結合理論に違反しない。

【0 1 1 9】

特に断りのない限り、楔形結合および破線結合

20

【化 1 5 9】



で立体中心の絶対配置を表し、波線

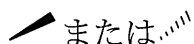
【化 1 6 0】



30

で立体中心の絶対配置の 1 つ (たとえば

【化 1 6 1】



の 1 つ) を表し、

【化 1 6 2】



40

で立体中心の相対配置を表す。本発明に係る化合物にオレフィン二重結合または他の幾不斉中心を含む場合、特に断りのない限り、それらは E および Z 幾何異性体を含む。同様に、全ての互変異性形態は、いずれも本発明の範囲に含まれている。

【0 1 2 0】

本発明の化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体の形態で存在する可能である。本発明に想定された全ての化合物は、シスおよびトランス異性体、(−)−および(+)-エナンチオマー、(R)−および(S)−エナンチオマー、ジアステレオマー、(D

50

）－異性体、（L）－異性体と、それらのラセミ体混合物および他の混合物とを含み、例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーに富む混合物である。これらのいずれも本発明の範囲に含まれている。アルキルなどの置換基に他の不斉炭素原子が存在してもよい。これらの異性体の全ておよびそれらの混合物は、いずれも本発明の範囲に含まれている。

【0121】

用語「治療」とは、本発明に記載の化合物または製剤を投与して疾患または前記疾患関連の1つ以上の症状を予防、緩和したり、解消したりすることを意味し、且つ

（I）哺乳類において疾患または疾患状態の発生を予防し、特に、当該哺乳類が前記疾患状態に罹りやすいが、そのような疾患状態にすでに罹患していることがまだ診断されていない場合、予防することと、

（II）疾患または疾患状態を阻害し、すなわちその発生・進行を阻害することと、

（III）疾患または疾患状態を緩和し、すなわち疾患または疾患状態を減退させることを含む。

【0122】

用語「治療有効量」とは、（I）特定の疾患、状態、または障害を治療または予防し、（II）特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を軽減、改善、または解消し、あるいは（III）本明細書に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発症を予防または遅らせる、本発明の化合物の投与量を意味する。「治療有効量」となる本発明に係る化合物の量は、化合物、疾患状況とその重症度、投与方式および治療しようとする哺乳類の年齢によって変わるが、当業者は、その自身の持つ知識および本発明に開示された内容により通常的に決めることができる。

【0123】

用語「薬学的に許容される」とは、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形に対して信頼性を有する医学的判断の範囲においてヒトおよび動物の組織とを接触して使用することに適用するが、過剰な毒性、刺激性、アレルギー性の反応、または他の問題や合併症がなく、合理的なベネフィット・リスク比に見合うことを意味する。

【0124】

薬学的に許容される塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

【0125】

用語「医薬組成物」とは、本発明の1つまたは複数の化合物またはその塩と薬学的に許容される補助剤からなる混合物を意味する。医薬組成物は、本発明の化合物を有機体に投与することに有利となる目的とする。

【0126】

用語「薬学的に許容される補助剤」とは、生体に対して顕著な刺激作用がなく、且つ該活性化合物の生物学的活性や性能を損なうことのない補助剤を意味する。適切な賦形剤は、当業者に周知されるもの、例えば炭水化物、ワックス、水溶性および／または水膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などである。

【0127】

用語「含む／含有する（comprise）」、およびそれらの英語の変形（例えば「comprises」や「comprising」など）は、いずれも開放（オープンエンド）式の、包含式の意味、すなわち「…を含むが、これらに限定されない」として解釈されるべきである。

【0128】

本発明に係る中間体および化合物は、異なる互変異性体の形態でも存在し得、そしてこのような形態はすべて本発明の保護範囲内に含まれている。用語「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られている）は、ケト－エノールおよびイミン－エナミン異性化のよう

10

20

30

40

50

な、プロトン移動による相互変換を含む。プロトン互変異性体の具体例は、プロトンが2つの環窒素原子間を移動可能なイミダゾール部分である。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【0129】

また、本発明には、本明細書に記載の同一であるが1つまたは複数の原子が通常自然界に見られる原子量または質量数と異なっている原子で置換されている同位体により標識された本発明の化合物を含む。本発明に係る化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体を含み、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、および ^{36}Cl 等である。

10

【0130】

いくつかの本発明の同位体標識化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識されたもの）は、化合物および／または基質組織分布のアッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、それらの製造の容易さおよび検出能の観点から特に好ましい。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C および ^{18}F などの陽電子放出同位体は、基質占有率を調べるために陽電子放出断層撮影（PET）研究に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることにより、以下のスキームおよび／または実施例に開示されているのと類似する手順に従って調製することができる。

【0131】

20

さらに、重同位体（例えば、重水素、すなわち ^2H など）で置換することにより、さらに高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増加、または必要用量の減少など）が得られるため、ある状況によって好ましい場合があり、その中で、重水素置換は部分的でも完全でもよく、部分的重水素置換は少なくとも1個の水素が少なくとも1個の重水素で置換されることを意味する。

【0132】

本発明に係る化合物は非対称であってもよく、例えば、1つ以上の立体異性体を有する。特に断らない限り、全ての立体異性体、例えば光学異性体およびジアステレオマーのいずれも含まれている。本発明の不斉炭素原子含有化合物は、光学活性の純粋な形態で、またはラセミ体の形態で分離することができる。光学活性の純粋な形態は、ラセミ混合物から分割することができ、または、キラル材料やキラル試薬を用いて合成することができる。

30

【0133】

本発明に係る医薬組成物は、本発明に係る化合物と適切な薬学的に許容される補助剤とを組み合わせることで製造することができ、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェアおよびエアゾールのような固体、半固体、液体または気体の製剤として調製することができる。

【0134】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩あるいはその医薬組成物の典型的な投与経路は、経口投与、直腸投与、局所投与、吸入投与、腸管外投与、舌下投与、腔内投与、鼻内投与、眼内投与、腹膜内投与、筋肉内投与、皮下投与、静脈内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0135】

本発明に係る医薬組成物は、例えば通常の混合法、溶解法、造粒法、糖衣錠製法、粉碎法、乳化法、凍結乾燥法等の本技術分野で周知の方法によって製造することができる。

【0136】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は経口投与の形である。経口投与については、活性化合物と当該技術分野で周知の医薬的に許容され得る補助剤とを混合して当該医薬組成物を調製してもよい。これらの補助剤は、本発明の化合物を、錠剤、丸剤、トローチ剤、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル化剤、シロップ剤、懸濁剤等として調製されて患

50

者の経口投与に用いられてもよい。

【0137】

通常の混合法、充填法や打錠法によって経口固形組成物を製造できる。例えば、下記の方法により得ることができ、すなわち、前記活性化合物と固体補助剤とを混合し、必要に応じて、得られた混合物をパンミリングし、必要とすれば他の適当な補助剤を加え、そして当該混合物を顆粒に加工して錠剤や糖衣剤のコアを得る。適当な補助剤は、粘着剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味剤または矯味剤等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

医薬組成物は、さらに、適切な単位剤形の無菌液剤、懸濁液や凍結乾燥製品での非経口投与のために適用されてもよい。

10

【0139】

本明細書に記載の式 (I)、式 (II)、式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-21)、式 (III-22)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VI-1) または式 (VII) 化合物の全ての投与方法において、単独投与または分割投与の形で1日用量は0.01から200mg/kg体重である。

【0140】

本発明の化合物は、下記に記載の具体的な実施形態およびその他の化学合成方法との組合せてなった実施形態、並びに当業者にとってよく知られた均等な形態を含む、当業者にとってよく知られている多種類の合成方法により調製することができる。好ましい実施形態には本発明の実施例を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0141】

本発明の具体的実施形態の化学反応は、適当な溶剤において達成され、当該溶剤は、本発明の化学変化とその所望の試薬および材料に適合させなければならない。当業者は、本発明の化合物を得るために、既存の実施形態に基づいて合成手順や反応スキームを変更したり選択したりする必要となる場合がある。

【0142】

当該技術分野のいずれかの合成経路の計画における重要な考慮要素の1つは、反応性官能基（本明細書に記載のヒドロキシルのようなもの）に適当な保護基を選択することであり、例えば、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.」を参照することができ、この書類に援用された全ての参考文献は全体として本明細書に組み込まれている。

30

【0143】

いくつかの実施形態において、本発明に係る式 (I) の化合物は、有機合成分野の当業者が下記のステップおよびスキームにより製造できる。

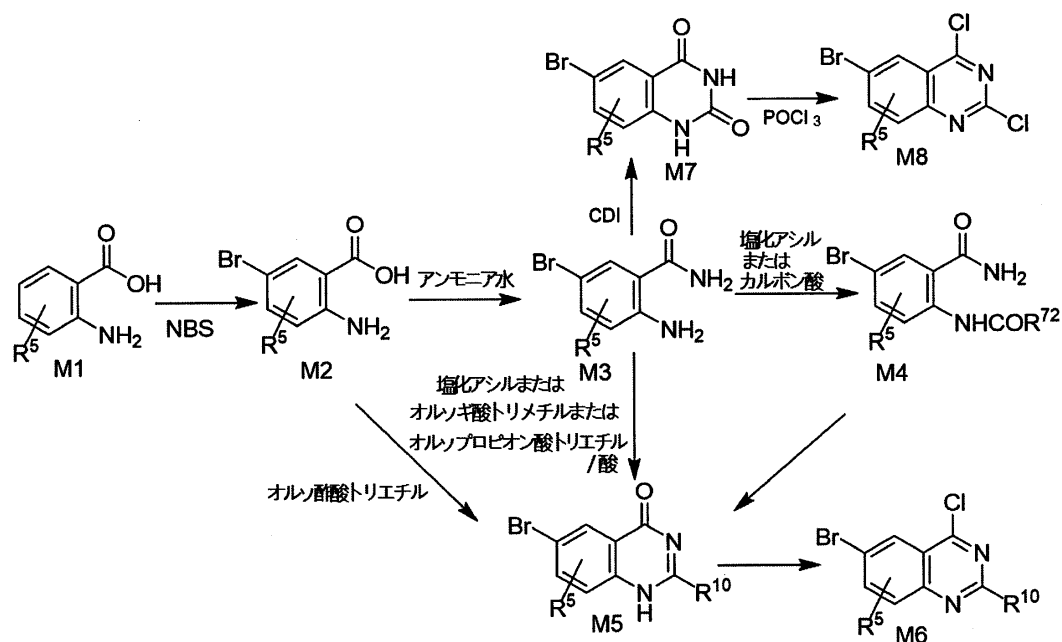
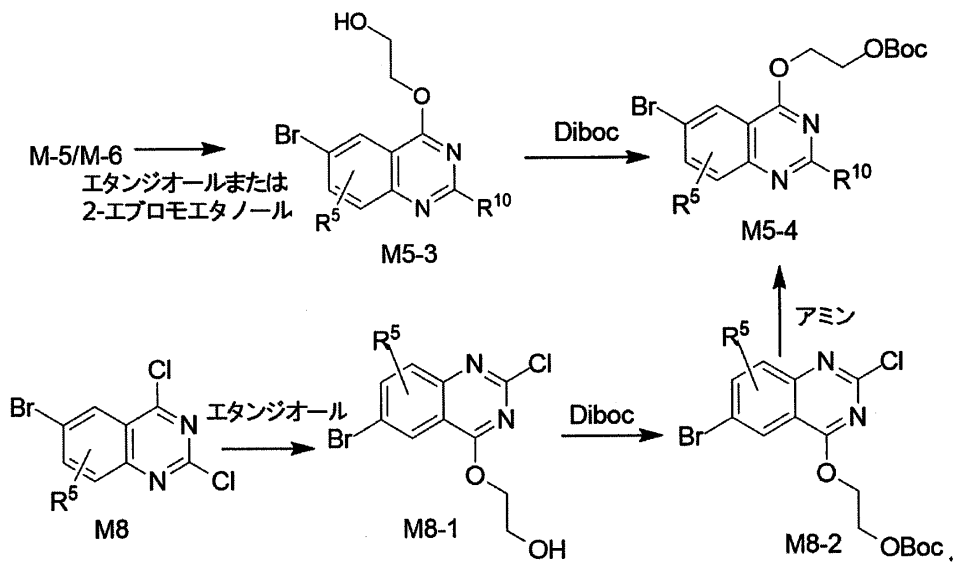
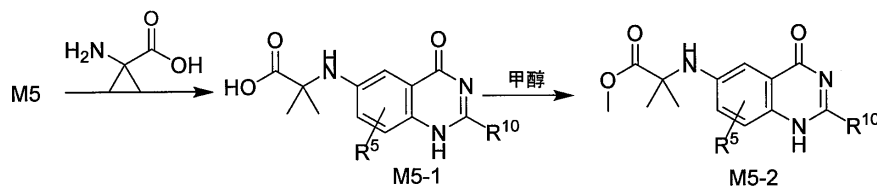
【0144】

中間体の合成 (I) :

ステップ1 :

40

【化163】

ステップ 2 :
【化164】ステップ 3 スキーム I :
【化165】

10

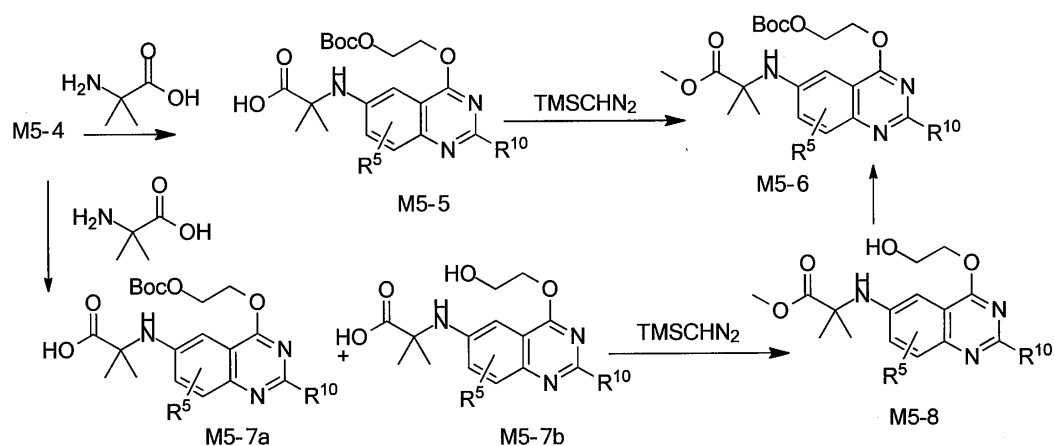
20

30

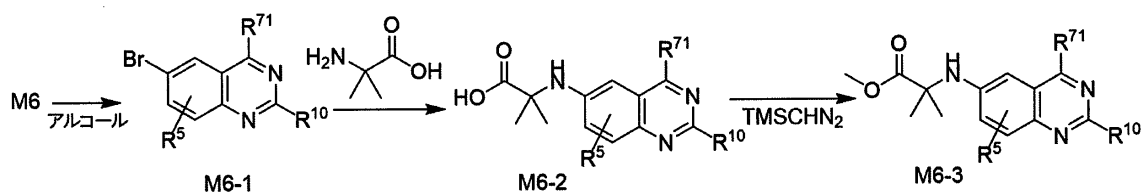
40

50

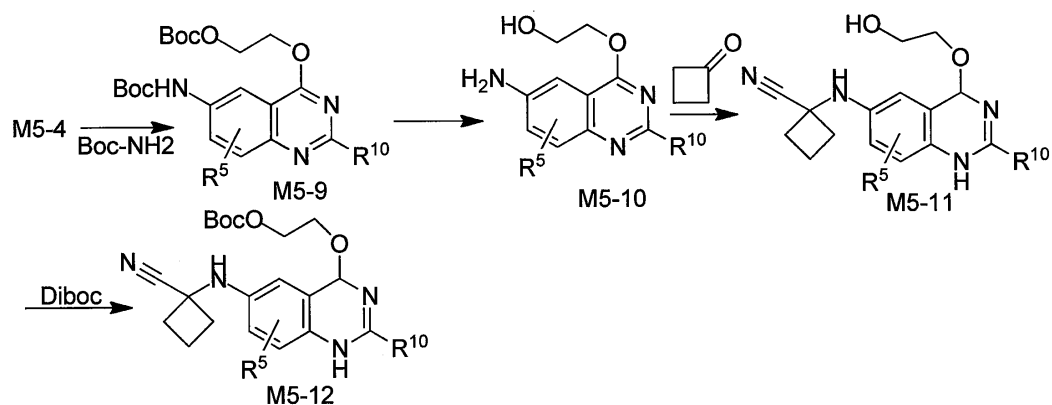
ステップ3 スキームII：
【化166】



ステップ3 スキームIII：
【化167】

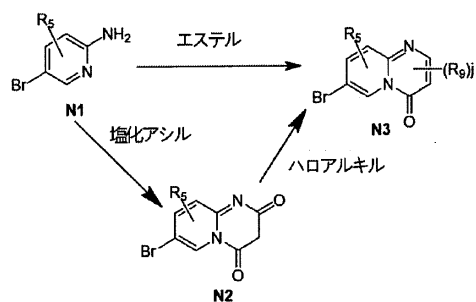


ステップ3 スキームⅣ：
【化168】



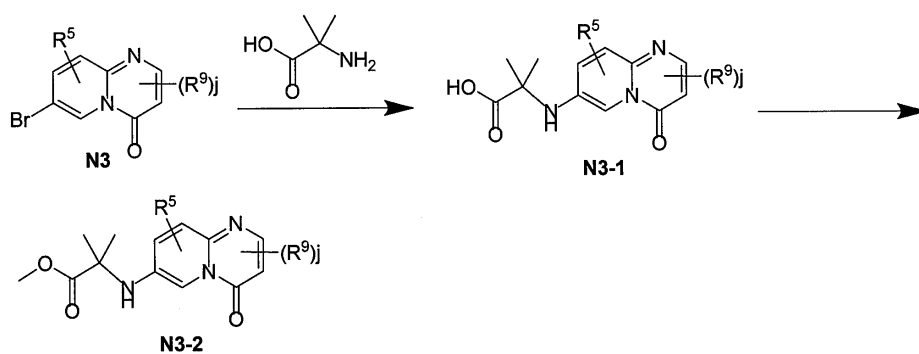
中間体の合成 (II) :
ステップ 1 :

【化 1 6 9】



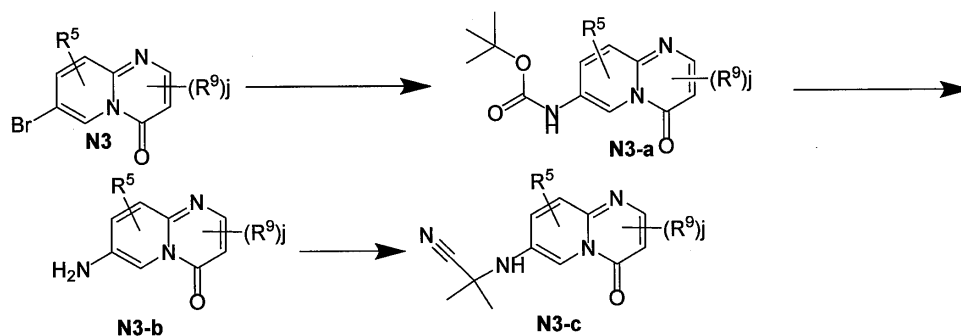
10

ステップ 2 スキーム I :
【化 1 7 0】



20

ステップ 2 スキーム II :
【化 1 7 1】



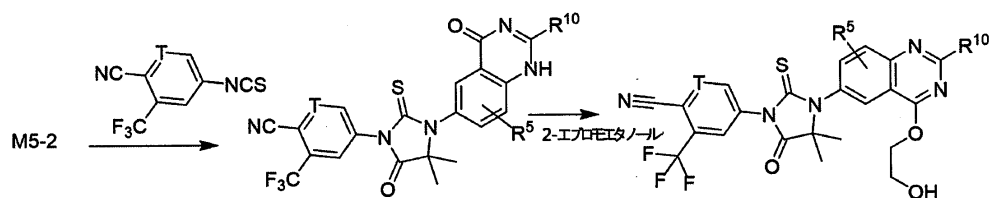
30

【 0 1 4 5】
目的化合物の製造 (I)
経路 I :

40

50

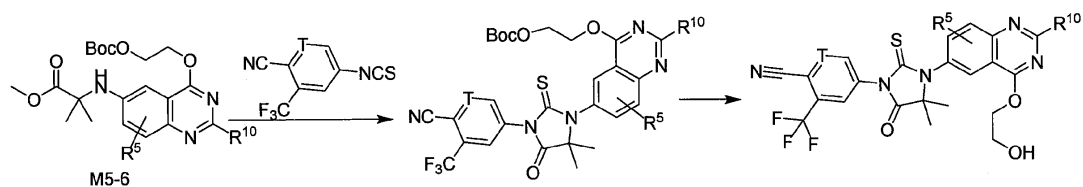
【化 1 7 2】



10

経路II：

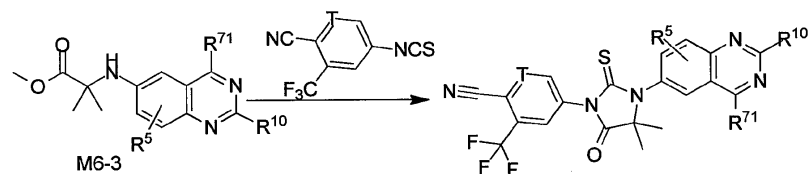
【化 1 7 3】



20

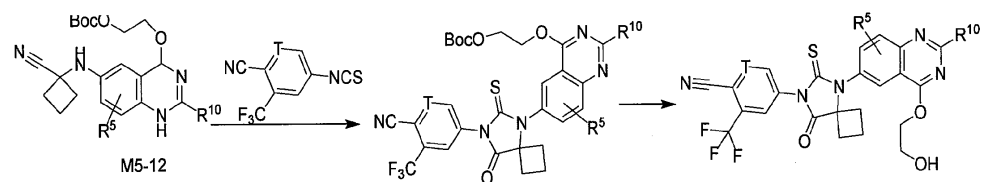
経路III：

【化 1 7 4】



経路IV：

【化 1 7 5】

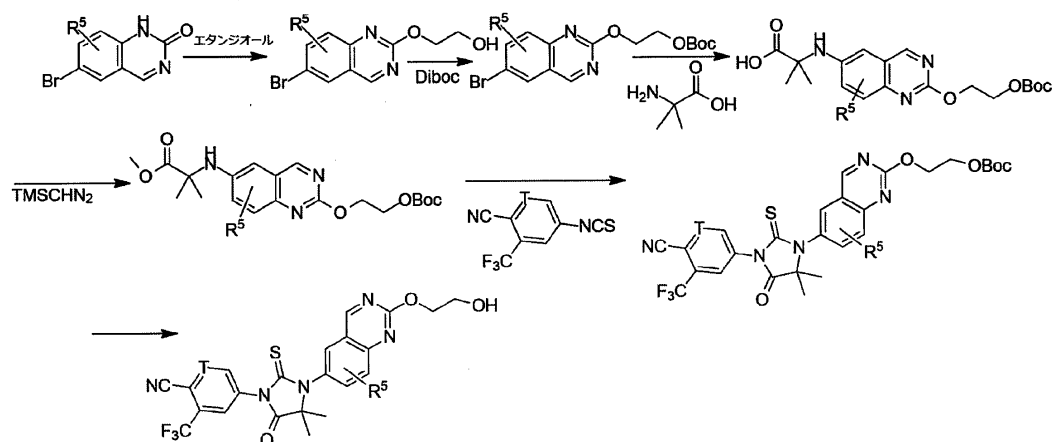


経路V：

40

50

【化 1 7 6】



10

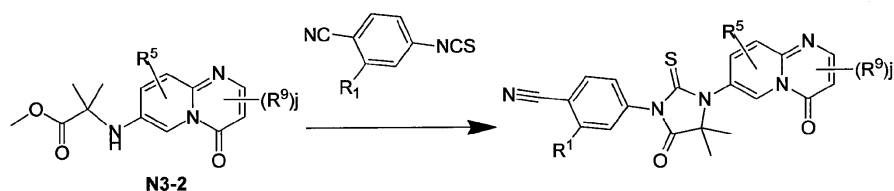
【 0 1 4 6】

目的化合物の製造 (II)

経路 I :

20

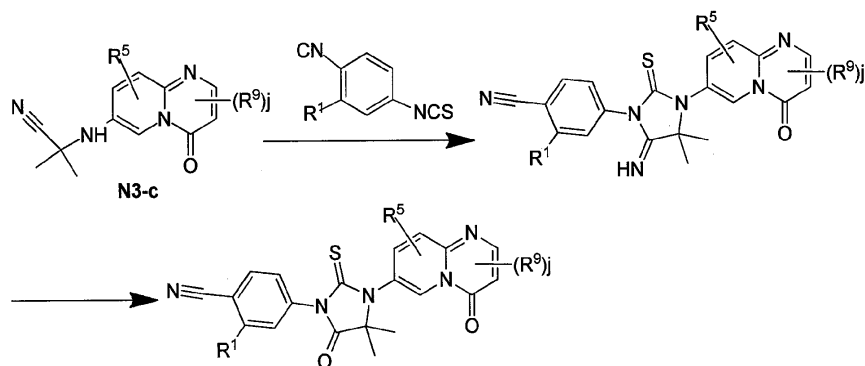
【化 1 7 7】



経路 II :

【化 1 7 8】

30



40

【 0 1 4 7】

上記経路のうち、

【式中、各 R^{71} は、ヒドロキシルおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールからなる群より独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、 $-C_{1-12}$ アルキル- (3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-12}$ アルキル-S (=O)₂ R^c 、 $-C_{1-12}$ アルキル-N R^d R^e 、 $-C_{1-12}$ アルキル-C (=O) N R^f R^g 、ハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている $-C_{1-12}$ アルキル- (3 ~ 10 員シクロアルキル)、またはハロゲンもしくはヒドロキシルで任意に置換されている 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルから選ば

50

れる基で任意に置換されており、または、各 R^{71} は、ヒドロキシルから独立に選ばれ、前記ヒドロキシルは、ヘテロシクロアルキル、 $-アルキル-S(=O)_2R^c$ 、または $-アルキル-NR^dR^e$ から選ばれる基で任意に置換されており、そのうち R^c 、 R^d 、 R^e の定義は本発明で定義されている通りであり、

R^{10} は R^{72} および H からなる群より選ばれ、j、T、 R^1 、 R^5 、 R^9 、 R^{72} の定義は本発明で定義されている通りである。]

【0148】

本発明は、下記の略語を使用している。

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、

LCMS は、液体クロマトグラフィー質量分析法を表し、

TL C は、薄層クロマトグラフィーを表し、

HPLC は、高速液体クロマトグラフィーを表し、

Boc は、tert-ブトキシカルボニルを表し、

TMSCHN₂ は、トリメチルシリルジアゾメタンを表し、

TMSCN は、トリメチルシリルシアニド (trimethylsilyl cyanide) を表し、

diBoc は、ジ-tert-ブチルジカーボネートを表し、

NBS は、N-ブロモスクシンイミドを表し、

CDI は、1，1'-カルボニルジイミダゾールを表し、

Boc-NH₂ は、tert-ブチルカルバメートを表し、

Boc₂O は、ジ-tert-ブチルジカーボネートを表し、

EDTA-K₂ は、ジカリウムエチレンジアミンテトラアセテートを表し、

DAST は、ジエチルアミン三フッ化硫黄を表し、

NMP は、1-メチル-2-ピロリドンを表し、

CMC は、カルボキシメチルセルロースを表し、

HATU は、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-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、

v/v は、体積比を表し、

RLU は、相対光度を表し、

Solutol は、ポリエチレングリコール-15ヒドロキシステアレートを表し、

PEG 400 は、ポリエチレングリコール 400 を表し、

PO は、経口投与を表し、

QD は、投与頻度を表し、

PMB は、p-メトキシベンジルを表し、

DPPF は、1，1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセンを表す。

【発明を実施するための形態】

【0149】

以下、実施例により本発明を詳細に説明し、本発明に対していかなる不利な限定を意味するものではない。本明細書で本発明を詳細に説明し、具体的な実施形態をも開示したが、当業者にとって本発明の精神および範囲から逸脱することなく本発明の具体的な実施形態に対する様々な変更や修正は、明らかであろう。本発明に用いられる全ての溶媒は、市販品であり、さらなる精製の必要がないままで使用することができる。本発明における合成に使用される初期化合物原料は市販されており、従来技術の方法によって製造することもできる。

【0150】

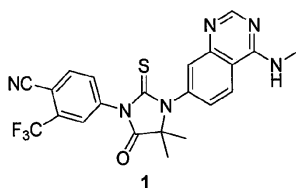
本発明の核磁気共鳴クロマトグラフィー (NMR) は、BRUKER 400 核磁気共鳴分光計を使用して測定される。化学シフトは、テトラメチルシラン (TMS = δ 0.00) を内部標準とし、核磁気共鳴水素スペクトルデータ記録のフォーマットは、ピークパターン (s: 一重線、d: 二重線、t: 三重線、q: 四重線、m: 多重線)、結合定数 (

単位：ヘルツHz)、および陽子数である。質量分析用機器は、SHIMADUZU LCMS-2010を使用される。

【0151】

〔実施例1〕化合物1の合成

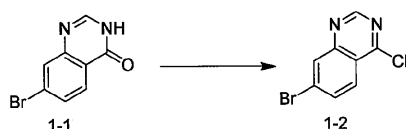
【化179】



10

1) 化合物1-2の合成

【化180】



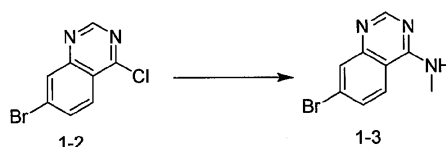
20

化合物1-1 (300mg、1.33mmol)のDMF溶液5mLに、塩化チオニル0.5mLを滴下し、反応液を80℃まで加熱し、この温度で6時間攪拌した。反応液を減圧下でスピン乾燥させ、得られた固体を酢酸エチル30mLに溶解し、次いでそれぞれ水20mLおよび飽和食塩水20mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物1-2を得た。LCMS(ESI) m/z: 245 (M+3)。

【0152】

2) 化合物1-3の合成

【化181】



30

マイクロ波管に、化合物1-2 (150mg、616.04μmol)およびメチルアミンのエタノール溶液 (750μL、純度20~30%)をtert-ブタノール (4mL)に溶解した。90℃で0.5時間マイクロ波反応させ、反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を酢酸エチル20mLに溶解し、それぞれ水10mLおよび飽和食塩水20mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物1-3を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (s, 1H)、7.85 (d, J=3.2Hz, 2H)、7.67 (s, 1H)、3.07 (s, 3H); LCMS(ESI) m/z: 240 (M+3)。

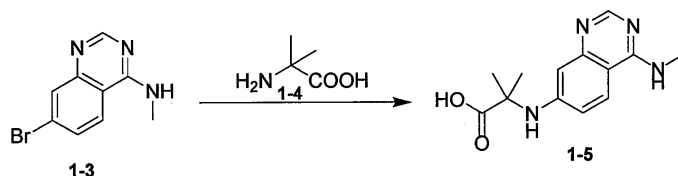
40

【0153】

3) 化合物1-5の合成

50

【化 1 8 2】

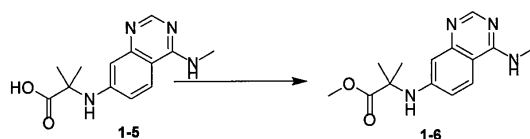


マイクロ波管に、化合物 1-3 (250mg、961.86 μ mol)、化合物 1-4 (149mg、1.44mmol)、炭酸カリウム (332mg、2.40mmol)、塩化第一銅 (19mg、192.37 μ mol) および 2-アセチルシクロヘキサノン (27mg、192.37 μ mol) を、DMF (5mL) と水 (0.5mL) との混合溶液に溶解し、130℃で 1.5 時間マイクロ波反応させた。反応液を冷却した後、濾過し、濾液に水 12mL を加え、次に、酢酸エチル (20mL $\times$ 3) で抽出し、水相を減圧下で濃縮して化合物 1-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 261 (M+1)。

【0154】

4) 化合物 1-6 の合成

【化 1 8 3】

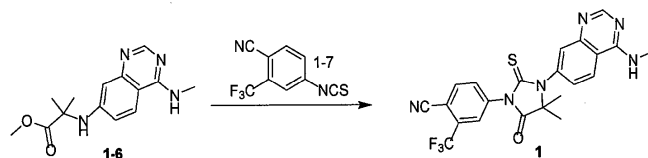


氷浴下で、化合物 1-5 (300mg、1.15mmol) のメタノール (4mL) 溶液に、塩化チオニル (500 μ L) を滴下した。次に、26℃に昇温してこの温度で 6 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、その残渣に水 10mL を加え、酢酸エチル (15mL $\times$ 3) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で水相を pH=10 に調整し、褐色固体が析出し、濾過し、フィルターケーキを収集して化合物 1-6 を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.80-7.78 (dd, $J=4.4$, 8.8 Hz, 2H), 6.78-6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。

【0155】

5) 化合物 1 の合成

【化 1 8 4】



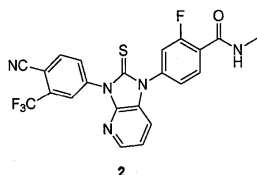
化合物 1-6 (150mg、546.81 μ mol) および化合物 1-7 (250mg、1.09mmol) を、DMF (500 μ L) とトルエン (2mL) との混合溶液に溶解し、90℃まで昇温してこの温度で窒素雰囲気下で 48 時間撹拌した。反応液に、メタノール 3mL を滴下し、室温で 0.5 時間撹拌し、その後、反応液を減圧下でスピン乾燥させた。得られた固体を酢酸エチル 15mL に溶解し、続いてそれぞれ、水 15mL、飽和食塩水 30mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物を分取 TLC プレートおよび分取 HPLC 法により精製して化合物 1 を得た。

。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.76 (s, 1 H)、8.02 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 7.83–7.91 (m, 3 H), 7.44 (dd, $J=2$, 2.2 Hz, 1 H), 5.89 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J=4.8$ Hz, 3 H), 1.70 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z : 471 ($M+1$)。

【0156】

【実施例2】 化合物2の合成

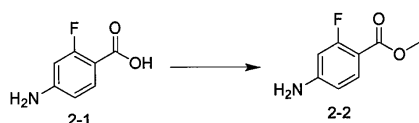
【化185】



10

1) 化合物2-2の合成

【化186】



20

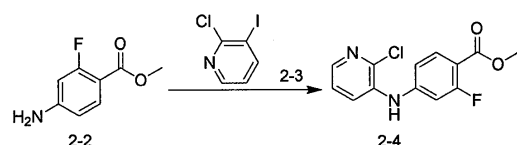
0℃で、化合物2-1 (850 mg、5.48 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.96 g、16.44 mmol) を滴下した。滴下終了後、25℃で、12時間攪拌した。反応液を濃縮させ、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) で塩基性化し、ジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物2-2を得た。LCMS (ESI) m/z : 170 ($M+1$)。

【0157】

30

2) 化合物2-4の合成

【化187】



化合物2-2 (300 mg、1.77 mmol)、化合物2-3 (637 mg、2.66 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (103 mg、177.36 μmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (102 mg、177.36 μmol) および炭酸セシウム (1.16 g、3.55 mmol) を、トルエン (5 mL) を入れたマイクロ波管に加え、次いで120℃で2時間マイクロ波反応させた。反応液をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、濾過し、濾液を濃縮させた。得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物2-4を得た。LCMS (ESI) m/z : 281 ($M+1$)。

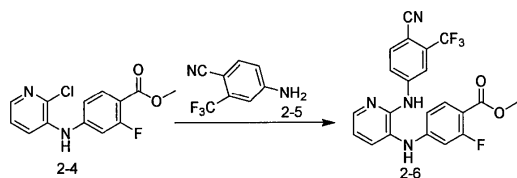
【0158】

40

3) 化合物2-6の合成

50

【化 1 8 8】

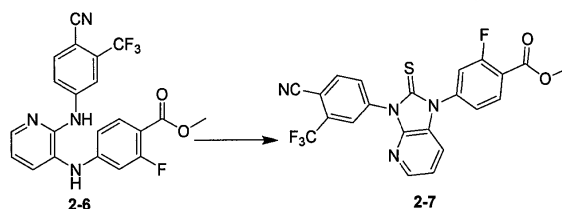


化合物 2-4 (200 mg、712.56 μmol) および化合物 2-5 (159 mg、855.07 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(41 mg、71.26 μmol)、炭酸セシウム(464 mg、1.43 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(41 mg、71.26 μmol)を、トルエン(5 mL)を入れたマイクロ波管に加え、次いで120℃で2時間マイクロ波反応させた。反応液をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、濾過し、濾液を濃縮させた。得られた粗生成物を、分取クロマトプレートにより精製して化合物 2-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 431 ($M+1$)。

【0 1 5 9】

4) 化合物 2-7 の合成

【化 1 8 9】

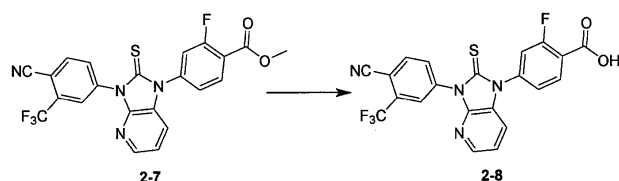


0℃で、化合物 2-6 (200 mg、464.74 μmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド(223 mg、2.32 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、チオホスゲン(107 mg、929.48 μmol)を滴下し、滴下終了後、60℃で12時間攪拌した。反応液を20℃まで冷却させ、水(10 mL)を加えてクエンチし、ジクロロメタン(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(10 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を、分取クロマトプレートにより精製して化合物 2-7 を得た。LCMS (ESI) m/z : 473 ($M+1$)。

【0 1 6 0】

5) 化合物 2-8 の合成

【化 1 9 0】



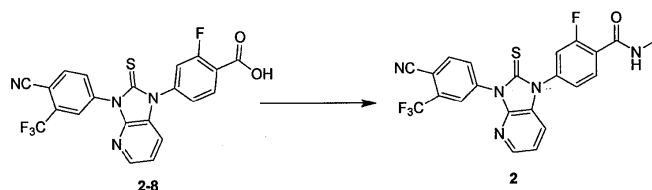
室温(20℃)で、化合物 2-7 (40 mg、84.67 μmol)のテトラヒドロフラン(4 mL)の溶液に、水酸化リチウム(1 M、1 mL)水溶液を滴下した。滴下終了後、80℃まで昇温して2時間攪拌した。反応液を1 M 希塩酸で pH = 5~6 まで酸性化し、ジクロロメタン(10 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水(20 mL

L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物 2-8 を得た。
LCMS (ESI) m/z : 459 (M+1)。

【0161】

6) 化合物 2 の合成

【化191】



10

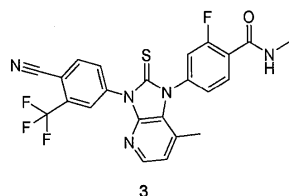
室温 (20℃) で、化合物 2-8 (30 mg、65.45 μmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、メチルアミン塩酸塩 (5 mg、78.54 μmol)、トリエチルアミン (20 mg、196.35 μmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (30 mg、78.54 μmol) を加えた。得られた混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、ジクロロメタン (10 mL) で再度希釈し、ジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC プレートおよび分取 HPLC 法により精製して化合物 2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40-8.38 (m, 1H)、8.27-8.24 (m, 2H)、8.18-8.16 (m, 1H)、8.10-8.09 (m, 1H)、7.53-7.49 (m, 2H)、7.38-7.36 (m, 1H)、7.28-7.27 (m, 1H)、3.11 (d, J=4.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 472 (M+1)。

20

【0162】

【実施例 3】 化合物 3 の合成

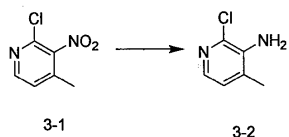
【化192】



30

1) 化合物 3-2 の合成

【化193】



40

化合物 3-1 (2.10 g、12.17 mmol) のメタノール (20 mL) およびジクロロメタン (10 mL) の溶液に、亜鉛粉末 (3.98 g、60.84 mmol) および塩化アンモニウム (3.25 g、60.84 mmol) を加えた。得られた反応液を 15℃ で 24 時間攪拌した。反応液を濾過し、ジクロロメタン (40 mL) で濾過ケーキを

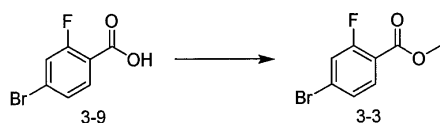
50

洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して化合物 3-2 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 143 ($M+1$)。

【0163】

2) 化合物 3-3 の合成

【化194】



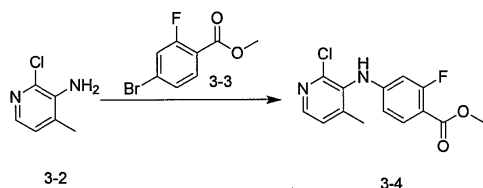
10

0℃で、化合物 3-9 (4.00 g、18.26 mmol) の無水メタノール (40 mL) 溶液に、塩化チオニル (13.12 g、110.31 mmol) を加えた。得られた反応液を 15℃で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 3-3 を得た。

【0164】

3) 化合物 3-4 の合成

【化195】



20

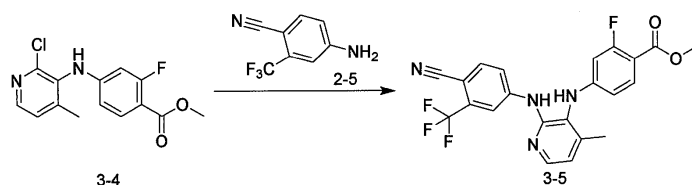
化合物 3-3 (1.08 g、4.63 mmol)、化合物 3-2 (600 mg、4.21 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (242 mg、420.79 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (244 mg、420.79 μmol)、炭酸セシウム (2.74 g、8.42 mmol) およびトルエン (15 mL) の混合物をマイクロ波管に加えた。マイクロ波管を密閉した後 130℃まで加熱して 2 時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過して減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 3-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.23 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=2.3, 8.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=2.3, 12.8$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 295 ($M+1$)。

30

【0165】

4) 化合物 3-5 の合成

【化196】



40

化合物 3-4 (500 mg、1.70 mmol)、化合物 2-5 (348 mg、1.8

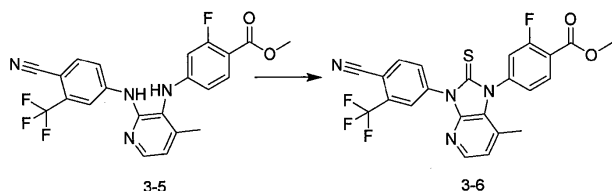
50

7 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(98 mg、170.00 μ mol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(98 mg、170.00 μ mol)、炭酸セシウム(1.11 g、3.40 mmol)およびトルエン(8 mL)をマイクロ波管に加えた。マイクロ波管を密閉した後130℃まで加熱して2時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過して減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物3-5を得た。LCMS(ESI) m/z : 445 ($M+1$)。

【0166】

5) 化合物3-6の合成

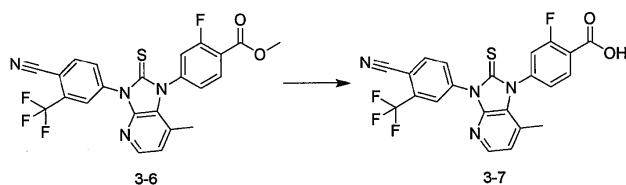
【化197】



化合物3-5(100 mg、225.03 μ mol)のテトラヒドロフラン(2 mL)およびトルエン(2 mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(216 mg、2.25 mmol)およびチオホスゲン(104 mg、900.12 μ mol)を加えた。得られた反応液を100℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(20 mL)および水(20 mL)で分液した。有機相を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物3-6を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.27 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.02 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LCMS(ESI) m/z : 487 ($M+1$)

6) 化合物3-7の合成

【化198】



化合物3-6(50 mg、102.79 μ mol)のテトラヒドロフラン(1.2 mL)および水(0.3 mL)溶液に、水酸化リチウム(9 mg、205.58 μ mol)を加えた。得られた反応液を5℃で16時間撹拌した。反応液を1 M塩酸溶液(10 mL)および酢酸エチル(20 mL)で分液した。有機相を飽和食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して目的化合物3-7を得た。LCMS(ESI) m/z : 473 ($M+1$)。

【0167】

7) 化合物3の合成

10

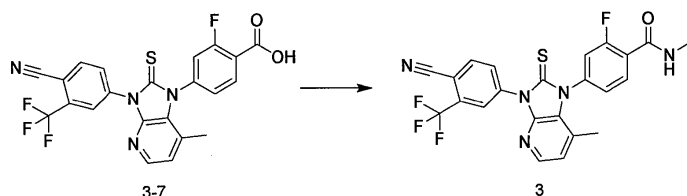
20

30

40

50

【化 1 9 9】

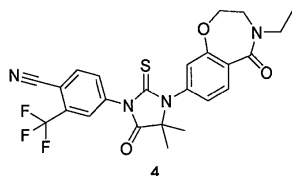


化合物 3-7 (40 mg、84.67 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、
 O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロ
 ニウムヘキサフルオロホスフェート (39 mg、101.60 μmol)、トリエチルア
 ミン (26 mg、254.01 μmol) およびメチルアミン塩酸塩 (9 mg、127.
 01 μmol) を加えた。得られた反応液を 5℃ で 16 時間攪拌した。反応液にジクロロ
 メタン (15 mL) および水 (10 mL) を加えて分液した。有機相を飽和食塩水 (10
 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮させ、得られた
 残渣を分取 HPLC により精製して化合物 3 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, C
 DCl₃) δ ppm 8.37 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 2H), 8.10 – 8.04 (m, 1H
), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 3.10 (d, $J=4.5$ Hz, 3H),
 1.97 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 486 (M+1)。

【0168】

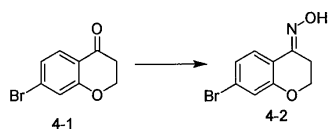
【実施例 4】 化合物 4 の合成

【化 2 0 0】



1) 化合物 4-2 の合成

【化 2 0 1】

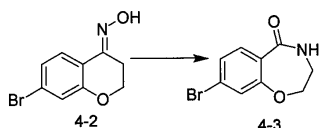


化合物 4-1 (2.00 g、8.81 mmol) のメタノール (30 mL) の溶液に、
 トリエチルアミン (1.34 g、13.22 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩
 (918 mg、13.22 mmol) を加えた。得られた反応液を 10℃ で 16 時間攪拌
 し、30℃ まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (50
 mL) および水 (40 mL) を加えた。有機相を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水
 硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物 4-2 を得た。 LCMS (ESI)
 m/z : 242 (M+1)。

【0169】

2) 化合物 4-3 の合成

【化 2 0 2】



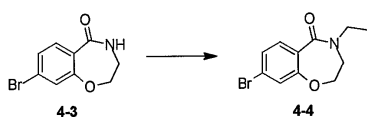
化合物 4-2 (2.00 g、8.26 mmol) およびポリリン酸 (20 mL) の混合物を 95℃まで加熱して 3 時間撹拌した。反応液に、水 150 mL を加えて 30 分間撹拌した。酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 4-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 242 ($M+1$)。

10

【0 1 7 0】

3) 化合物 4-4 の合成

【化 2 0 3】



20

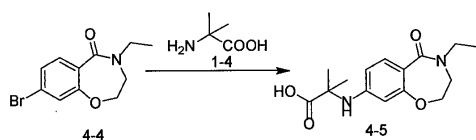
化合物 4-3 (200 mg、826.21 μmol) の DMF (4 mL) の溶液に、60%の水素化ナトリウム (50 mg、1.25 mmol) を加えて 10℃で 10 分間撹拌した後、ヨードエタン (155 mg、993.78 μmol) を加えた。得られた反応液を 10℃で 30 分間撹拌した。反応液を徐々に水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC により精製して化合物 4-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

30

【0 1 7 1】

4) 化合物 4-5 の合成

【化 2 0 4】



40

化合物 4-4 (100 mg、370.21 μmol)、化合物 1-4 (57 mg、555.32 μmol)、塩化第一銅 (7 mg、74.04 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (10 mg、74.04 μmol) および炭酸カリウム (128 mg、925.53 μmol) の DMF (1.5 mL) および水 (0.08 mL) における混濁液をマイクロ波管に加え、130℃で 1 時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチル (5 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を、水 (10 mL) に溶解して酢酸エチル (5 mL) で抽出した。水相に濃塩酸 (0.5 mL) を加え、得られ

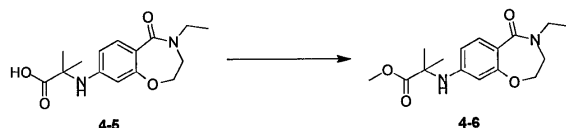
50

た混合水溶液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン／メタノール（１０／１、２０ｍＬ）で叩解し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮させて化合物４－５を得た。LCMS（ESI） m/z ： ２９３（ $M+1$ ）。

【０１７２】

５）化合物４－６の合成

【化２０５】



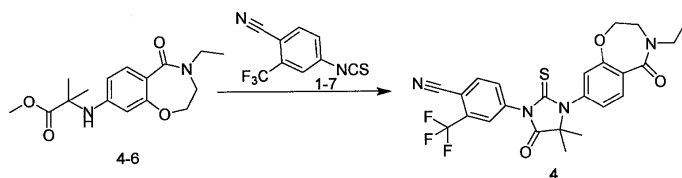
10

化合物４－５（１００ｍｇ、３４２．０８μｍｏｌ）を含むメタノール（４ｍＬ）混濁液に、塩化チオニル（４０７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を注意深く（発熱）滴下し、得られた黄色清澄溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取ＴＬＣプレートにより精製して化合物４－６を得た。LCMS（ESI） m/z ： ３０７（ $M+1$ ）。

【０１７３】

６）化合物４の合成

【化２０６】



20

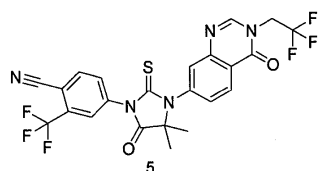
化合物４－６（５０ｍｇ、１６３．２１μｍｏｌ）のトルエン（１ｍＬ）およびDMF（０．０２ｍＬ）の溶液に、化合物１－７（１８６ｍｇ、８１６．０５μｍｏｌ）を加えた。得られた反応液を１００℃まで加熱して２４時間撹拌した。反応液に、メタノール（２ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取ＴＬＣプレートにより精製し、分取HPLCにより再度精製して化合物４を得た。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃） δ ppm ７．９８（d，J＝８．３ Hz，１H），７．９５－７．８４（m，２H），７．７７（dd，J＝１．９，８．２ Hz，１H），７．０１（dd，J＝２．０，８．５ Hz，１H），６．８９（d，J＝２．０ Hz，１H），４．４０（t，J＝４．８ Hz，２H），３．６２（q，J＝７．２ Hz，２H），３．５６（t，J＝４．９ Hz，２H），１．５２（s，６H），１．２０（t，J＝７．２ Hz，３H）；LCMS（ESI） m/z ： ５０３（ $M+1$ ）。

30

【０１７４】

【実施例５】 化合物５の合成

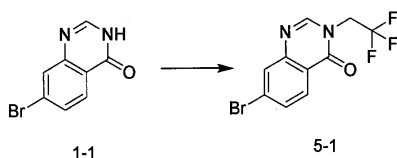
【化２０７】



40

50

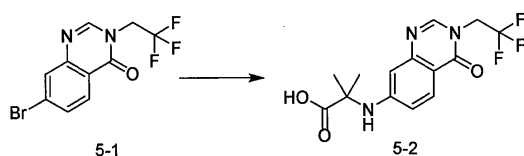
1) 化合物 5-1 の合成
【化 208】



化合物 1-1 (500 mg、2.22 mmol) の DMF (10 mL) の溶液に、炭酸セシウム (869 mg、2.66 mmol) および 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (933 mg、4.44 mmol) を加えた。得られた反応液を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応液を冷却した後、濾過して炭酸セシウムを除去し、濾液を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチル (10 mL、10/1) で叩解し、濾過して化合物 5-1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J=8.4$ Hz, 2H)。

【0175】

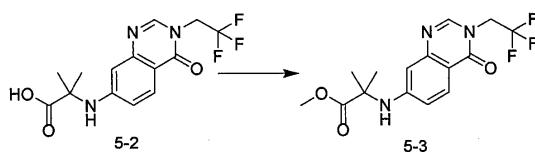
2) 化合物 5-2 の合成
【化 209】



化合物 5-1 (300 mg、976.98 μmol)、化合物 1-4 (151 mg、1.47 mmol)、塩化第一銅 (19 mg、195.40 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (27 mg、195.40 μmol) および炭酸カリウム (338 mg、2.44 mmol) の DMF (3 mL) および水 (0.15 mL) における混濁液をマイクロ波管に加え、130℃ で 1 時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を、水 (30 mL) に溶解し、酢酸エチル (5 mL) で抽出した。水相に濃塩酸 (1 mL) を加え、得られた混合水溶液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン/メタノール (10/1、20 mL) で叩解し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮させて化合物 5-2 を得た。 LC MS (ESI) m/z : 330 ($M+1$)。

【0176】

3) 化合物 5-3 の合成
【化 210】



10

20

30

40

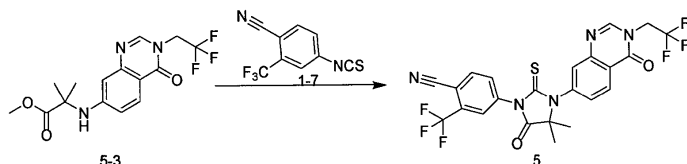
50

化合物 5-2 (500 mg、945.42 μmol) を含むメタノール (5 mL) 混濁液に、塩化チオニル (1.15 g、9.65 mmol、0.7 mL) を注意深く (発熱) 滴下し、得られた黄色清澄溶液を 40°C で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 5-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 344 ($M+1$)。

【0177】

4) 化合物 5 の合成

【化 211】



10

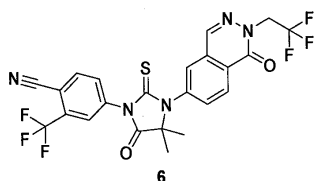
化合物 5-3 (50 mg、145.65 μmol) を含むトルエン (1 mL) および DMF (0.05 mL) 溶液に、化合物 1-7 (166 mg、728.25 μmol) を加えた。得られた反応液を 120°C まで加熱して 48 時間攪拌した。反応液に、メタノール (2 mL) を加えて 5 分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC により精製して化合物 5 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 540 ($M+1$)。

20

【0178】

【実施例 6】 化合物 6 の合成

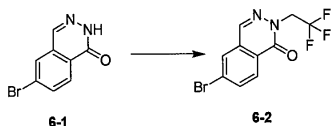
【化 212】



30

1) 化合物 6-2 の合成

【化 213】



40

化合物 6-1 (500 mg、2.22 mmol) および炭酸セシウム (869 mg、2.66 mmol) を含む DMF (8 mL) 溶液に、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (933 mg、4.44 mmol) を加えた。反応液を 100°C で 16 時間攪拌した。反応液を冷却した後、濾過して炭酸セシウムを除去し、濾液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチル (10 mL、10/1) で叩解し、濾過して化合物 6-2 を得た。 ^1H NMR

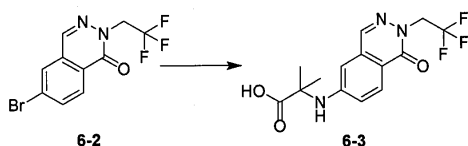
50

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 4.87 (q, $J=8.3$ Hz, 2H)。

【0179】

2) 化合物6-3の合成

【化214】

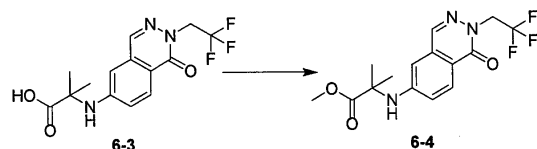


化合物6-2 (300 mg、976.98 μmol)、化合物1-4 (151 mg、1.47 mmol)、塩化第一銅 (19 mg、195.40 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (27 mg、195.40 μmol) および炭酸カリウム (338 mg、2.44 mmol) を含むDMF (3 mL) および水 (0.15 mL) 混濁液を、マイクロ波管に加え、130℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を、水 (10 mL) に溶解して酢酸エチル (5 mL) で抽出した。水相に、濃塩酸 (0.5 mL) を加え、得られた混合水溶液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン/メタノール (10/1、40 mL) で叩解し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮させて化合物6-3を得た。LCMS (ESI) m/z : 330 ($M+1$)。

【0180】

3) 化合物6-4の合成

【化215】

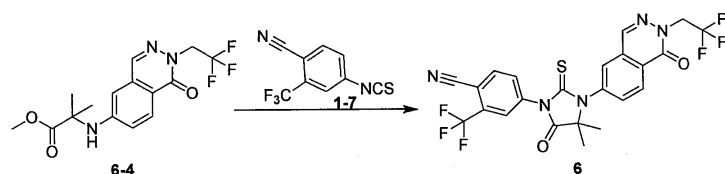


化合物6-3 (500 mg、1.17 mmol) を含むメタノール (5 mL) 混濁液に、塩化チオニル (1.31 g、11.03 mmol、0.8 mL) を、注意深く (発熱) 滴下し、得られた黄色清澄溶液を40℃で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物6-4を得た。LCMS (ESI) m/z : 344 ($M+1$)。

【0181】

4) 化合物6の合成

【化216】



化合物6-4 (90 mg、262.16 μmol) を含むトルエン (2 mL) およびDMF (0.1 mL) 溶液に、化合物1-7 (299 mg、1.31 mmol) を加えた。得られた反応液を120℃まで加熱して48時間攪拌した。反応液に、メタノール (2 mL)

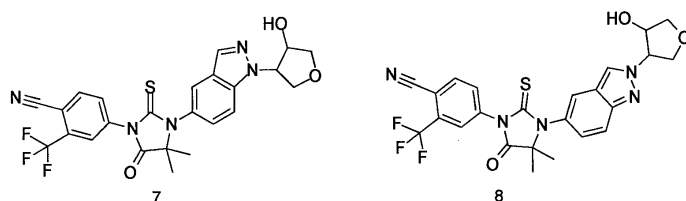
L)を加えて5分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製し、分取HPLCにより再度精製して化合物6を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 4.82 (q, J=8.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 540 (M+1)。

【0182】

〔実施例7〕化合物7および化合物8の合成

【化217】

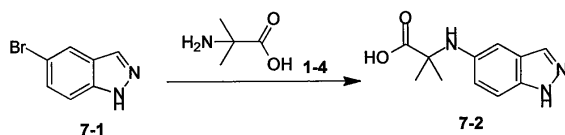
10



1) 化合物7-2の合成

【化218】

20



マイクロ波管に、化合物7-1 (1.00 g、5.08 mmol)、化合物1-4 (785 mg、7.61 mmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (142 mg、1.02 mmol)、塩化第一銅 (100 mg、1.02 mmol)、炭酸カリウム (1.75 g、12.69 mmol) を、15℃でDMF (5 mL) および水 (90 μL) に溶解した。その後、130℃までマイクロ波加熱してこの温度で1.2時間撹拌した。反応液を直接濾過し、スピン乾燥させ、水15 mLを加え、次に、酢酸エチル (15 mL×2) で抽出し、続いて水相を濃縮させて化合物7-2を得た。LCMS (ESI) m/z: 220 (M+1)。

30

【0183】

2) 化合物7-3の合成

【化219】



40

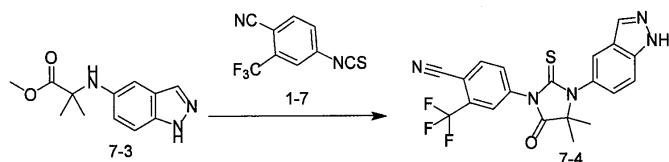
氷浴下で、化合物7-2 (800 mg、3.65 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、塩化チオニル (5.84 g、49.08 mmol) を滴下した。滴下終了後、50℃で12時間撹拌した。反応液を直接濃縮させて化合物7-3を得た。LCMS (ESI) m/z: 234 (M+1)。

【0184】

3) 化合物7-4の合成

50

【化 2 2 0】

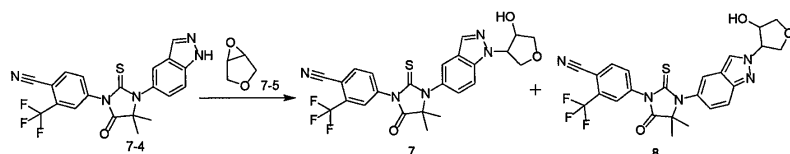


化合物 7-3 (400 mg、1.71 mmol) および化合物 1-7 (1.17 g、5.14 mmol) を、15℃で DMF (1.5 mL) およびトルエン (6 mL) に溶解し、3 回窒素置換し、100℃まで昇温して窒素保護下で 12 時間撹拌した。反応液にメタノール 5 mL を加えて 20 分間撹拌し、減圧下で濃縮させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 7-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 430 (M+1)。

【0185】

4) 化合物 7 および化合物 8 の合成

【化 2 2 1】



化合物 7-4 (100 mg、233 μmol) および化合物 7-5 (24 mg、279.44 μmol)、炭酸セシウム (114 mg、349.30 μmol) を、15℃で N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) に投入し、120℃まで昇温して 2.5 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液に水 10 mL を加え、次に、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出し、有機相飽和食塩水 20 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物を、分取クロマトプレートおよび分取 HPLC により精製して化合物 7 および化合物 8 を得た。

【0186】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.14 (s, 1 H), 8.04–7.99 (m, 2 H), 7.89 (br d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.74–7.69 (m, 2 H), 7.34 (br d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.81 (br s, 1 H), 4.55–4.49 (m, 1 H), 4.40–4.29 (m, 2 H), 3.97 (br d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 2.15 (br d, $J=5.27$ Hz, 1 H), 1.65 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z : 516 (M+1) (化合物 7)。

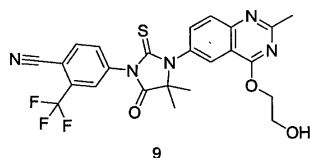
【0187】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.97–8.02 (m, 2 H), 7.89–7.83 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.03, 2.01$ Hz, 1 H), 5.09 (br s, 1 H), 4.75 (br s, 1 H), 4.48 (dd, $J=10.16, 6.15$ Hz, 1 H), 4.39–4.31 (m, 2 H), 4.00–3.86 (m, 1 H), 2.51 (br s, 1 H), 1.63 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z : 516 (M+1) (化合物 8)。

【0188】

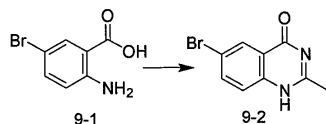
【実施例 8】化合物 9 の合成

【化 2 2 2】



1) 化合物 9-2 の合成

【化 2 2 3】

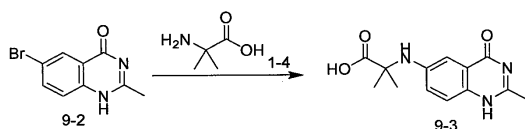


化合物 9-1 (2.00 g、9.26 mmol)、オルソ酢酸トリエチル (3.00 g、25.00 mmol) およびアンモニアメタノール (20 mL) (15% wt.) の混合物を、気密ジャーに加え、該混合物を 110℃ で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をメタノール (30 mL) で叩解し、濾過して白色固体を得、濾液を減圧下で濃縮させ、メタノール (15 mL) で再度叩解し、濾過して白色固体を得た。2 バッチの白色固体を合わせて化合物 9-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.38 (br s, 1H), 8.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。

【0189】

2) 化合物 9-3 の合成

【化 2 2 4】



20 mL のマイクロ波管に、化合物 9-2 (600 mg、2.51 mmol)、化合物 1-4 (388 mg、3.76 mmol)、炭酸カリウム (867 mg、6.28 mmol)、塩化第一銅 (50 mg、502.00 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (70 mg、502.00 μmol)、DMF (7 mL) および水 (350 μL) を加えた。得られた混合物を 130℃ で 1 時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を水 (50 mL) に溶解し、ジクロロメタン (30 mL × 3) で洗浄した。得られた水相に濃塩酸 (1.5 mL) を加えて水相を酸性 (pH 約 6) にし、その後水相を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン/メタノール (30 mL / 30 mL) で 29℃ 条件下で 2 分間叩解した後、濾過して減圧下で濃縮して化合物 9-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 262 (M+1)。

【0190】

3) 化合物 9-4 の合成

10

20

30

40

50

【化 2 2 5】

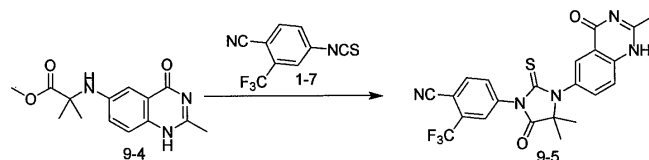


化合物 9-3 (1.18 g、2.58 mmol) を無水メタノール (20 mL) に溶解し、塩化チオニル (3.28 g、27.58 mmol、2.00 mL) を 0℃ で滴下し、得られた混合物を 50℃ まで加熱して 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) を加え、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をジクロロメタン／酢酸エチル (10 mL / 10 mL) で 29℃ で 0.5 時間叩解した後、濾過し、得られた濾過ケーキから化合物 9-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.94 (s, 1H), 7.52–7.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.30–7.29 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.06–7.04 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 276 (M+1)。

【0191】

4) 化合物 9-5 の合成

【化 2 2 6】

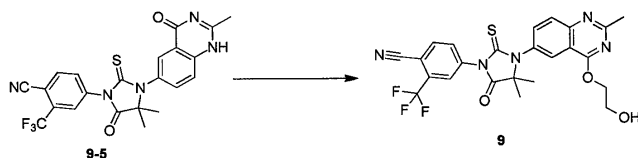


化合物 9-4 (300 mg、933.89 μmol) および化合物 1-7 (864 mg、3.79 mmol) を、DMF (1.5 mL) およびトルエン (6 mL) に溶解し、得られた混合物を 120℃ まで加熱して 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 9-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 472 (M+1)。

【0192】

5) 化合物 9 の合成

【化 2 2 7】



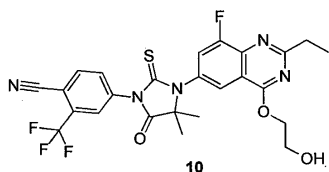
化合物 9-5 (130 mg、275.74 μmol) および 2-エブロモエタノール (83 mg、661.78 μmol)、炭酸カリウム (100 mg、722.44 μmol) の DMF (3 mL) 混濁液を、29℃ で 67 時間攪拌した。反応液を直接濾過した。濾液を分取 HPLC により分離し精製して化合物 9 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.96–7.92 (m, 3H), 7.91–7.80 (dd, J=45.6 Hz, 1H), 7

. 65 – 7.64 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.721 – 4.71 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 516 ($M+1$).

【0193】

【実施例9】 化合物10の合成

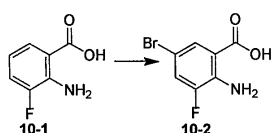
【化228】



10

1) 化合物10-2の合成

【化229】



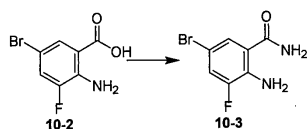
20

化合物10-1 (20.00 g、128.92 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解し、NBS (22.95 g、128.92 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン (75 mL × 3) で洗浄し、得られた濾過ケーキを減圧下で乾燥して化合物10-2を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.3$, 10.8 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z : 234 ($M+1$).

【0194】

2) 化合物10-3の合成

【化230】



30

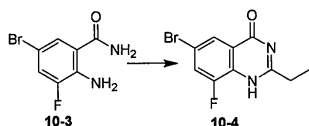
化合物10-2 (30.96 g、132.30 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (70.42 g、185.22 mmol) およびトリエチルアミン (26.77 g、264.60 mmol) のDMF (500 mL) 溶液に、アンモニア水 (51.52 g、396.90 mmol) (純度: 27%) を加え、20℃で4時間攪拌した。反応液に水2000 mLを加えて1時間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを水 (50 mL × 3) で洗浄し、得られた白色固体を赤外線乾燥箱で乾燥させた。濾液をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、得られた有機相を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を水 (500 mL) で20℃で20分間叩解し、濾過し、濾過ケーキを赤外線乾燥箱で乾燥させた。2バッチの乾燥させた白色固体を合わせて化合物10-3を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 235 ($M+3$).

【0195】

40

50

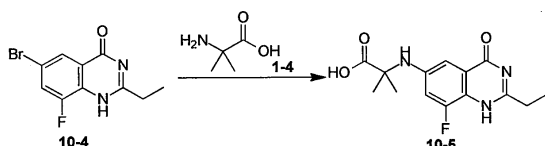
3) 化合物10-4の合成 【化231】



化合物10-3 (14.30 g、61.36 mmol) のクロロホルム (200 mL) 混濁液に、塩化プロピオニル (28.39 g、306.80 mmol) を加え、得られた混合物を70℃で16時間攪拌した。反応液を15℃まで冷却させてメタノール (5 mL) を加え、次に減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) で溶解し、ジクロロメタン／メタノール (10／1、200 mL×3) で抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を15℃で酢酸エチル (100 mL) で30分間叩解し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (10 mL×3) で洗浄した後、赤外線乾燥箱に入れて乾燥させて化合物10-4を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (br d, J=1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.62 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z: 273 (M+3)。

【0196】

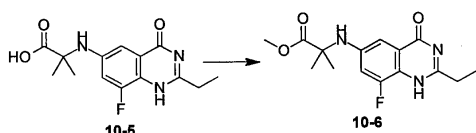
4) 化合物10-5の合成 【化232】



30 mLのマイクロ波管にそれぞれ化合物10-4 (1.50 g、5.53 mmol)、化合物1-4 (855 mg、8.30 mmol)、塩化第一銅 (220 mg、2.22 mmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (310 mg、2.22 mmol)、炭酸カリウム (1.91 g、13.83 mmol)、DMF (10 mL) および水 (500 μL) を加え、得られた混合物を130℃で80分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾過ケーキをDMF (10 mL×3) で洗浄した。得られた水相を希塩酸 (2 mol/L) でpH約6に酸性化した。水相を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を15℃でジクロロメタン／メタノール (10／1、30 mL) で2分間叩解し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物10-5を得た。LCMS (ESI) m/z: 294 (M+1)。

【0197】

5) 化合物10-6の合成 【化233】



10

20

30

40

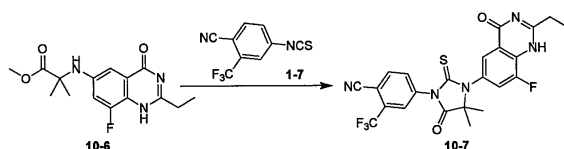
50

0℃で塩化チオニル(29.94 g、251.64 mmol)を、化合物10-5(7.30 g、24.89 mmol)のメタノール(80 mL)溶液に滴下した。滴下終了後、得られた混合物を50℃まで加熱して18時間撹拌した。反応液を15℃まで冷却させ、減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(40 mL)で溶解し、ジクロロメタン/メタノール(10/1、60 mL×4)で抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物10-6を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01(d, J=2.5 Hz, 1H), 6.72(dd, J=2.5, 12.3 Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.72(q, J=7.6 Hz, 2H), 1.56(s, 6H), 1.36-1.31(m, 3H); LCMS(ESI) m/z: 308 (M+1)。

【0198】

1) 化合物10-7の合成

【化234】

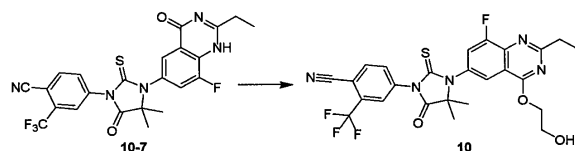


窒素保護下で、化合物10-6(2.10 g、6.83 mmol)および化合物1-7(6.23 g、27.32 mmol)を、DMF(5 mL)およびトルエン(50 mL)に溶解し、得られた混合物を120℃まで加熱して18時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物10-7を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99-7.93(m, 2H), 7.78(dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40(dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 2.86-2.77(m, 3H), 1.59(s, 6H), 1.44-1.33(m, 3H); LCMS(ESI) m/z: 504 (M+1)。

【0199】

2) 化合物10の合成

【化235】



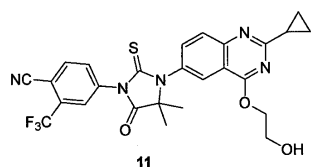
窒素保護下で、化合物10-7(1.32 g、2.62 mmol)、2-エブロモエタノール(4.10 g、32.75 mmol)、炭酸カリウム(1.45 g、10.48 mmol)およびDMF(50 mL)の混濁液を、40℃で78時間撹拌した。反応液を直接濾過した。濾液を分取HPLCおよび分取クロマトグラフィーにより分離、精製して化合物10を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.39(dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 4.76-4.71(m, 2H), 4.03(br d, J=3.8 Hz, 2H), 2.98(q, J=7

. 5 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 548 (M+1)。

【0200】

【実施例10】化合物11の合成

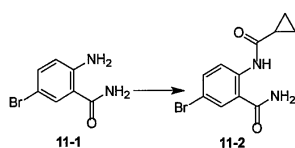
【化236】



10

1) 化合物11-2の合成

【化237】



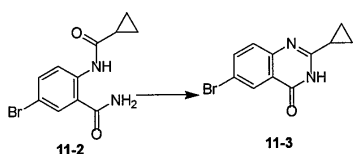
20

20℃で、シクロプロピルホルミルクロリド(8.55g、81.84mmol)を化合物11-1(4.40g、20.46mmol)のクロロホルム(100mL)溶液に滴下した。該反応液を65℃まで昇温して12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濃縮させて化合物11-2を得た。LCMS (ESI) m/z: 285 (M+3)。

【0201】

2) 化合物11-3の合成

【化238】



30

20℃で、ナトリウムアゾキシド(4.12g、76.28mmol)を、化合物11-2(5.40g、19.07mmol)のメタノール(100mL)に加えた。該反応液を20℃で12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物を水(100mL)に加え、1M塩酸水溶液でpH=7に中和し、大量の灰色固体を析出した。濾過し、濾過ケーキを収集し、乾燥させて化合物11-3を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.09 (d, J=2.26 Hz, 1H)、7.68 (d, J=2.26 Hz, 1H)、7.41 (d, J=8.78 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1H)、2.00-1.86 (m, 1H)、1.13-0.97 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 267 (M+3)。

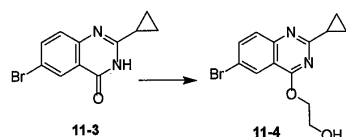
【0202】

3) 化合物11-4の合成

40

50

【化 2 3 9】

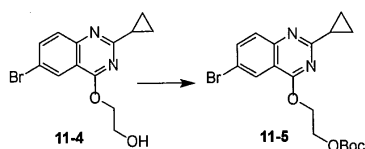


化合物 11-3 (1.50 g、5.66 mmol) および塩化チオニル (20 mL) 溶液に、DMF (414 mg、5.66 mmol) を滴下し、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、エタジオール (20 mL) に溶解してトリエチルアミン (344 mg、3.40 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌して続けた。反応液を20℃まで冷却させ、得られた混合物にジクロロメタン (80 mL) を加え、水 (50 mL × 3) で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 11-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 309 (M+1)。

【0203】

4) 化合物 11-5 の合成

【化 2 4 0】

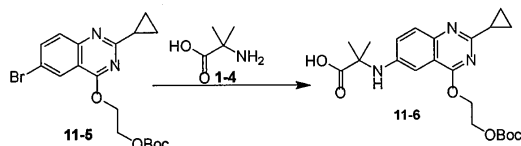


化合物 11-4 (280 mg、905.68 μmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (275 mg、2.72 mmol)、4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (22 mg、181.14 μmol) および diBoc (495 mg、2.27 mmol) を滴下し、得られた混合物を15℃で17時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、得られた混合物に水 (20 mL) を加え、さらに2 mol/L の希塩酸 (5 滴) を滴下し、3回洗浄し、有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 11-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 411 (M+3)。

【0204】

5) 化合物 11-6 の合成

【化 2 4 1】



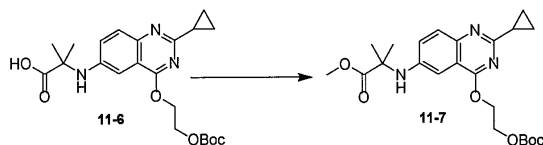
10 mL のマイクロ波管に、化合物 11-5 (250 mg、610.84 μmol)、化合物 1-4 (95 mg、916.27 μmol)、炭酸カリウム (338 mg、2.44 mmol)、塩化第一銅 (12 mg、122.17 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (17 mg、122.17 μmol)、DMF (5 mL) および水 (0.1 mL) を加えた。得られた混合物を130℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾過ケーキをDMF (5 mL × 2) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得ら

れた残渣を15℃でジクロロメタン(20mL)で2分間叩解し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物11-6を得た。LCMS(ESI) m/z : 432 (M+1)。

【0205】

6) 化合物11-7の合成

【化242】



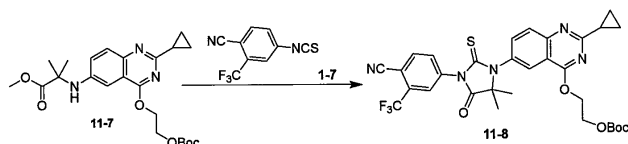
10

化合物11-6(500mg、1.16mmol)のジクロロメタン(5mL)およびメタノール(500μL)溶液に、TMSCHN₂n-ヘキサン溶液(2M、1.74mL、3.48mmol)を滴下した。得られた混合物を20℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物11-7を得た。LCMS(ESI) m/z : 446 (M+1)。

【0206】

7) 化合物11-8の合成

【化243】



20

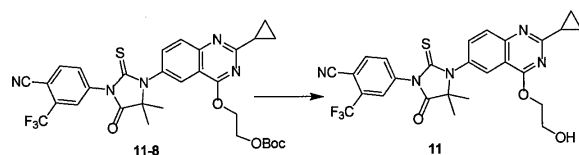
化合物11-7(85mg、190.79μmol)および化合物1-7(131mg、572.38μmol)を、DMF(500μL)およびトルエン(3mL)に溶解した。得られた混合物を窒素保護下で120℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、その後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物11-8を得た。LCMS(ESI) m/z : 642 (M+1)。

30

【0207】

8) 化合物11の合成

【化244】



40

トリフルオロ酢酸(2mL)を、化合物11-8(50mg、77.92μmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に加え、次いで15℃で3時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(10mL)で希釈し、それぞれ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL×3)および水(20mL)で洗浄し、合わせた有機相を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製して化合物11を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 - 7.97 (m, 1H)、7.95 - 7.88 (m, 3H)、7.79 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1H)、7.59 (dd, J

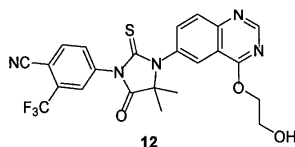
50

= 8.91, 2.38 Hz, 1H)、4.66 – 4.62 (m, 2 H)、4.00 (br s, 2H)、2.52 (br s, 1H)、2.26 – 2.17 (m, 1H)、1.58 (s, 6 H)、1.19 – 1.12 (m, 2H)、1.09 – 1.01 (m, 2H) ; LCMS (ESI) m/z : 542 (M+1)。

【0208】

【実施例11】化合物12の合成

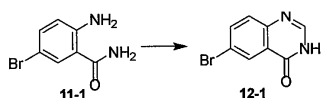
【化245】



10

1) 化合物12-1の合成

【化246】



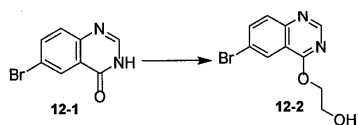
20

室温 (10℃) で、p-トルエンスルホン酸 (218 mg、1.40 mmol) および化合物11-1 (3.00 g、13.95 mmol) を、オルソギ酸トリメチル (29.10 g、274.22 mmol) に加えた。該反応液を110℃まで昇温して1時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、直接濃縮させて化合物12-1を得た。LCMS (ESI) m/z : 225 (M+1)。

【0209】

2) 化合物12-2の合成

【化247】



30

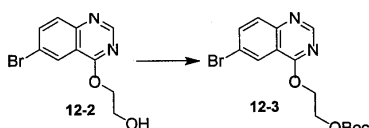
20℃で、DMF (578 mg、7.90 mmol) を、化合物12-1 (2.00 g、8.89 mmol) の塩化チオニル溶液 (10 mL) に加えた。該反応液を80℃まで昇温して2時間反応させ、その後濃縮した。得られた黄色固体をエタングオール (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.00 g、39.50 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出し、有機相無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物12-2を得た。LCMS (ESI) m/z : 269 (M+1)。

40

【0210】

3) 化合物12-3の合成

【化248】



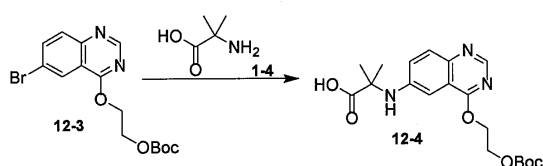
50

化合物 12-2 (4.00 g、14.86 mmol) および 4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (363 mg、2.97 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.51 g、44.58 mmol) および diBoc (8.10 g、37.15 mmol) を滴下した。得られた混合物を 15℃ で 3 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、得られた混合物を希塩酸 (30 mL × 4) で洗浄した (前記希塩酸は、2 mol/L の希塩酸 (4 mL) を水 (120 mL) で希釈して得られた希塩酸である)。有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 12-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.42 – 8.20 (m, 1H), 7.98 – 7.75 (m, 2H), 4.80 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z: 369 (M+1)。

【0211】

4) 化合物 12-4 の合成

【化249】

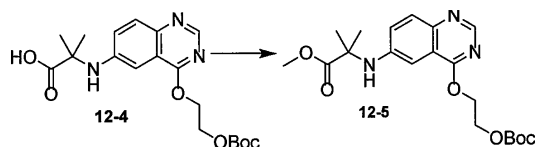


30 mL のマイクロ波管に、化合物 12-3 (1.00 g、2.71 mmol)、化合物 1-4 (419 mg、4.07 mmol)、炭酸カリウム (562 mg、4.07 mmol)、塩化第一銅 (107 mg、1.08 mmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (152 mg、1.08 mmol)、DMF (8 mL)、および水 (800 μL) を加えた。得られた混合物を 130℃ で 40 分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾過ケーキを DMF (3 mL × 3) で洗浄した。濾液に希塩酸 (2 mol/L) を滴下し、pH 約 7 に調整してから減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を 15℃ でジクロロメタン/メタノール (10/1、20 mL) で 2 分間叩解し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 12-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 392 (M+1)。

【0212】

5) 化合物 12-5 の合成

【化250】



化合物 11-7 の合成方法を参照し、化合物 12-4 を原料として化合物 12-5 を製造した。LCMS (ESI) m/z: 406 (M+1)。

【0213】

6) 化合物 12-6 の合成

10

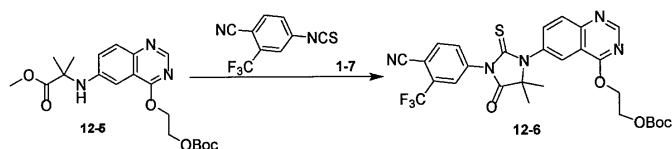
20

30

40

50

【化 2 5 1】

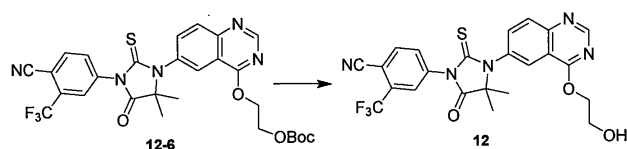


化合物 11-8 の合成を参照して化合物 12-5 を原料として化合物 12-6 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 602 ($M+1$)。

【0214】

7) 化合物 12 の合成

【化 2 5 2】

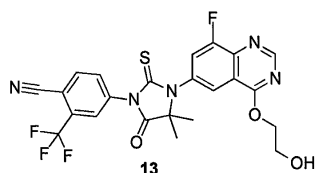


化合物 11 の合成を参照して化合物 12-6 を原料として化合物 12 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.88 (dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=2.4$, 8.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 2.74 (br s, 1H), 1.69 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 502 ($M+1$)。

【0215】

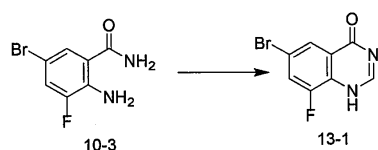
【実施例 12】 化合物 13 の合成

【化 2 5 3】



1) 化合物 13-1 の合成

【化 2 5 4】



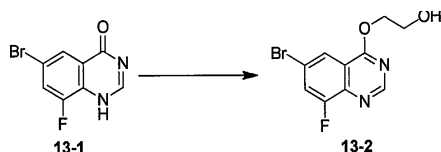
化合物 10-3 (3.00 g、12.87 mmol) およびオルソギ酸トリメチル (30 mL) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (245 mg、1.29 mmol) を加えた。得られた白色混濁液を 110℃まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させて白色固体を得た。白色固体に、酢酸エチル (50 mL) を加えて 30 分間攪拌した

後、濾過し、得られた白色の濾過ケーキを減圧下で乾燥して化合物 13-1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.65 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H)。

【0216】

2) 化合物 13-2 の合成

【化255】



10

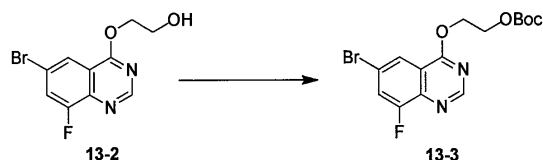
化合物 13-1 (500 mg、2.06 mmol) および塩化チオニル (4.92 g、41.36 mmol、3 mL) の混合溶液に、DMF (15 mg、206.0 μmol) を加え、得られた反応液を 80℃まで加熱して2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣 (淡黄色固体) に、ジクロロメタン (3 mL)、エタジオール (1.11 g、17.88 mmol、1 mL) およびトリエチルアミン (657 mg、6.49 mmol、0.9 mL) を加えた。得られた反応液を 80℃まで加熱して1時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物 13-2 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 289 ($M+3$)。

20

【0217】

3) 化合物 13-3 の合成

【化256】



30

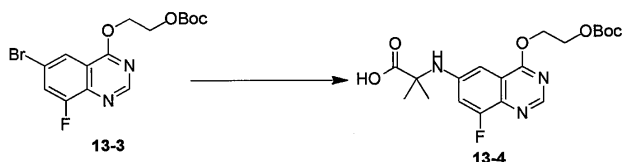
化合物 13-2 (630 mg、2.19 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 混合溶液に、diBoc (570 mg、2.61 mmol、0.6 mL)、トリエチルアミン (475 mg、4.69 mmol、0.65 mL) および 4-ジ (メチルアミノ) ピリジン (27 mg、221.00 μmol) を加え、得られた反応液を 10℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 13-3 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.15 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=2.0, 9.3$ Hz, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 2H), 4.59 – 4.52 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

40

【0218】

4) 化合物 13-4 の合成

【化257】



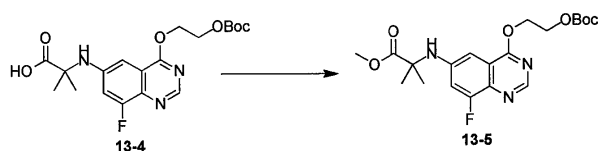
50

マイクロ波管に、化合物 13-3 (300 mg、774.79 μmol)、化合物 1-4 (120 mg、1.16 mmol)、炭酸カリウム (268 mg、1.94 mmol)、塩化第一銅 (15 mg、151.52 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (22 mg、156.94 μmol)、DMF (2 mL) および水 (0.1 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、130°C で 40 分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に、1 M 塩酸 (pH = 6~7) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物 13-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 410 ($M+1$)。

【0219】

5) 化合物 13-5 の合成

【化258】

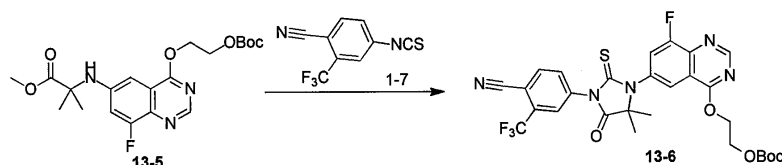


化合物 13-4 (290 mg、708.34 μmol) のジクロロメタン (5 mL) およびメタノール (0.5 mL) の溶液に、TMSCHN₂ の *n*-ヘキサン溶液 (2 M、1 mL) を加えた。得られた反応液を 10°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 13-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 424 ($M+1$)。

【0220】

6) 化合物 13-6 の合成

【化259】

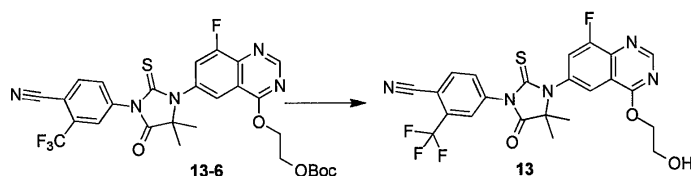


化合物 13-5 (100 mg、236.17 μmol)、化合物 1-7 (270 mg、1.18 mmol)、トルエン (2 mL) および DMF (0.5 mL) の混合溶液を、110°C まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液に化合物 1-7 (270 mg、1.18 mmol) を追加した。反応液を 110°C で 16 時間攪拌を続けた。反応液に、メタノール (2 mL) を加え、30 分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 13-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 620 ($M+1$)。

【0221】

7) 化合物 13 の合成

【化260】



10

20

30

40

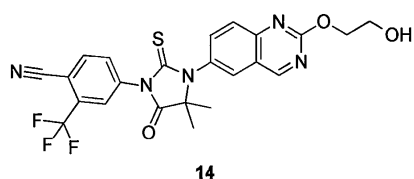
50

化合物 13-6 (100 mg、161.40 μmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加えた。得られた反応液を 10°C で 2 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH 約 7) を加え、ジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製し、分取 HPLC により再度精製して化合物 13 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.06–7.94 (m, 3H), 7.86 (dd, $J=1.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=2.1, 9.9$ Hz, 1H), 4.86–4.76 (m, 2H), 4.17–4.07 (m, 2H), 2.47 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.69 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 520 ($M+1$)。 10

【0222】

【実施例 13】 化合物 14 の合成

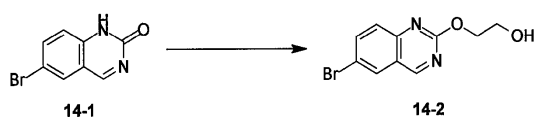
【化 261】



20

1) 化合物 14-2 の合成

【化 262】

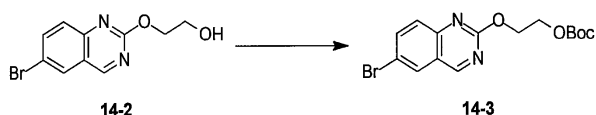


化合物 14-1 (50 mg、222.18 μmol) および無水トルエン (1 mL) の混合溶液に、オキシ塩化リン (182 mg、1.18 mmol、0.11 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (29 mg、224.40 μmol) を加えた。得られた反応液を 10°C で 0.5 時間攪拌した後、110°C まで加熱して 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣にエタジオール (138 mg、2.22 mmol) およびトリエチルアミン (73 mg、722.08 μmol 、0.1 mL) を加えた。得られた混合溶液を 110°C で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) および飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物 14-2 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 269 ($M+1$)。 30

【0223】

2) 化合物 14-3 の合成

【化 263】



40

化合物 14-2 (30 mg、111.49 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 混合溶液に、diBoc (30 mg、137.46 μmol)、トリエチルアミン (23 mg 50

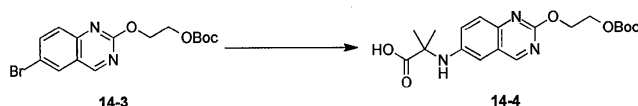
50

、227.30 μmol) および4-ジ(メチルアミノ)ピリジン(2mg、16.37 μmol)を加えた。得られた反応液を10℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物14-3を得た。LCMS(ESI) m/z : 391 ($M+23$)。

【0224】

3) 化合物14-4の合成

【化264】



10

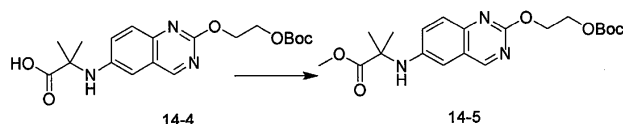
マイクロ波管に、化合物14-3(20mg、54.17 μmol)、化合物1-4(9mg、87.28 μmol)、炭酸カリウム(20mg、144.63 μmol)、塩化第一銅(2mg、20.20 μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン(2mg、14.27 μmol)、DMF(1mL)および水(0.05mL)を加えた。マイクロ波管を密閉し、130℃で30分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル(10mL)で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に1N塩酸(pH6~7)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機相を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物14-4を得た。LCMS(ESI) m/z : 392 ($M+1$)。

20

【0225】

4) 化合物14-5の合成

【化265】



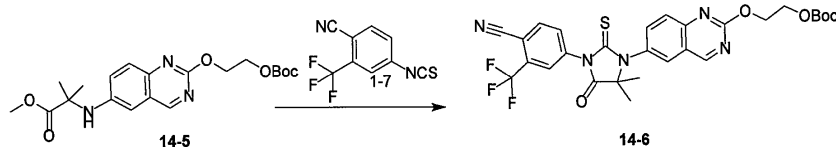
30

化合物14-4(25mg、63.87 μmol)のジクロロメタン(1mL)およびメタノール(0.1mL)の溶液に、TMSCHN₂のn-ヘキサン溶液(2M、0.1mL)を加えた。得られた反応液を10℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物14-5を得た。LCMS(ESI) m/z : 428 ($M+23$)。

【0226】

5) 化合物14-6の合成

【化266】



40

化合物14-5(10mg、24.66 μmol)、化合物1-7(28mg、122.81 μmol)、トルエン(1mL)およびDMF(0.2mL)の混合溶液を110℃まで加熱して16時間攪拌した。反応液に化合物1-7(28mg、122.81 μmol)を追加し、反応液を110℃で8時間攪拌して続けた。反応液にメタノール(1mL)を加え、30分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレート

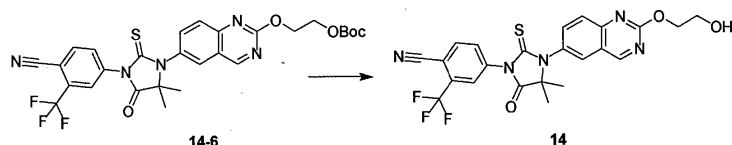
50

により精製して化合物 14-6 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 624 ($M+23$)。

【0227】

6) 化合物 14 の合成

【化267】



10

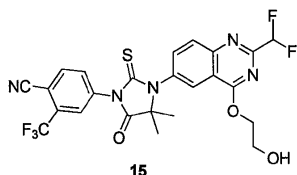
化合物 14-6 (10 mg、16.62 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を加えた。得られた反応液を 15 °C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (10 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 14 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 8.04–7.96 (m, 3 H), 7.90–7.83 (m, 2 H), 7.76 (dd, $J=2.3$, 8.8 Hz, 1 H), 4.76–4.65 (m, 2 H), 4.14–4.02 (m, 2 H), 2.67 (br s, 1 H), 1.67 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z : 502 ($M+1$)。

20

【0228】

【実施例 14】 化合物 15 の合成

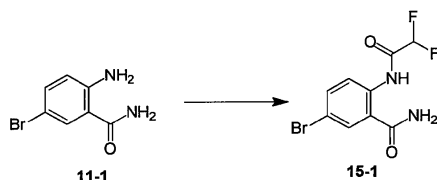
【化268】



30

1) 化合物 15-1 の合成

【化269】



40

室温 (10 °C) で、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 (7.82 g、20.55 mmol) を、化合物 11-1 (3.40 g、15.81 mmol) および 2,2-ジフルオロ酢酸 (3.04 g、31.62 mmol)、トリエチルアミン (4.80 g、47.43 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に加えた。該反応液を 10 °C で 12 時間反応させた。反応液を直接濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 15-1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.72 (br s, 1 H)、8.34 (br d, $J=$

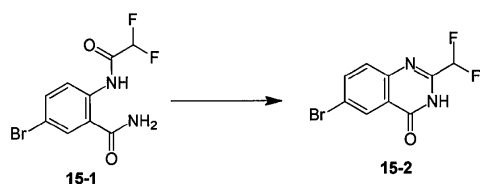
50

8.78 Hz, 1 H)、8.05 (br s, 1 H)、7.87 (br s, 1 H)、7.41 (br d, $J=9.03$ Hz, 1 H)、6.57 (br s, 1 H)、6.01 – 5.65 (m, 1 H)。

【0229】

2) 化合物15-2の合成

【化270】



10

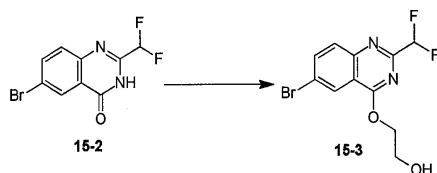
室温(10℃)で、ナトリウムメトキシド(1.77 g、32.76 mmol)を、化合物15-1(3.20 g、10.92 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に加えた。該反応液を30℃で12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物15-2を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.69 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.75 (br d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 6.51–6.18 (m, 1 H); LCMS (ESI) m/z : 277 ($M+3$)。

20

【0230】

3) 化合物15-3の合成

【化271】



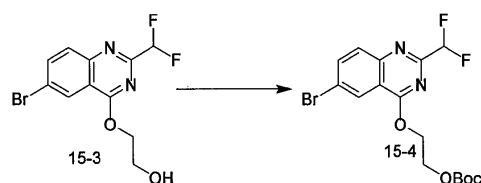
30

化合物11-4の合成を参照して化合物15-2を原料として化合物15-3を製造した。LCMS (ESI) m/z : 321 ($M+3$)。

【0231】

4) 化合物15-4の合成

【化272】



40

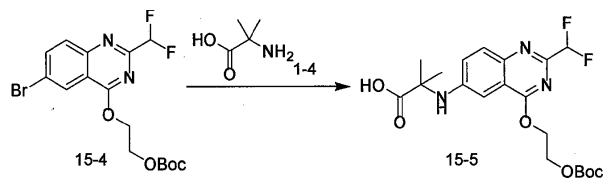
化合物11-5の合成を参照して化合物15-3を原料として化合物15-4を製造した。LCMS (ESI) m/z : 419 ($M+1$)。

【0232】

5) 化合物15-5の合成

50

【化 2 7 3】

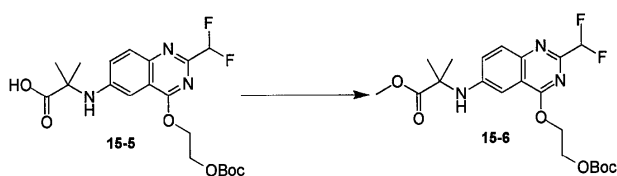


化合物 11-6 の合成を参照して化合物 15-4 を原料として化合物 15-5 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 442 ($M+1$)。

【0 2 3 3】

6) 化合物 15-6 の合成

【化 2 7 4】

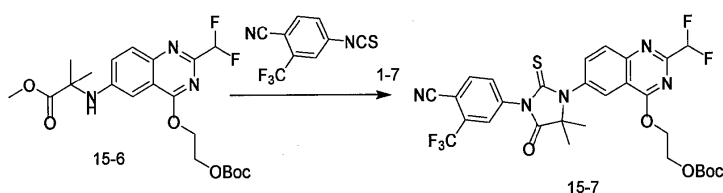


化合物 11-7 の合成を参照して化合物 15-5 を原料として化合物 15-6 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 456 ($M+1$)。

【0 2 3 4】

7) 化合物 15-7 の合成

【化 2 7 5】



化合物 11-8 の合成を参照して化合物 15-6 を原料として化合物 15-7 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 652 ($M+1$)。

【0 2 3 5】

8) 化合物 15 の合成

【化 2 7 6】



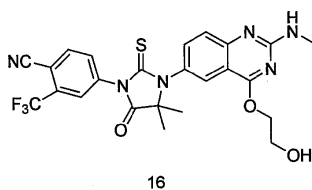
化合物 11 の合成を参照して化合物 15-7 を原料として化合物 15 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.26–8.20 (m, 2H), 8.06–8.00 (m, 2H), 7.91–7.83 (m, 2H), 6.85–6.52 (m, 1H), 4.92–4.87 (m, 2H), 4.15 (br d,

$J = 3.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.40 (br s, 1H) , 1.70 (s, 6H) ; LCMS (ESI) m/z : 552 (M+1) 。

【0236】

【実施例15】化合物16の合成

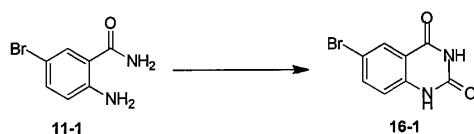
【化277】



10

1) 化合物16-1の合成

【化278】



20

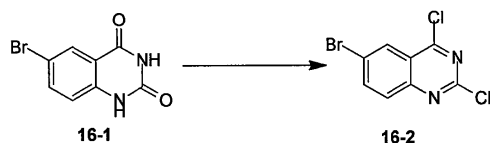
化合物11-1 (10 g、46.50 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 混濁液に、CDI (11.31 g、69.75 mmol) を加え、得られた混合物を 75°C で18時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、固体を析出し、濾過し、濾過ケーキをテトラヒドロフラン (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して乾固させて化合物16-1を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.47 – 11.16 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.3, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)。

【0237】

30

2) 化合物16-2の合成

【化279】



化合物16-1 (7.3 g、30.29 mmol) のオキシ塩化リン (100 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.87 g、45.43 mmol) を滴下した。得られた混合物を 110°C で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ジクロロメタン (400 mL) で希釈し、撹拌しながら徐々に水 (500 mL) を加え、ジクロロメタン (50 mL $\times$ 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物16-2を得た。 LCMS (ESI) m/z : 279 (M+3) 。

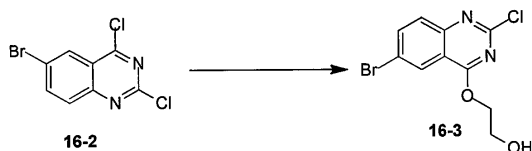
【0238】

40

3) 化合物16-3の合成

50

【化 2 8 0】

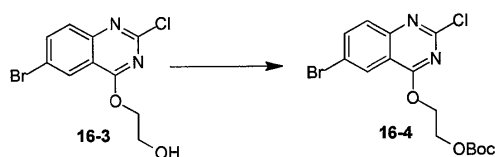


水素化ナトリウム（173mg、4.32mmol、純度60%）を、化合物16-2（1g、3.60mmol）およびエタングリオール（268mg、4.32mmol）のテトラヒドロフラン（50mL）溶液に加えた。該混合物を10℃で1時間攪拌した。反応液を水（20mL）でクエンチし、ジクロロメタン（20mL×3）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物16-3を得た。LCMS（ESI）m/z：305（M+3）。

【0239】

4) 化合物16-4の合成

【化 2 8 1】

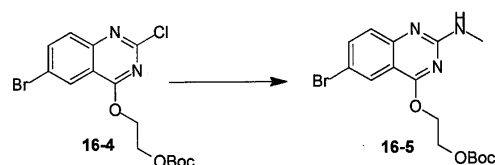


10℃で、トリエチルアミン（1.10g、10.87mmol）を、化合物16-3（1.1g、3.62mmol）およびdiBoc（1.19g、5.44mmol）、4-ジ（メチルアミノ）ピリジン（88.55mg、724.78μmol）のジクロロメタン（20mL）に加えた。該反応液を10℃で1時間反応させた。反応液をそれぞれ1M希塩酸（20mL）、水（20mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物16-4を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 8.23（d, J=2.26Hz, 1H）, 7.66（d, J=9.03Hz, 1H）, 7.85（dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H）, 4.75（dt, J=4.27, 2.38Hz, 2H）, 4.48（dt, J=4.20, 2.29Hz, 2H）, 1.44（s, 9H）。

【0240】

5) 化合物16-5の合成

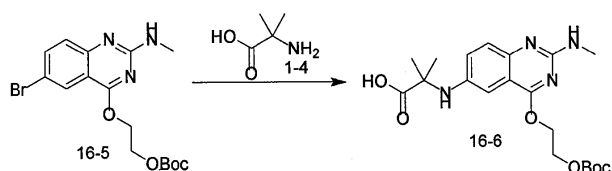
【化 2 8 2】



10℃で、メチルアミンテトラヒドロフラン溶液（2.0M、2.5mL）を、化合物16-4（1g、2.48mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に加えた。該反応液を80℃で0.5時間マイクロ波反応させた。反応液を直接濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物16-5を得た。LCMS（ESI）m/z：400（M+3）。

【0241】

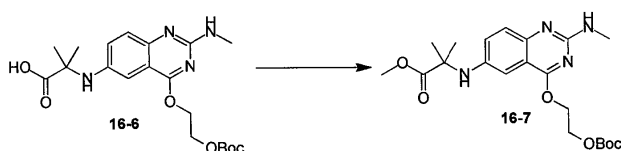
6) 化合物 16-6 の合成
【化 283】



化合物 11-6 の合成を参照して化合物 16-5 を原料として化合物 16-6 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 421 ($M+1$)。

【0242】

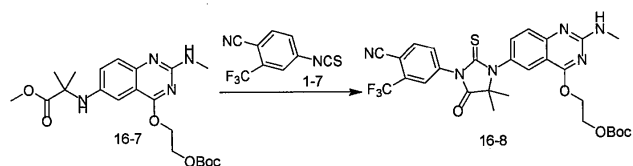
7) 化合物 16-7 の合成
【化 284】



化合物 11-7 の合成を参照して化合物 16-6 を原料として化合物 16-7 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 435 ($M+1$)。

【0243】

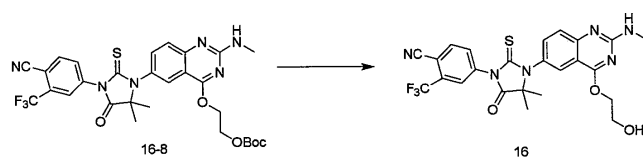
8) 化合物 16-8 の合成
【化 285】



化合物 11-8 の合成を参照して化合物 16-7 を原料として化合物 16-8 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 631 ($M+1$)。

【0244】

9) 化合物 16 の合成
【化 286】



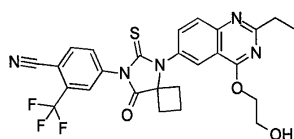
化合物 11 の合成を参照して化合物 16-8 を原料として化合物 16 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99–7.87 (m, 2H)、7.85–7.74 (m, 2H)、7.58 (br d, $J=8.03$ Hz, 1H)、7.42 (dd, $J=8.78$, 2.26 Hz, 1H)、4.59 (br s, 2H)、4.09–3.85 (m, 2H)、3.08–2.98 (m, 3H)、1.

56 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 531 (M+1)。

【0245】

【実施例16】化合物17の合成

【化287】

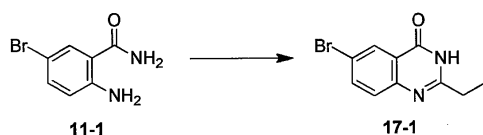


17

10

1) 化合物17-1の合成

【化288】



11-1

17-1

20

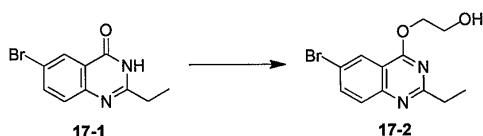
20℃で、塩化プロピオニル (12.91g、139.50mmol) を、化合物11-1 (10.00g、46.50mmol) のクロロホルム (200mL) に加えた。該反応液を70℃まで昇温して12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物に酢酸エチル (100mL) を加えて25℃で0.5時間撹拌し、濾過した。収集された濾過ケーキを乾燥装置で乾燥させて化合物17-1を得た。

LCMS (ESI) m/z : 253 (M+1)。

【0246】

2) 化合物17-2の合成

【化289】



17-1

17-2

30

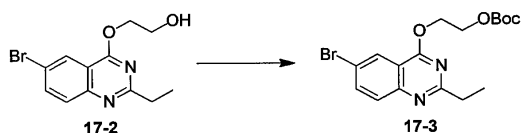
化合物17-1 (1.00g、3.95mmol)、炭酸カリウム (1.36g、9.88mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (90mg、395.00μmol) およびエチレングリコールジメチルエーテル (20mL) の混合溶液に、2-エブプロモエタノール (1.24g、9.88mmol、0.7mL) を加えた。得られた反応混合溶液を90℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液に2-エブプロモエタノール (1.24g、9.88mmol、0.7mL) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (135mg、592.70μmol) を追加した。得られた反応混合溶液を90℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物17-2を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.08 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.96 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.7 Hz, 3H)。

【0247】

40

50

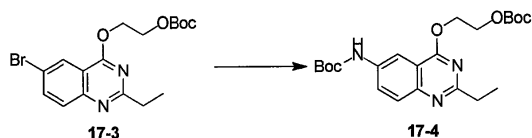
3) 化合物 17-3 の合成 【化 290】



化合物 17-2 (200 mg、673.06 μmol) のジクロロメタン (4 mL) 混合溶液に、diBoc (171 mg、783.51 μmol)、トリエチルアミン (139 mg、1.37 mmol、0.19 mL) および 4-ジ (メチルアミノ) ピリジン (10 mg、81.85 μmol) を加えた。得られた反応液を 10°C で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 17-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 397 ($M+1$)。

【0248】

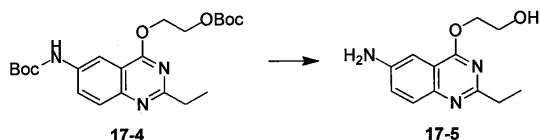
4) 化合物 17-4 の合成 【化 291】



化合物 17-3 (130 mg、327.24 μmol)、Boc-NH₂ (50 mg、426.80 μmol)、炭酸セシウム (266 mg、816.40 μmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (20 mg、34.78 μmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (20 mg、34.56 μmol) およびトルエン (2 mL) の混合物をマイクロ波管に加え、120°C で 0.5 時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 17-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 434 ($M+1$)。

【0249】

5) 化合物 17-5 の合成 【化 292】

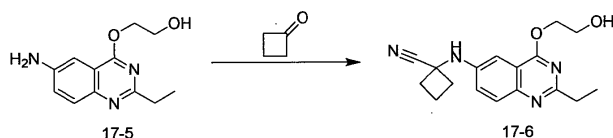


化合物 17-4 (85 mg、196.08 μmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加えた。得られた反応液を 15°C で 12 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (20 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた黄色油状物 (64 mg、194.37 μmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) および水 (0.5 mL) 溶液に、水酸化リチウム (82 mg、1.95 mmol) を加えた。得られた反応液を 15°C で 16 時間撹拌した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、化合物 17-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 234 ($M+1$)。

【0250】

6) 化合物17-6の合成

【化293】

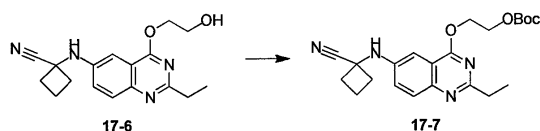


化合物17-5 (20 mg、85.74 μmol)、シクロブタノン (36 mg、513.63 μmol)、硫酸ナトリウム (50 mg、352.01 μmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶液に、トリメチルシリルシアニド (25 mg、252.00 μmol) および塩化亜鉛 (4 mg、29.32 μmol) を加えた。得られた反応液を10℃で19時間撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物17-6を得た。LCMS (ESI) m/z : 313 ($M+1$)。

【0251】

7) 化合物17-7の合成

【化294】

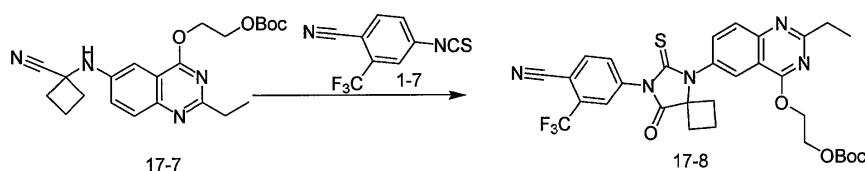


化合物17-6 (30 mg、96.04 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 混合溶液に、diBoc (23 mg、105.39 μmol)、トリエチルアミン (20 mg、197.65 μmol) および4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (2 mg、16.37 μmol) を加えた。得られた反応液を10℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物17-7を得た。LCMS (ESI) m/z : 413 ($M+1$)。

【0252】

8) 化合物17-8の合成

【化295】



化合物17-7 (20 mg、48.49 μmol)、化合物1-7 (28 mg、122.70 μmol)、トルエン (1 mL) およびDMF (0.2 mL) の混合溶液を、110℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液に化合物1-7 (54 mg、236.64 μmol) を追加し、得られた反応液を110℃で4時間撹拌して続けた。反応液にメタノール (1 mL) を加え、30分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレート (石油エーテル/酢酸エチル=1/1) により精製して化合物17-8を得た。LCMS (ESI) m/z : 642 ($M+1$)。

【0253】

10

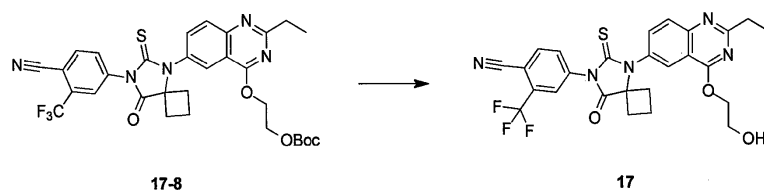
20

30

40

50

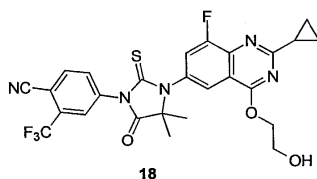
9) 化合物 17 の合成
【化 296】



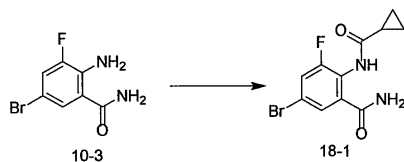
化合物 17-8 (30 mg、46.75 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加えた。得られた反応液を 10 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 17 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=3.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 2H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.12 – 2.81 (m, 3H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.38 – 1.33 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z : 542 ($M+1$)。

【0254】

【実施例 17】 化合物 18 の合成
【化 297】



1) 化合物 18-1 の合成
【化 298】



化合物 11-2 の合成を参照して化合物 10-3 を原料として化合物 18-1 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 301 ($M+1$)。

【0255】

2) 化合物 18-2 の合成

10

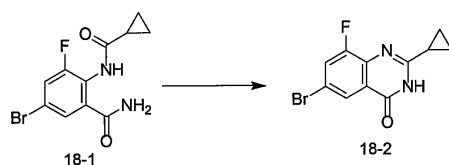
20

30

40

50

【化 2 9 9】

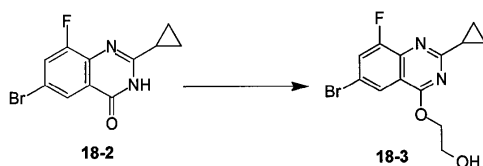


化合物 18-1 (8.1 g、26.90 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、81 mL) を加えた。得られた混合物を 30 °C で 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却して減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を水 (40 mL) で溶解し、且つ希塩酸 (2 mol / L) で pH 約 7 に調整し、白色固体を析出した。混濁液を濾過し、濾過ケーキを水 (10 mL × 2) で洗浄し、得られた濾過ケーキを赤外線乾燥箱で乾燥させて化合物 18-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 285 (M+3)。

【0 2 5 6】

3) 化合物 18-3 の合成

【化 3 0 0】

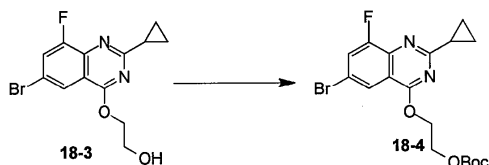


化合物 11-4 の合成を参照して化合物 18-2 を原料として化合物 18-3 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 329 (M+3)。

【0 2 5 7】

4) 化合物 18-4 の合成

【化 3 0 1】

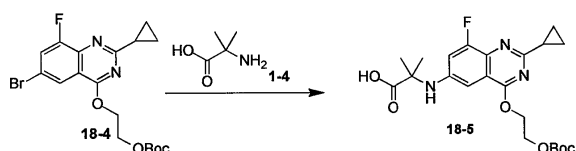


化合物 11-5 の合成を参照して化合物 18-3 を原料として化合物 18-4 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 429 (M+3)。

【0 2 5 8】

5) 化合物 18-5 の合成

【化 3 0 2】



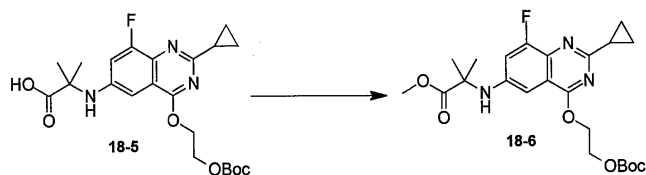
化合物 11-6 の合成を参照して化合物 18-4 を原料として化合物 18-5 を製造し

た。LCMS (ESI) m/z : 450 ($M+1$)。

【0259】

6) 化合物18-6の合成

【化303】



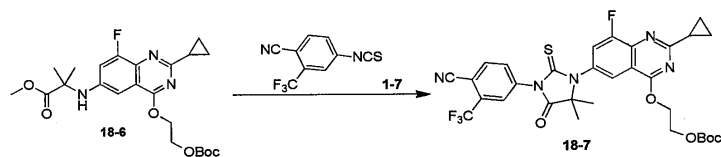
10

化合物11-7の合成を参照して化合物18-5を原料として化合物18-6を製造した。LCMS (ESI) m/z : 464 ($M+1$)。

【0260】

7) 化合物18-7の合成

【化304】



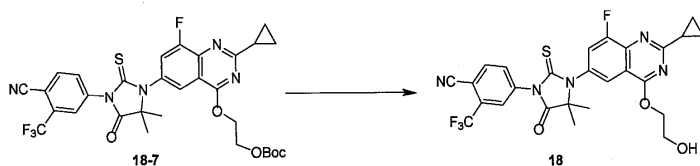
20

化合物11-8の合成を参照して化合物18-6を原料として化合物18-7を製造した。LCMS (ESI) m/z : 660 ($M+1$)。

【0261】

8) 化合物18の合成

【化305】



30

化合物11の合成を参照して化合物18-7を原料として化合物18を製造した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.05–7.96 (m, 2H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=2.3, 10.0$ Hz, 1H), 4.77–4.70 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.31–1.24 (m, 2H), 1.21–1.13 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 560 ($M+1$)。

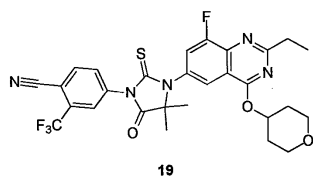
【0262】

【実施例18】 化合物19の合成

40

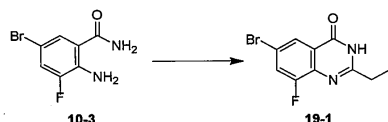
50

【化 3 0 6】



1) 化合物 19-1 の合成

【化 3 0 7】

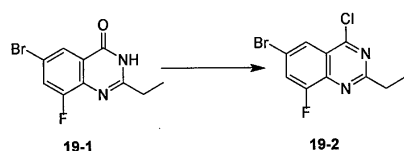


化合物 10-3 (10 g、42.44 mmol) およびオルソプロピオン酸トリエチル (60 mL) の混濁液に、p-トルエンスルホン酸 (1 g、5.26 mmol) を加えた。得られた混濁液を 120℃まで加熱して 32 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 19-1 を得た。LCMS (ESI) m/z : 271 ($M+1$)。

【0 2 6 3】

2) 化合物 19-2 の合成

【化 3 0 8】

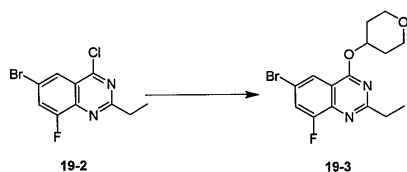


化合物 19-1 (1 g、3.69 mmol) およびオキシ塩化リン (19.3 g、125.87 mmol、11.7 mL) の混合溶液に、DMF (742 mg、5.74 mmol、1 mL) を加えた。得られた反応液を 110℃まで加熱して 4 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した後、徐々に水 (80 mL) に注いた。ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH 約 7) および飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物 19-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 289 ($M+1$)。

【0 2 6 4】

3) 化合物 19-3 の合成

【化 3 0 9】



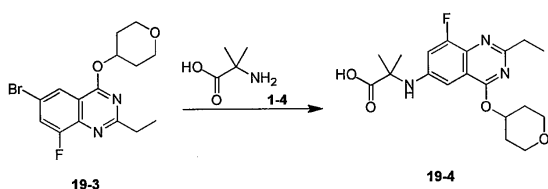
水素化ナトリウム (166 mg、4.14 mmol、純度 60%) を、化合物 19-2 (1 g、3.45 mmol) およびテトラヒドロピラン-4-オール (423 mg、4.

14 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に加えた。該混合物を 13℃で1時間攪拌した。続けて10℃で12時間攪拌した。テトラヒドロピラン-4-オール (176 mg、1.73 mmol) および水素化ナトリウム (69 mg、1.73 mmol、純度 60%) を追加し、14℃で12時間攪拌して続けた。反応液を水 (20 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 19-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 355 ($M+1$)。

【0265】

4) 化合物 19-4 の合成

【化310】

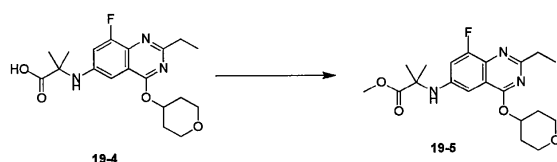


化合物 11-6 の合成を参照して化合物 19-3 を原料として化合物 19-4 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 378 ($M+1$)。

【0266】

5) 化合物 19-5 の合成

【化311】

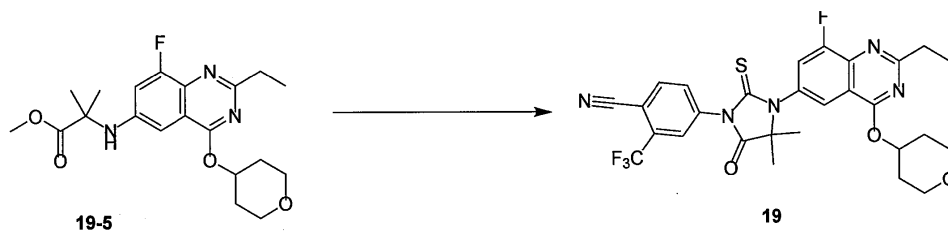


化合物 11-7 の合成を参照して化合物 19-4 を原料として化合物 19-5 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 392 ($M+1$)。

【0267】

6) 化合物 19 の合成

【化312】



化合物 11-8 の合成を参照して化合物 19-5 を原料として化合物 19 を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=10.04$, 2.26 Hz, 1H), 5.66 (tt, $J=8.63$, 4.30 Hz, 1H), 4.06 (dt, $J=11.80$, 4.52 Hz, 2H), 3.70 (ddd,

10

20

30

40

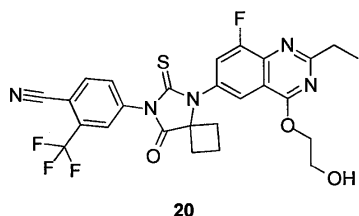
50

$J = 11.86, 9.10, 2.89 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.06 (q, $J = 7.70 \text{ Hz}, 2\text{H}$), $2.26 - 2.16$ (m, 2H), $2.02 - 1.89$ (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7.53 \text{ Hz}, 3\text{H}$); LCMS (ESI) m/z : 588 ($M+1$).

【0268】

【実施例19】化合物20の合成

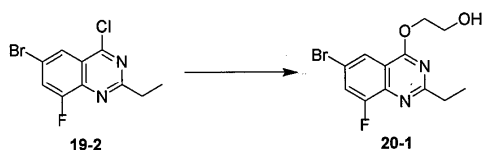
【化313】



10

1) 化合物20-1の合成

【化314】



20

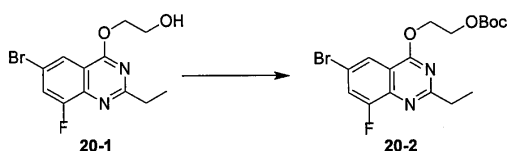
化合物19-2 (1 g、 3.45 mmol) およびエタングオール (266 mg、 4.29 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (170 mg、 4.25 mmol 、60%) を加えた。得られた反応液を 10°C で6時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物20-1を得た。LCMS (ESI) m/z : 315 ($M+1$)。

30

【0269】

2) 化合物20-2の合成

【化315】



40

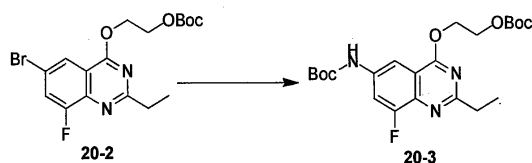
化合物20-1 (1 g、 3.17 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 混合溶液に、diBoc (835 mg、 3.83 mmol)、トリエチルアミン (654 mg、 6.47 mmol 、0.9 mL) および4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (46 mg、 $376.53 \mu\text{mol}$) を加えた。得られた反応液を 10°C で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物20-2を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm $8.12 - 8.06$ (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.0, 9.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $4.84 - 4.76$ (m, 2H), $4.58 - 4.51$ (m, 2H), 2.99 (q, $J = 7.5$

50

H z , 2 H) , 1 . 5 1 (s , 9 H) , 1 . 3 9 (t , J = 7 . 7 H z , 3 H) 。
【 0 2 7 0 】

3) 化合物 20-3 の合成

【化 3 1 6】



10

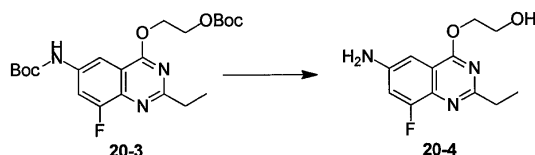
化合物 20-2 (800 mg、1.93 mmol)、Boc-NH₂ (339 mg、2.89 mmol)、炭酸セシウム (1.57 g、4.82 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (111 mg、193.04 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (112 mg、193.56 μmol) およびトルエン (10 mL) の混合物をマイクロ波管に加え、120℃で0.5時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 20-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 452 (M+1)。

【 0 2 7 1 】

20

4) 化合物 20-4 の合成

【化 3 1 7】



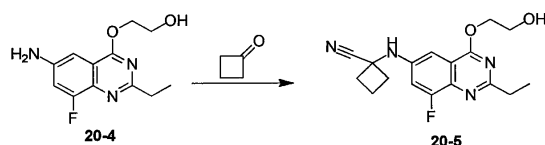
化合物 20-3 (750 mg、1.66 mmol) の無水ジクロロメタン (8 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。得られた反応液を10℃で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH 約 7)、ジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させた。得られた黄色油状物 (430 mg、1.24 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) および水 (1.5 mL) の溶液に、水酸化リチウム (520 mg、12.39 mmol) を加えた。得られた反応液を10℃で3時間攪拌した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物 20-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 252 (M+1)。

【 0 2 7 2 】

30

5) 化合物 20-5 の合成

【化 3 1 8】



40

化合物 20-4 (200 mg、796.00 μmol)、シクロブタノン (334 mg、4.77 mmol)、硫酸ナトリウム (453 mg、3.19 mmol) およびテトラ

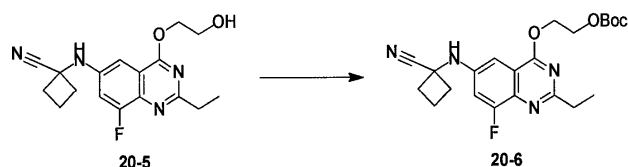
50

ヒドロフラン（5 mL）の混合溶液に、トリメチルシリルシアニド（232 mg、2.34 mmol）および塩化亜鉛（33 mg、241.98 μ mol）を加えた。得られた反応液を10℃で16時間撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液（20 mL）を加え、酢酸エチル（15 mL $\times$ 3）で抽出した。有機相を飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物20-5を得た。LCMS（ESI） m/z ： 331（M+1）。

【0273】

6) 化合物20-6の合成

【化319】

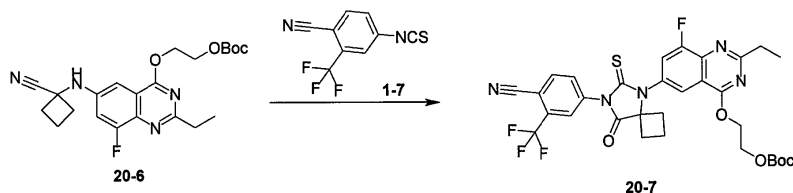


化合物20-5（300 mg、908.11 μ mol）のジクロロメタン（4 mL）混合溶液に、diBoc（237 mg、1.09 mmol）、トリエチルアミン（189 mg、1.87 mmol）および4-ジ（メチルアミノ）ピリジン（12 mg、98.23 μ mol）を加えた。得られた反応液を10℃で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物20-6を得た。LCMS（ESI） m/z ： 431（M+1）。

【0274】

7) 化合物20-7の合成

【化320】

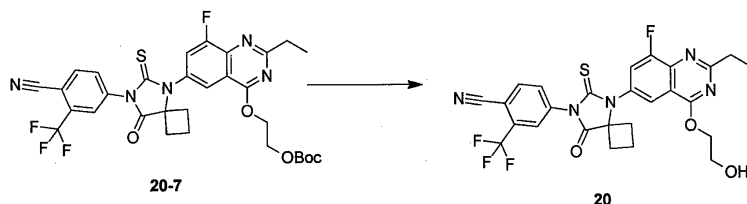


化合物20-6（80 mg、185.84 μ mol）、化合物1-7（170 mg、744.98 μ mol）、トルエン（2 mL）およびDMF（0.5 mL）の混合溶液を110℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液にメタノール（1 mL）を加え、30分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物20-7を得た。LCMS（ESI） m/z ： 660（M+1）。

【0275】

8) 化合物20の合成

【化321】



化合物20-7（70 mg、106.12 μ mol）の無水ジクロロメタン（2 mL）

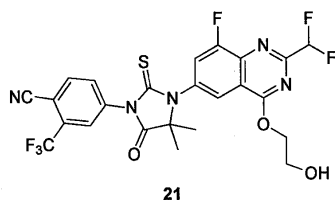
溶液に、トリフルオロ酢酸（0.4 mL）を加えた。得られた反応液を10℃で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え（pH約8）、ジクロロメタン（10 mL×3）で抽出した。有機相を飽和食塩水（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取HPLCにより精製して化合物20を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.98–7.86（m, 3H）, 7.79（br d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.40（br d, J=9.8 Hz, 1H）, 4.79–4.68（m, 2H）, 4.03（br s, 2H）, 2.99（q, J=7.5 Hz, 2H）, 2.76–2.60（m, 3H）, 2.59–2.46（m, 2H）, 2.30–2.14（m, 1H）, 1.52（br s, 1H）, 1.36（t, J=7.5 Hz, 3H）；LCMS（ESI） m/z： 560（M+1）。

10

【0276】

【実施例20】化合物21の合成

【化322】

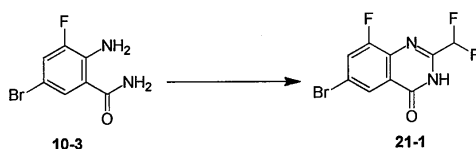


21

20

1) 化合物21-1の合成

【化323】



10-3

21-1

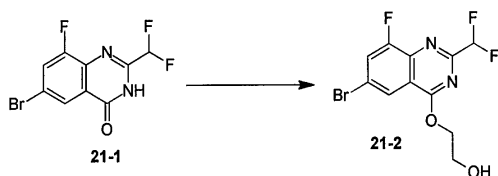
30

室温（10℃）で、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（10.61 g、27.89 mmol）を、化合物10-3（5 g、21.46 mmol）および2,2-ジフルオロ酢酸（6.18 g、64.37 mmol）、トリエチルアミン（8.68 g、85.82 mmol）のジクロロメタン（10 mL）溶液に加えた。該反応液を10℃で13時間反応させた。濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物21-1を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 12.90（br s, 1H）、7.79（s, 1H）、7.38–7.29（m, 1H）、6.50–5.96（m, 1H）。

【0277】

2) 化合物21-2の合成

【化324】



21-1

21-2

40

化合物11-4の合成を参照して化合物21-1を原料として化合物21-2を製造し

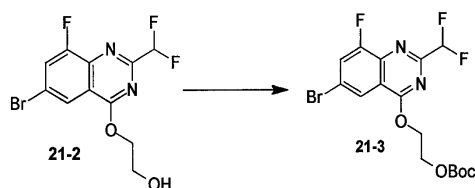
50

た。 LCMS (ESI) m/z : 337 ($M+1$)。

【0278】

3) 化合物 21-3 の合成

【化325】



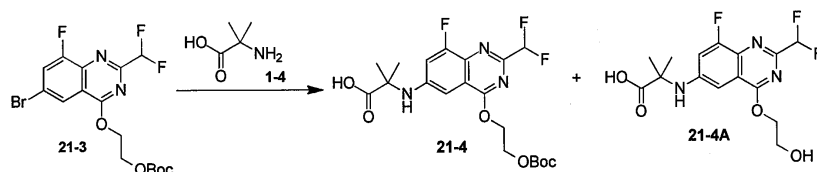
10

化合物 11-5 の合成を参照して化合物 21-2 を原料として化合物 21-3 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 439 ($M+3$)。

【0279】

4) 化合物 21-4 の合成

【化326】



20

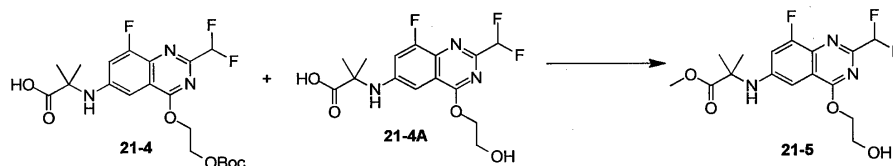
化合物 21-3 (1.5 g、3.43 mmol) および化合物 1-4 (531 mg、5.15 mmol)、塩化第一銅 (34 mg、343.09 μ mol)、2-アセチルシクロロヘキサノン (48 mg、343.09 μ mol)、炭酸カリウム (948 mg、6.86 mmol) を、DMF (15 mL) および水 (1.5 mL) を入れたマイクロ波管に置いた。窒素ガスを 1 分間パージした後 130℃ で 20 分間マイクロ波反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾過ケーキを DMF (5 mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた濾液を、2 M 希塩酸水溶液で pH = 6 ~ 7 に酸性化して濃縮した。得られた油状物を、ジクロロメタン/メタノール (30 mL / 3 mL) に加えて室温 (20℃) で 10 分間攪拌し、濾過して不溶物を除去した。濾液を濃縮させて化合物 21-4 および化合物 21-4A の混合物を得た。 LCMS (ESI) m/z : 360 ($M+1$); 460 ($M+1$)。

30

【0280】

5) 化合物 21-5 の合成

【化327】



40

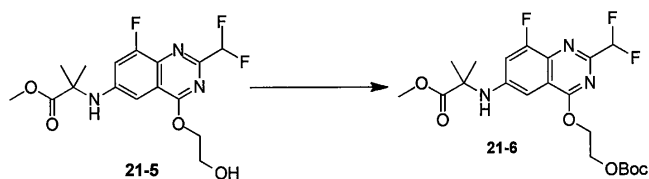
0℃で、化合物 21-4 (2.3 g、5.01 mmol) (含有化合物 21-4A の混合物) のジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (4 mL) の溶液に、TMSCHN₂ の *n*-ヘキサン溶液 (2 M、5 mL) を滴下した。その後、さらに 10℃ で 2 時間攪拌しながら反応させた。反応液を濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 21-5 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 374 ($M+1$)。

50

【0281】

6) 化合物21-6の合成

【化328】



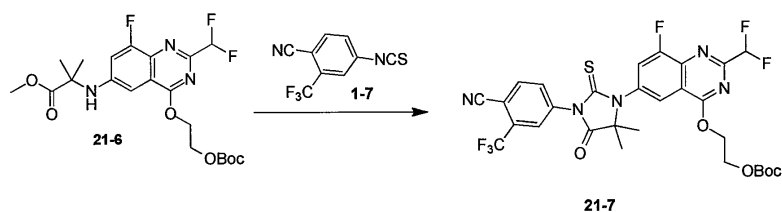
10

化合物11-5の合成を参照して化合物21-5を原料として化合物21-6を製造した。LCMS (ESI) m/z : 474 ($M+1$)。

【0282】

7) 化合物21-7の合成

【化329】



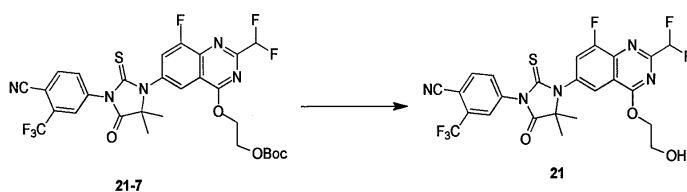
20

化合物11-8の合成を参照して化合物21-6を原料として化合物21-7製造した。LCMS (ESI) m/z : 670 ($M+1$)。

【0283】

8) 化合物21の合成

【化330】



30

化合物11の合成を参照して化合物21-7を原料として化合物21を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.95 (s, 3H), 7.78 (dd, $J=8.28$, 2.01 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=9.79$, 2.01 Hz, 1H), 6.84–6.36 (m, 1H), 4.89–4.75 (m, 2H), 4.17–4.00 (m, 2H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.61 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 570 ($M+1$)。

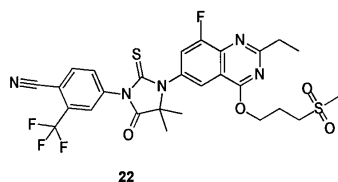
40

【0284】

[実施例21] 化合物22の合成

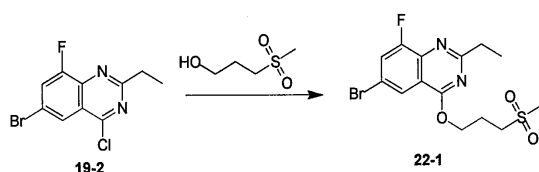
50

【化 3 3 1】



1) 化合物 22-1 の合成

【化 3 3 2】

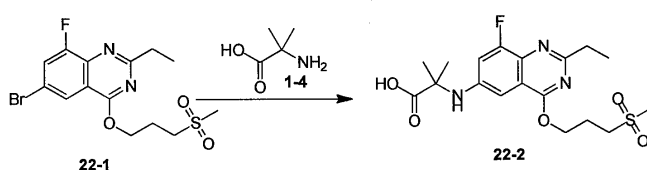


水素化ナトリウム（166 mg、4.14 mmol、純度 60%）を、化合物 19-2（1 g、3.45 mmol）および 3-（メチルスルホニル）-1-プロパノール（573 mg、4.14 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に加えた。該混合物を 16℃で 1 時間撹拌した。反応液に水（20 mL）を加え、ジクロロメタン（20 mL × 2）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物 22-1 を得た。LCMS（ESI） m/z ：393（ $M+3$ ）。

【0 2 8 5】

2) 化合物 22-2 の合成

【化 3 3 3】

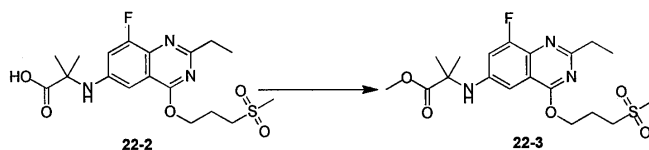


化合物 11-6 の合成を参照して化合物 22-1 を原料として化合物 22-2 を製造した。LCMS（ESI） m/z ：414（ $M+1$ ）。

【0 2 8 6】

3) 化合物 22-3 の合成

【化 3 3 4】



化合物 11-7 の合成を参照して化合物 22-2 を原料として化合物 22-3 を製造した。LCMS（ESI） m/z ：428（ $M+1$ ）。

【0 2 8 7】

4) 化合物 22 の合成

10

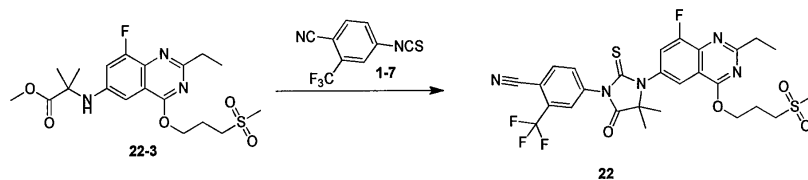
20

30

40

50

【化 3 3 5】

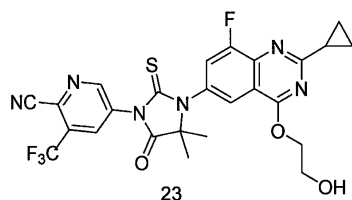


化合物 11-8 の合成を参照して化合物 22-3 を原料として化合物 22 を製造した。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=10.04$, 2.26 Hz, 1H), 4.81 (t, $J=6.27$ Hz, 2H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 3.07 (q, $J=7.53$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.44 (t, $J=7.53$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 624 ($M+1$)。

【0288】

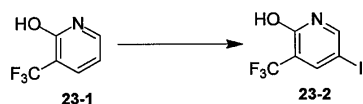
【実施例 22】 化合物 23 の合成

【化 3 3 6】



1) 化合物 23-2 の合成

【化 3 3 7】

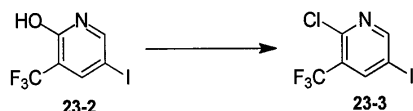


化合物 23-1 (10 g、61.31 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) および DMF (50 mL) の混合溶液に溶解し、NBS (13.79 g、61.31 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ まで加熱して 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に 1 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液 (62 mL) を加えて 5 分間攪拌し、得られた混合溶液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣に水 (80 mL) を加え、ジクロロメタン (100 mL × 4) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣に室温でジクロロメタン (15 mL) を加えて 5 分間攪拌し、濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン (5 mL) で洗浄し、濾過ケーキを減圧下で乾燥して化合物 23-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.57 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.99 – 7.97 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 290 ($M+1$)。

【0289】

2) 化合物 23-3 の合成

【化 3 3 8】



DMF (8 mL) を、化合物 23-2 (8.1 g、28.03 mmol) のオキシ塩化リン (21.38 g、139.58 mmol) 溶液に加えた。得られた混合物を 110℃ で 80 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、室温で水 (150 mL) に攪拌しながら徐々に滴下した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで pH 約 8 に調整し、ジクロロメタン (40 mL × 4) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 23-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0 2 9 0】

3) 化合物 23-4 の合成

【化 3 3 9】



化合物 23-3 (7.28 g、23.68 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に、p-メトキシベンジルアミン (3.25 g、23.68 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (2.72 g、4.74 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (2.74 g、4.74 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (3.41 g、35.52 mmol) を加えた。得られた混合物を 4 回窒素置換し、窒素保護下で 110℃ まで加熱して 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 23-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 4.20 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 317 (M+1)。

【0 2 9 1】

4) 化合物 23-5 の合成

【化 3 4 0】



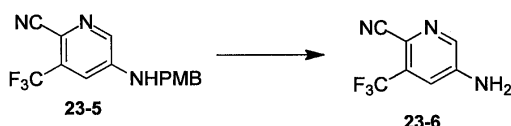
化合物 23-4 (7.1 g、22.42 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (4.16 g、35.42 mmol) を加え、3 回窒素置換した後 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン (4.53 g、4.48 mmol) を加え、3 回窒素置換した後ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (2.58 g、4.48 mmol)

mol)を加えた。得られた混合物を3回窒素置換した後窒素保護下で150℃まで加熱して50分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物23-5を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.38 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 308 (M+1)。

【0292】

5) 化合物23-6の合成

【化341】

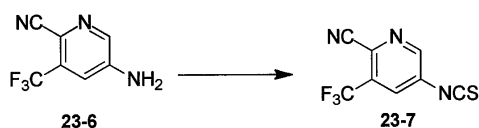


化合物23-5 (3.4 g、11.07 mmol)を、ジクロロメタン (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (16 mL) の混合溶液に溶解し、得られた混合物を10℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL×3) で洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) で室温で20分間叩解し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮させて化合物23-6を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H)。

【0293】

6) 化合物23-7の合成

【化342】

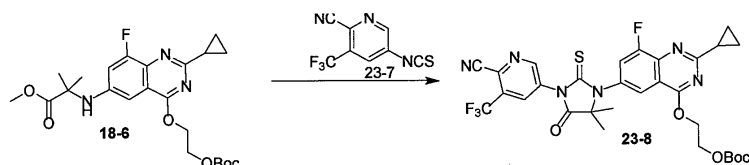


チオホスゲン (1.76 g、15.28 mmol) を、水 (50 mL) に滴下し、10℃で30分間攪拌し、その後、化合物23-6 (1.43 g、7.64 mmol) をバッチで加え、得られた混合物を10℃で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (40 mL×2) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物23-7を得た。

【0294】

7) 化合物23-8の合成

【化343】



10

20

30

40

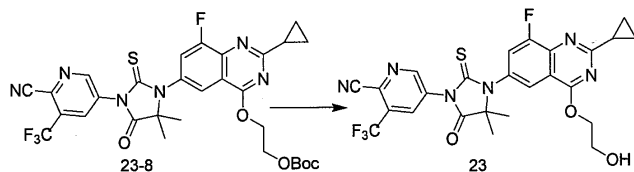
50

化合物 11-8 の合成を参照して化合物 18-6 および化合物 23-7 を原料として化合物 23-8 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 661 ($M+1$)。

【0295】

8) 化合物 23 の合成

【化344】



10

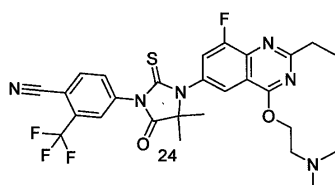
化合物 11 の合成を参照して化合物 23-8 を原料として化合物 23 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.12 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=9.91, 2.13$ Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30 (t, $J=5.65$ Hz, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 5H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 561 ($M+1$)。

20

【0296】

【実施例 23】 化合物 24 の合成

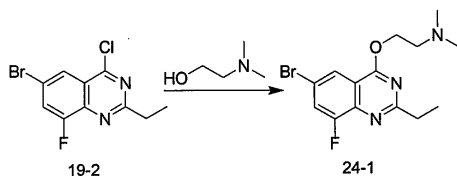
【化345】



30

1) 化合物 24-1 の合成

【化346】



化合物 19-2 (1 g, 3.45 mmol) および N,N-ジメチルエタノールアミン (370 mg, 4.15 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (166 mg, 4.15 mmol, 60%) を加えた。得られた反応液を 10℃ で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (40 mL $\times$ 2) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 24-1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.10-8.04 (m, 1H), 7.60 (dd, $J=2.1, 9.7$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.99 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.40 (t, $J=7.7$ Hz, 3H)。

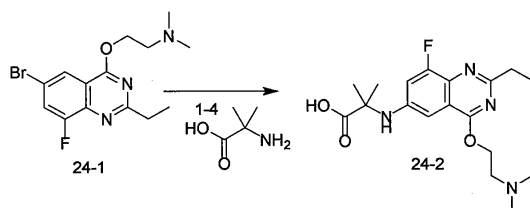
40

50

【0297】

2) 化合物24-2の合成

【化347】



10

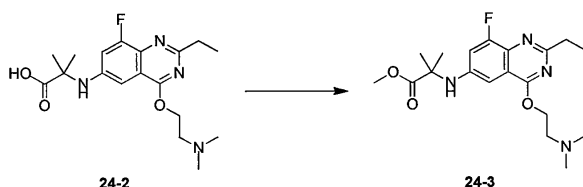
マイクロ波管に、化合物24-1 (400mg、1.17mmol)、化合物1-4 (180mg、1.75mmol)、炭酸カリウム (404mg、2.92mmol)、塩化第一銅 (23mg、232.32μmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (33mg、235.41μmol)、DMF (4mL) および水 (0.2mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、130℃で40分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (20mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に1N塩酸 (pH 6~7) を加え、得られた混合溶液を凍結乾燥させた。得られた固体に、ジクロロメタン/メタノール (20mL、10/1) を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮して化合物24-2を得た。LCMS (ESI) m/z : 365 (M+1)。

20

【0298】

3) 化合物24-3の合成

【化348】



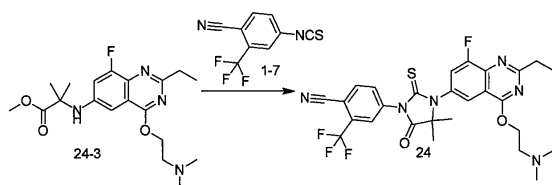
30

化合物24-2 (0.25g、686.03μmol) のジクロロメタン (2mL) およびメタノール (0.2mL) の溶液に、TMSCHN₂ のn-ヘキサン溶液 (2M、0.4mL) を加えた。得られた反応液を10℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタン (20mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物24-3を得た。LCMS (ESI) m/z : 379 (M+1)。

【0299】

4) 化合物24の合成

【化349】



40

化合物24-3 (60mg、158.55μmol)、化合物1-7 (120mg、525.87μmol)、トルエン (2mL) およびDMF (0.5mL) の混合溶液を、

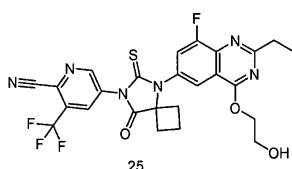
50

110℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液にメタノール(1mL)を加え、30分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製し、分取HPLCにより再度精製して化合物24を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97–7.84(m, 3H), 7.79(br d, J=10.0 Hz, 1H), 7.37(dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 4.70(t, J=5.9 Hz, 2H), 2.98(q, J=7.5 Hz, 2H), 2.83(br s, 2H), 2.36(br s, 6H), 1.59(s, 6H), 1.35(t, J=7.5 Hz, 3H); LCMS(ESI) m/z: 575.0(M+1)。

【0300】

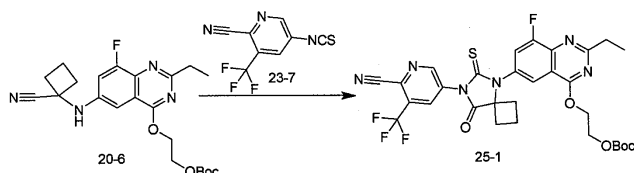
【実施例24】化合物25の合成

【化350】



1) 化合物25-1の合成

【化351】

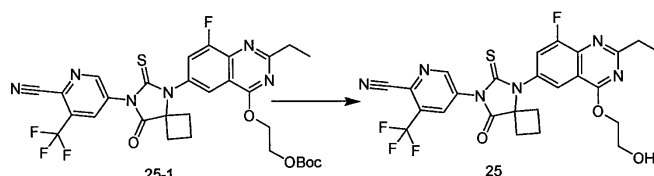


化合物20-6(80mg、185.84μmol)、化合物23-7(130mg、567.24μmol)、トルエン(2mL)およびDMF(0.5mL)の混合溶液を110℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液にメタノール(1mL)を加え、30分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートにより精製して化合物25-1を得た。LCMS(ESI) m/z: 661(M+1)。

【0301】

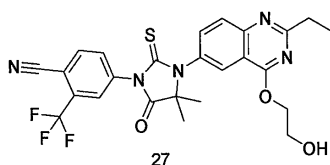
2) 化合物25の合成

【化352】



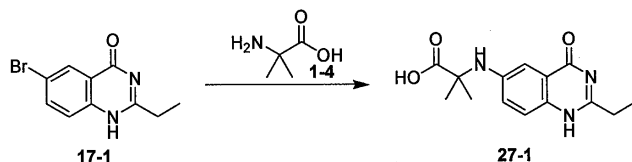
化合物25-1(90mg、136.23μmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.4mL)を加えた。得られた反応液を10℃で1時間撹拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(pH約8)を加え、ジクロロメタン(10mL×3)で抽出した。有機相を飽和食塩水(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取HPLCにより精製して化合物25を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.30(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.91(

【化 3 5 6】



1) 化合物 27-1 の合成

【化 3 5 7】

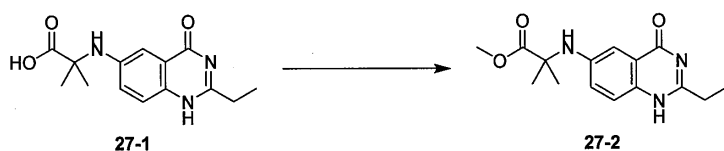


30 mL のマイクロ波管に、化合物 17-1 (1.50 g、5.93 mmol)、化合物 1-4 (917 mg、8.89 mmol)、塩化第一銅 (117 mg、1.19 mmol)、2-アセチルシクロヘキサノン (166 mg、1.19 mmol)、炭酸カリウム (2.05 g、14.82 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) および水 (2.5 mL) を加えた。得られた混合物を 130℃ で 1 時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾過ケーキを DMF (10 mL × 3) で洗浄した。濾液に、希塩酸 (2 mol/L) を弱酸性 (pH 約 6) になるように滴下した。濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を 15℃ でジクロロメタン/メタノール (10/1、30 mL) で 2 分間叩解し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させて化合物 27-1 を得た。LCMS (ESI) m/z: 276 (M+1)。

【0305】

2) 化合物 27-2 の合成

【化 3 5 8】



化合物 27-1 (4.40 g、15.98 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解し、0℃ で塩化チオニル (19.01 g、159.80 mmol、11.59 mL) を滴下し、得られた混合物を 50℃ に加熱して 18 時間攪拌した。反応液を 15℃ まで冷却させ、減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) に加えて溶解させ、ジクロロメタン/メタノール (10:1、80 mL × 4) で抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 27-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 290 (M+1)。

【0306】

3) 化合物 27-3 の合成

10

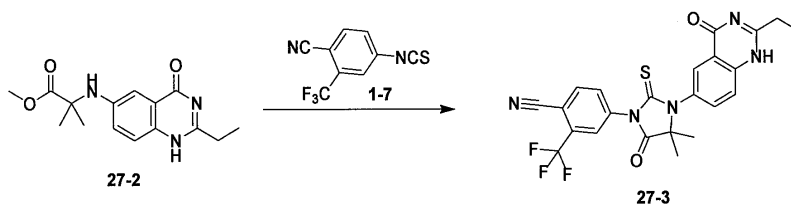
20

30

40

50

【化 3 5 9】

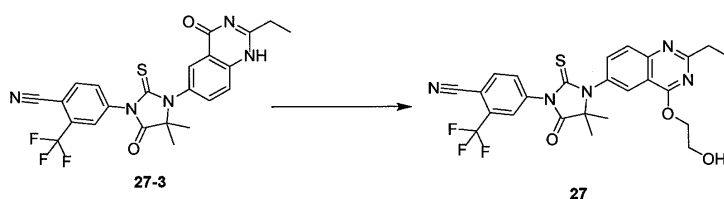


窒素保護下で、化合物 27-2 (560 mg、1.94 mmol) および化合物 1-7 (1.77 g、7.74 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) およびトルエン (20 mL) に溶解し、得られた混合物を 120℃まで加熱して 18 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 27-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 486 ($M+1$)。

【0307】

4) 化合物 27 の合成

【化 3 6 0】



窒素保護下で、化合物 27-3 (789 mg、1.63 mmol) および 2-エブプロモエタノール (609 mg、4.88 mmol)、炭酸カリウム (674 mg、4.88 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混濁液を 30℃で 17 時間撹拌した。2-エブプロモエタノール (609 mg、4.88 mmol) を追加し、続けて 30℃で 5 時間撹拌した。2-エブプロモエタノール (609 mg、4.88 mmol) を追加し、続けて 30℃で 18 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後直接濾過した。濾液を分取 HPLC により分離し精製して化合物 27 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 3H), 7.88 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.4, 8.9$ Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.16 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.44 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 530 ($M+1$)。

【0308】

【実施例 27】 化合物 28 の合成

10

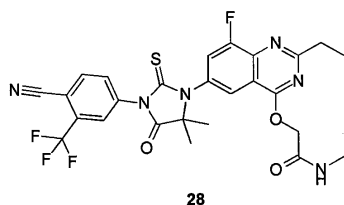
20

30

40

50

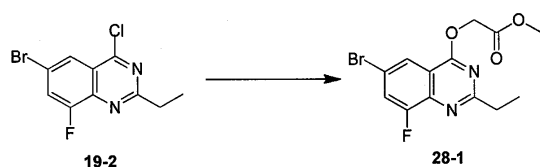
【化 3 6 1】



1) 化合物 28-1 の合成

10

【化 3 6 2】



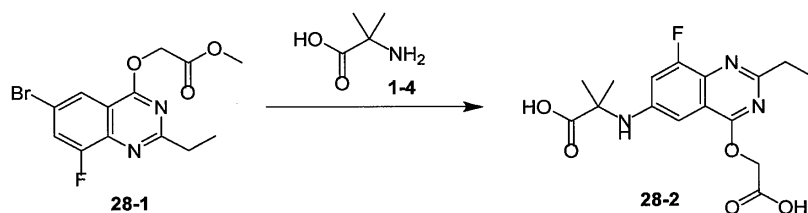
水素化ナトリウム（166mg、純度60%）を化合物19-2（1.00g）および2-ヒドロキシ酢酸メチル（373mg）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液に加えた。該混合物を16℃で1時間攪拌した後、反応液を水（20mL）でクエンチし、ジクロロメタン（20mL×3）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20mL）で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物28-1を得た。LCMS（ESI） m/z： 345（M+3）。

20

【0309】

2) 化合物 28-2 の合成

【化 3 6 3】



30

化合物28-1（600mg）および化合物1-4（270mg）、塩化第一銅（17mg）、2-アセチルシクロヘキサノン（25mg）および炭酸カリウム（604mg）を、DMF（10mL）および水（2mL）を入れたマイクロ波管に置いた。窒素ガスで1分間パージした後、130℃で1時間マイクロ波反応させた後、反応液を濾過し、濾過ケーキをDMF（2mL）で洗浄し、濾液を2M塩酸でpH=7に調整し、その後、濃縮し、得られた油状物に、ジクロロメタン／メタノール（10／1、20mL）を加え、固体を析出し、濾過し、得られた濾液を濃縮させて化合物28-2を得た。LCMS（ESI） m/z： 352（M+1）。

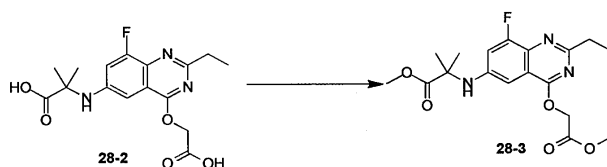
40

【0310】

3) 化合物 28-3 の合成

50

【化 3 6 4】



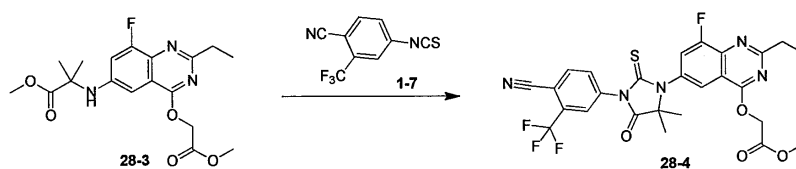
TMSCHN₂ (2 M、4.70 mL) を、化合物 28-2 (1.10 g) のジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (2 mL) 溶液に滴下し、滴下終了後、18℃で2時間反応させた。反応液を濃縮し、濃縮物を薄層クロマトグラフィーにより精製して化合物 28-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 380 (M+1)。

10

【0 3 1 1】

4) 化合物 28-4 の合成

【化 3 6 5】



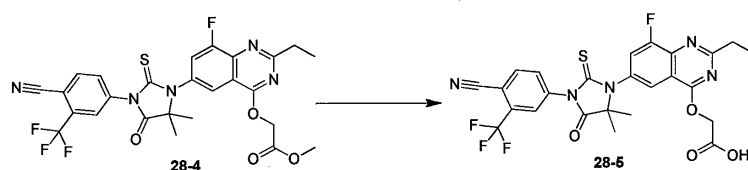
20

化合物 1-7 (230 mg) を化合物 28-3 (130 mg) のトルエン (4 mL) および DMF (1 mL) 混合溶媒に加えた後、120℃まで昇温して28時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃縮させ、濃縮物を薄層クロマトグラフィーにより精製して化合物 28-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 576 (M+1)。

【0 3 1 2】

5) 化合物 28-5 の合成

【化 3 6 6】



30

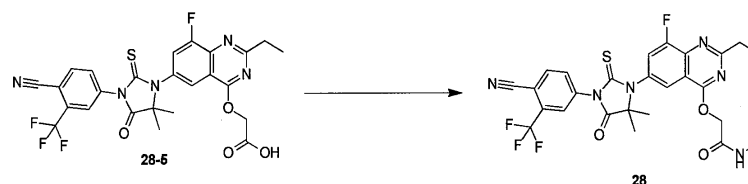
水酸化リチウム (1 M、0.5 mL) を、化合物 28-4 (90 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に加え、次いで15℃で1時間攪拌した後、反応液を1 M 希塩酸で pH 約=6 に調整し、ジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物 28-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 562 (M+1)。

40

【0 3 1 3】

6) 化合物 28 の合成

【化 3 6 7】



28

50

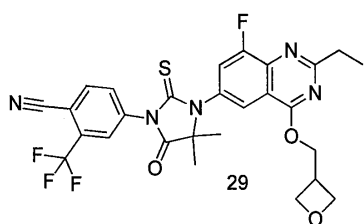
HATU (75 mg) を、化合物 28-5 (80 mg) およびメチルアミン塩酸塩 (16 mg)、トリエチルアミン (50 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に加え、次いで 15℃ で 1 時間攪拌した後、反応液を濃縮させ、得られた濃縮物を薄層クロマトグラフィーにより精製し、さらに得られたサンプルを HPLC (塩基性) により再度精製して化合物 28 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 – 8.08 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.28, 1.76 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.08 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.42 (t, J = 7.53 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 575 (M+1)。

10

【0314】

【実施例 28】 化合物 29 の合成

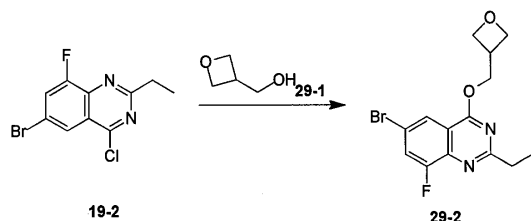
【化 368】



20

1) 化合物 29-2 の合成

【化 369】



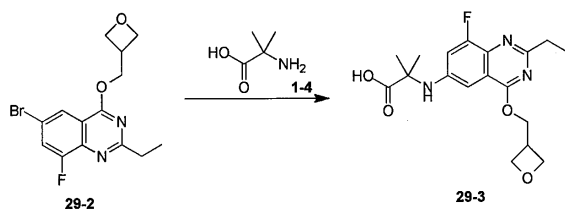
30

化合物 28-1 の合成を参照して化合物 19-2 を原料として化合物 29-2 を製造した。LCMS (ESI) m/z: 343 (M+3)。

【0315】

2) 化合物 29-3 の合成

【化 370】



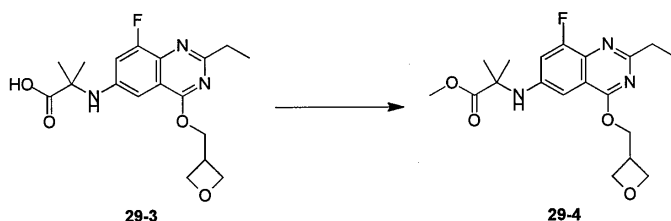
40

化合物 28-2 の合成を参照して化合物 29-2 を原料として化合物 29-3 を製造した。LCMS (ESI) m/z: 364 (M+1)。

【0316】

50

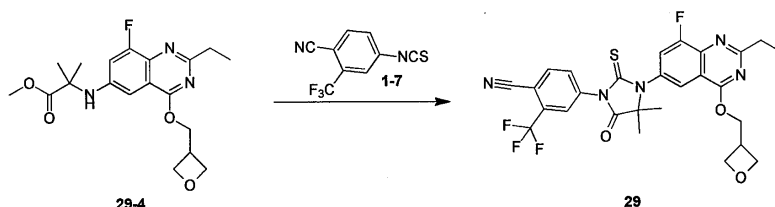
3) 化合物 29-4 の合成 【化 371】



化合物 28-3 の合成を参照して化合物 29-3 を原料として化合物 29-4 を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.71 (dd, J = 12.17, 2.64 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 7.78, 6.27 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.27 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.15 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.65 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 378 (M+1)。

【0317】

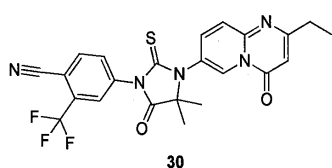
4) 化合物 29 の合成 【化 372】



化合物 28-4 の合成を参照して化合物 29-4 を原料として化合物 29 を製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 - 7.98 (m, 2H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 7.78, 6.27 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 6.27 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 6.15 Hz, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 2.98 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.32 - 1.40 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z: 574 (M+1)。

【0318】

【実施例 29】 化合物 30 の合成 【化 373】



1) 化合物 30-3 の合成

10

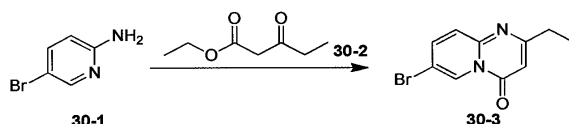
20

30

40

50

【化 3 7 4】

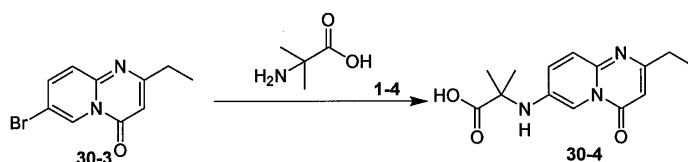


酢酸（250 mL）に、化合物30-1（20.00 g）および化合物30-2（16.67 g）を加えた。次に、120℃まで昇温してこの温度で16時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮し、水200 mLで希釈し、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出し、分液した後有機相を収集し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮物を石油エーテルで叩解して化合物30-3を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 9.16（d, J=1.98 Hz, 1H）, 7.73（dd, J=9.48, 2.21 Hz, 1H）, 7.48（d, J=9.48 Hz, 1H）, 6.39（s, 1H）, 2.72（q, J=7.64 Hz, 2H）, 1.32（t, J=7.61 Hz, 3H）。

【0319】

2) 化合物30-4の合成

【化 3 7 5】



マイクロ波反応管に、化合物30-3（1.50 g）、化合物1-4（916 mg）、塩化第一銅（58 mg）、2-アセチルシクロヘキサノン（83 mg）、炭酸カリウム（2.05 g）を加えた。次に、溶媒のDMF（15 mL）および水（3 mL）を加え、130℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、濾過ケーキをDMF（10 mL×3）で洗浄した後、合わせた濾液を濃縮させて化合物30-4を得た。LCMS（ESI） m/z： 276（M+1）。

【0320】

3) 化合物30-5の合成

【化 3 7 6】



化合物30-4（3.76 g）に、メタノール／塩酸（100 mL）溶液を加え、70℃まで昇温してこの温度で16時間攪拌した。反応液を濃縮してそのうちに飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてpH=7に調整し、酢酸エチル（25 mL×3）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（25 mL×3）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物30-5を得た。LCMS（ESI） m/z： 290（M+1）。

【0321】

4) 化合物30の合成

10

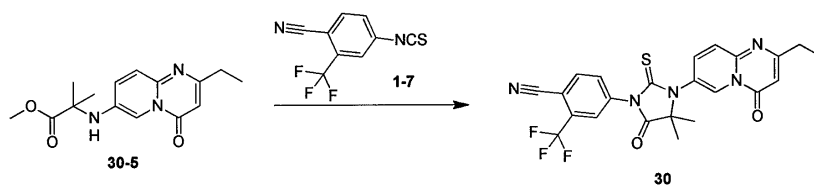
20

30

40

50

【化 3 7 7】

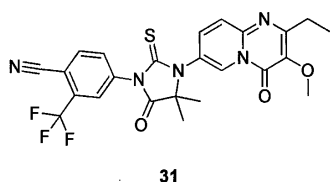


化合物 30-5 (200 mg) および化合物 1-7 (315 mg) を、トルエン (4 mL) および DMF (1 mL) の混合溶液に溶解し、120℃まで昇温してこの温度および窒素雰囲気下で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、アセトニトリルで溶解し、分取 HPLC 法により精製して化合物 30 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.02 (d, J=1.98 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 1H), 7.67 – 7.73 (m, 1H), 7.60 – 7.66 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.77 (q, J=7.57 Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.61 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 486 (M+1)。

【0322】

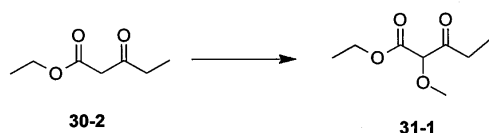
【実施例 30】 化合物 31 の合成

【化 3 7 8】



1) 化合物 31-1 の合成

【化 3 7 9】



乾燥した単口フラスコに、ヨードベンゼンジアセテート (16.09 g) およびメタノール (250 mL) を加え、次に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート溶液 (7.09 g) を滴下した後、化合物 30-2 (6.86 g) を加えた。25℃で28時間撹拌し、反応終了後、反応液を濃縮させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加え、酢酸エチル (75 mL × 3) で抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水 50 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、濃縮物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 31-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.27 – 4.18 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 175 (M+1)。

【0323】

2) 化合物 31-4 の合成

10

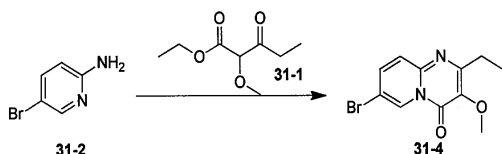
20

30

40

50

【化 3 8 0】

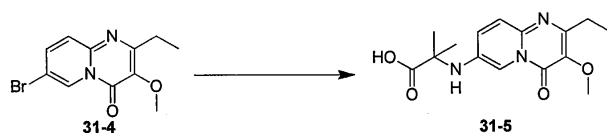


乾燥した反応フラスコに、化合物 31-1 (2.15 g) および化合物 31-2 (2.14 g) を加え、さらにエタノール (22 mL) および酢酸 (2.2 mL) を加え、90℃まで加熱して72時間攪拌した。濃縮して溶媒除去で乾固させ、残渣に水50 mLを加え、よく攪拌した後酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させ、濃縮物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 31-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 – 9.07 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.2, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.7, 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0324】

3) 化合物 31-5 の合成

【化 3 8 1】

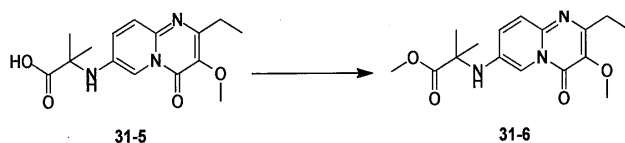


マイクロ波管に、化合物 31-4 (250 mg)、化合物 2-アミノイソ酪酸 (149 mg)、炭酸カリウム (332 mg)、塩化第一銅 (19 mg) および 2-アセチルシクロヘキサノン (27 mg、192 μmol) を、DMF (5 mL) と水 (0.5 mL) との混合溶液に溶解し、130℃で1.5時間マイクロ波反応させた。反応液を冷却した後、濾過し、濾液に水12 mLを加え、次に、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、水相を減圧下で濃縮して化合物 31-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 306 (M + 1)。

【0325】

4) 化合物 31-6 の合成

【化 3 8 2】



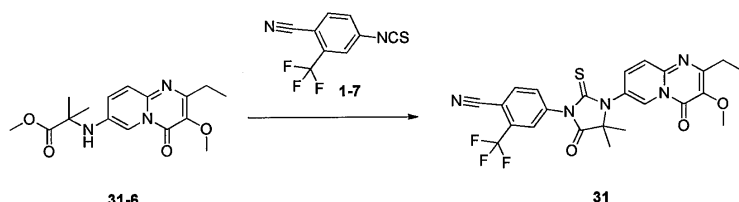
事前に乾燥させた単口フラスコに、化合物 31-5 (5.50 g) および 4 N の塩酸メタノール溶液 (50 mL) を加え、窒素保護下で90℃まで加熱して12時間攪拌した。減圧下で濃縮させて固体残渣を得た。固体残渣を、酢酸エチル100 mLに溶解した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL × 1) で洗浄し、分液し、有機相を収集し、有機相を飽和食塩水 (50 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、得られた濃縮物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 31-

6を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=2.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 320 ($M+1$)。

【0326】

5) 化合物31の合成

【化383】

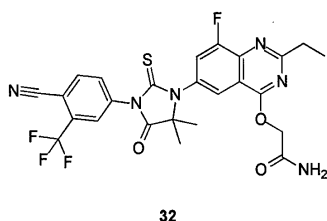


乾燥した単口フラスコに、化合物31-6 (200mg)、DMF (1.5mL) およびトルエン (6mL) を加え、次に化合物1-7 (429mg) を加え、窒素保護下で80℃まで加熱してこの温度で3時間撹拌した。減圧下で濃縮し、濃縮物を分取HPLC法により精製して化合物31を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=2.2, 9.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.88 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 516 ($M+1$)。

【0327】

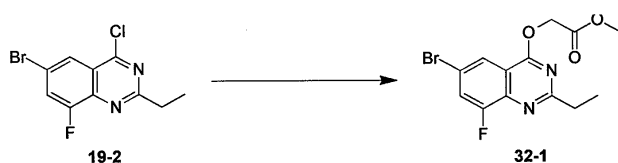
【実施例31】 化合物32の合成

【化384】



1) 化合物32-1の合成

【化385】



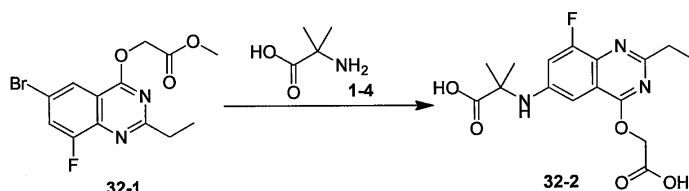
乾燥した反応フラスコに、化合物19-2 (1.00g)、2-ヒドロキシ酢酸メチル (466mg) およびテトラヒドロフラン (10mL) を加え、次に、NaH (207mg、純度60%) をバッチで加えた。在20℃で1時間反応させた。飽和塩化アンモニウ

ム水溶液（50 mL）で希釈し、その後、酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせた後、濃縮させ、得られた濃縮物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物32-1を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.16 – 8.20 (m, 1H), 7.67 (dd, J=9.54, 2.13 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (q, J=7.57 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.53 Hz, 3H)。

【0328】

2) 化合物32-2の合成

【化386】

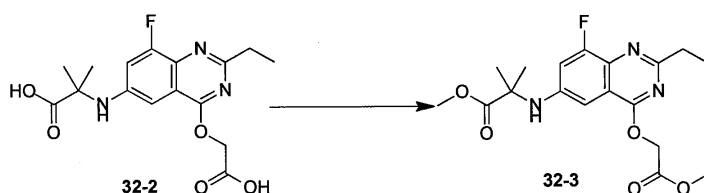


マイクロ波管に、化合物32-1（500 mg）、化合物1-4（225 mg）、塩化第一銅（14 mg）、2-アセチルシクロヘキサノン（20 mg）および炭酸カリウム（402 mg）を加え、次に、DMF（4 mL）および水（0.5 mL）を加え、窒素ガスを1分間パージした後、130℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをDMF（5 mL × 2）で洗浄し、濾液を収集し、減圧下で濃縮して乾固させて化合物32-2を得た。LCMS（ESI） m/z: 352 (M+1)。

【0329】

3) 化合物32-3の合成

【化387】



TMSCNH₂のn-ヘキサン溶液（2 M、4.70 mL）を、化合物32-2（1.10 g）のジクロロメタン（20 mL）およびメタノール（2 mL）溶液に滴下し、20℃で2時間反応させた。TMSCNH₂（2 M、4.70 mL）を追加し、16時間攪拌した後、反応混合物を濃縮して乾固させた。残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物32-3を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 6.84 – 6.91 (m, 2H) 5.04 – 5.12 (m, 2H) 4.48 (s, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 2.91 (q, J=7.53 Hz, 2H) 1.64 (s, 6H) 1.32 (t, J=7.59 Hz, 3H)。

【0330】

4) 化合物32-4の合成

10

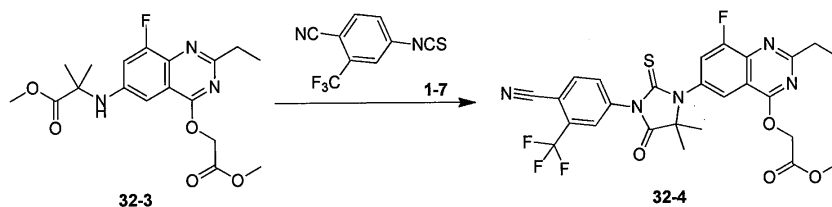
20

30

40

50

【化 3 8 8】

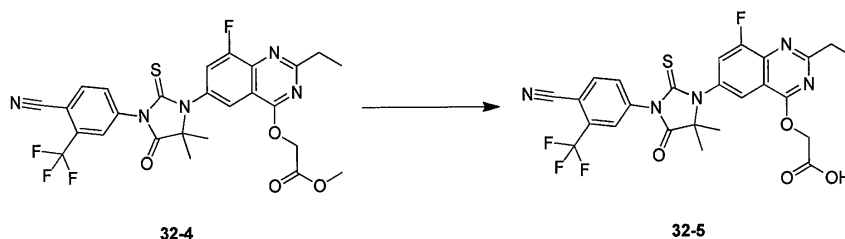


乾燥した単口フラスコに、化合物 32-3 (630 mg) および化合物 1-7 (378 mg) を加え、次にトルエン (4 mL) および DMF (1 mL) を加え、得られた混合物を 120℃ で 24 時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させた。得られた残渣を分取 HPLC により精製して化合物 32-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 576 ($M+1$)。

【0331】

5) 化合物 32-5 の合成

【化 3 8 9】

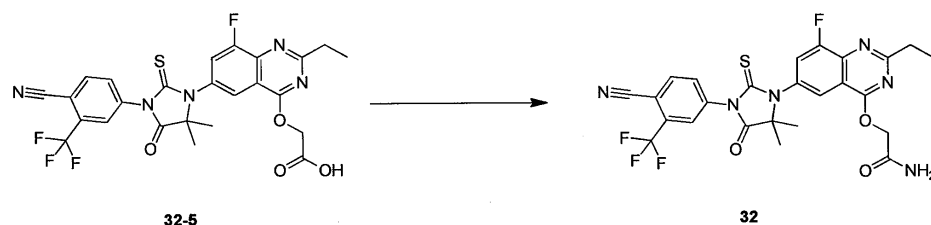


事前に乾燥させた単口フラスコに、化合物 32-4 (55 mg) およびテトラヒドロフラン (4 mL) を加え、次に水酸化リチウム-水和物 (6 mg) の水 (1 mL) 溶液を加えた。25℃ で攪拌して 2 時間反応させた。反応液に、飽和塩化アンモニウム (5 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加えて分液し、水相を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC により精製して化合物 32-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 562 ($M+1$)。

【0332】

6) 化合物 32 の合成

【化 3 9 0】



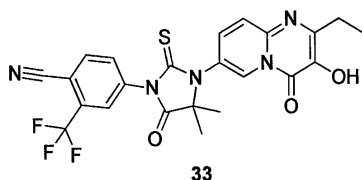
乾燥した 10 mL 反応フラスコに、化合物 32-5 (37 mg) およびジクロロメタン (2 mL) を加え、次に、0℃ で HATU (30 mg)、塩化アンモニウム (5 mg) およびトリエチルアミン (20 mg) を加え、25℃ 条件下で攪拌して 16 時間反応させた。該反応液を水 4 mL で希釈し、ジクロロメタン (5 mL × 3) で抽出し、乾燥し、濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC により分離して化合物 32 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (d, $J=8.16$ Hz, 1H),

7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.27$, 1.87 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=9.81$, 2.09 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.05 (q, $J=7.57$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.40 (t, $J=7.61$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 561 ($M+1$).

【0333】

【実施例32】化合物33の合成

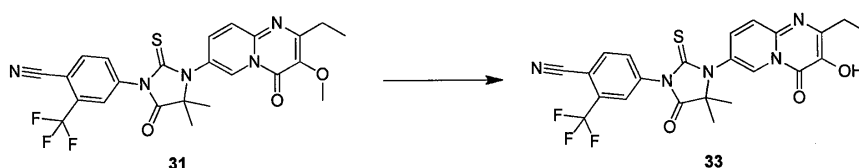
【化391】



10

1) 化合物33の合成

【化392】



20

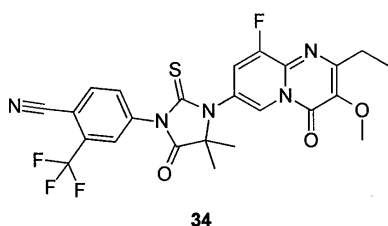
乾燥した単口フラスコに、化合物31 (50 mg) およびジクロロメタン (2 mL) を加え、氷浴下で三臭化ホウ素 (97 mg) を加え、0℃に保温して2時間攪拌した。0℃で反応液に氷水0.5 mLを加えて反応をクエンチし、さらに少量の炭酸水素ナトリウム固体を加え、pH 7~8に調整した。0℃で減圧下でジクロロメタンを除去した後、残渣に3 mLのDMSOを加えて溶解して、得られた混合物を濾過した後、溶液を分取HPLC法により精製して化合物33を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.83 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.0$, 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=2.3$, 9.6 Hz, 1H), 2.92 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 502 ($M+1$).

30

【0334】

【実施例33】化合物34の合成

【化393】

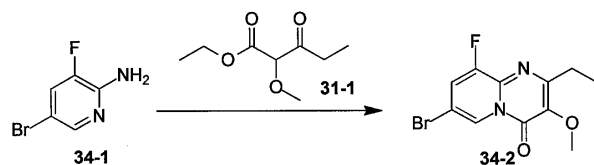


40

1) 化合物34-2の合成

50

【化 3 9 4】

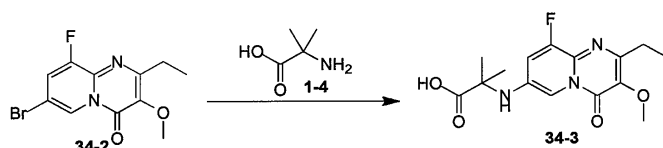


化合物 31-1 (5.03 g) を化合物 34-1 (2.00 g) の酢酸 (20 mL) 溶液に加え、110℃で16時間攪拌した後、反応液を濃縮して、濃縮物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、それぞれ、飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL × 2) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、濃縮物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (型番: ISCO-RF150) により精製して化合物 34-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 301 ($M+1$)。

【0335】

2) 化合物 34-3 の合成

【化 3 9 5】

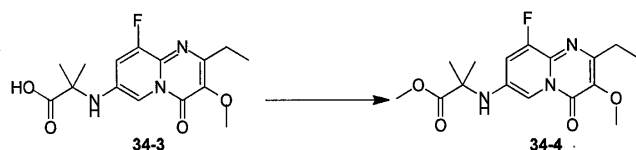


化合物 31-5 の合成を参照して化合物 34-2 を原料として化合物 34-3 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 324 ($M+1$)。

【0336】

3) 化合物 34-3 の合成

【化 3 9 6】



化合物 31-6 の合成を参照して化合物 34-3 を原料として化合物 34-4 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92 (dd, $J=2.38, 0.88$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J=10.42, 2.38$ Hz, 1 H), 3.89 – 3.94 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.77 (q, $J=7.70$ Hz, 2 H), 1.57 (s, 6 H), 1.21 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 337.9 ($M+1$)。

【0337】

4) 化合物 34 の合成

10

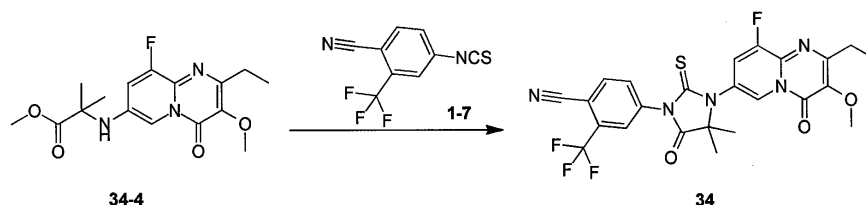
20

30

40

50

【化 3 9 7】

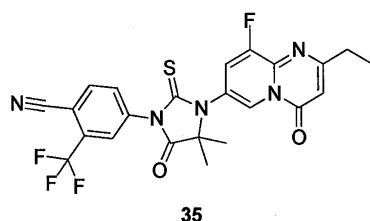


化合物 3 1 の合成を参照して化合物 3 4 - 4 を原料として化合物 3 4 を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 – 8.85 (m, 1 H), 8.02 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J=8.28, 2.01$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.31 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.91 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 6 H), 1.33 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 534 ($M+1$)。

【 0 3 3 8】

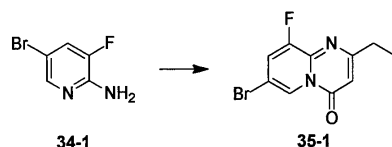
【実施例 3 4】 化合物 3 5 の合成

【化 3 9 8】



1) 化合物 3 5 - 1 の合成

【化 3 9 9】



化合物 3 4 - 1 (4.00 g) の酢酸 (40 mL) 溶液に、プロピオニル酢酸メチル (4.00 g) を加えた。110℃まで加熱して94時間攪拌した。反応液にプロピオニル酢酸メチル (8.26 g) を追加して16時間攪拌して続けた。反応液を濃縮し、濃縮物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) を加え、分液し、有機相を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 3 5 - 1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.89 (s, 1 H), 7.45 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 2.70 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

【 0 3 3 9】

2) 化合物 3 5 - 2 の合成

10

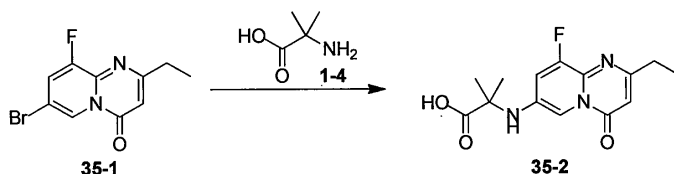
20

30

40

50

【化 4 0 0】

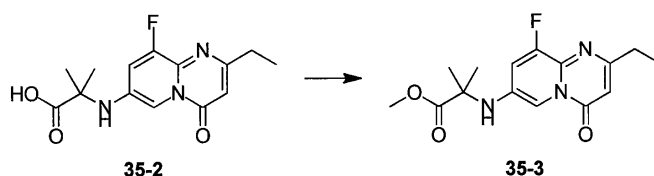


マイクロ波管に、化合物 35-1 (400 mg)、化合物 1-4 (228 mg)、炭酸カリウム (510 mg)、塩化第一銅 (30 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (42 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) および水 (0.2 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、130℃で30分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、濾液を濃縮させ、得られた残渣に、1 N 塩酸 (pH 6~7 に調整し) を加え、得られた混合溶液を濃縮させ、得られた残渣に、ジクロロメタン/メタノール (40 mL、10/1) を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、化合物 35-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 294 (M+1)。

【0 3 4 0】

3) 化合物 35-3 の合成

【化 4 0 1】

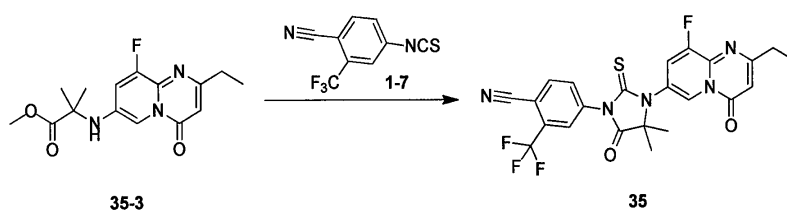


化合物 35-2 (500 mg) のジクロロメタン (10 mL) およびメタノール (1 mL) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンの n-ヘキサン溶液 (2 M、1.2 mL) を加えた。15℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 35-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.66 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0 3 4 1】

4) 化合物 35 の合成

【化 4 0 2】



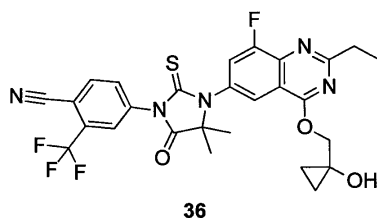
化合物 35-3 (100 mg)、化合物 1-7 (297 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を 120℃まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液にメタノール (0.5 mL) を加えて 30 分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 35 を得た。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.74 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 504 ($M+1$).

【0342】

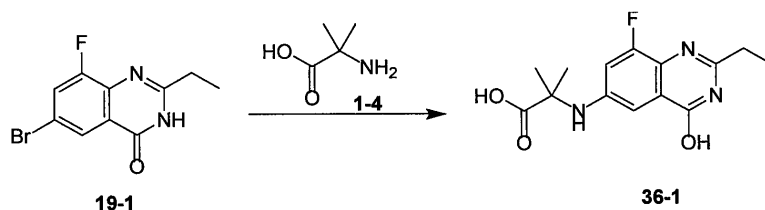
【実施例35】化合物36の合成

【化403】



1) 化合物36-1の合成

【化404】

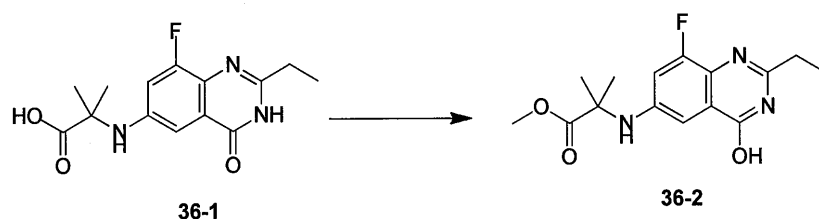


乾燥した50 mL単口フラスコに、化合物19-1 (1.00 g)、化合物1-4 (571 mg)、水 (2.5 mL) およびDMF (10 mL) を加え、その後塩化第一銅 (36 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (52 mg) および炭酸カリウム (1.02 g) を加え、130℃で90分間攪拌した後、水 (10 mL) を加えて1 M希塩酸でpH = 2~3に調整し、酢酸エチル (40 mL) を加え、水相を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、濃縮で溶媒を除去し、濃縮物にジクロロメタン (5 mL) を加え、5分間攪拌し、石油エーテル (10 mL) を徐々に滴下し、10分間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを乾燥して化合物36-1を得た。LCMS (ESI) m/z : 294 ($M+1$).

【0343】

2) 化合物36-2の合成

【化405】



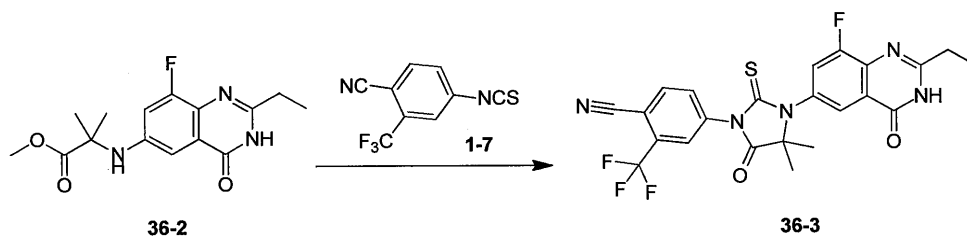
乾燥した50 mL単口フラスコに、化合物36-1 (3.00 g) および塩酸/メタノ

ール溶液（30 mL）を加え、60℃で16時間撹拌した。濃縮させ、得られた残渣に、酢酸エチル（20 mL）および飽和炭酸カリウム溶液（20 mL）を加え、分液し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させて化合物36-2を得た。LCMS（ESI） m/z : 308 (M+1)。

【0344】

3) 化合物36-3の合成

【化406】

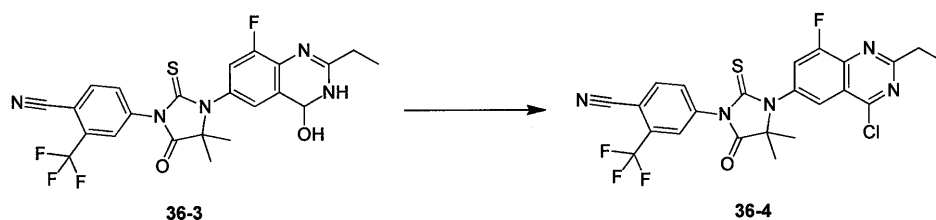


単口フラスコに、化合物36-2（2.10 g）、化合物1-7（4.68 g）、トルエン（20 mL）およびDMF（5 mL）を加え、窒素保護下で120℃で16時間反応させた。トルエンおよびDMFを除去するように濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物36-3を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.97 – 8.06 (m, 4 H), 7.86 (dd, J = 8.22, 1.82 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 2.85 – 2.91 (m, 2 H), 1.67 (s, 6 H), 1.47 (t, J = 7.59 Hz, 3 H)。

【0345】

4) 化合物36-4の合成

【化407】



単口フラスコに、化合物36-3（200 mg）、オキシ塩化リン（3.30 g）を加え、窒素保護下でN、N-ジイソプロピルエチルアミン（80 mg）を加え、110℃で0.5時間反応させた。オキシ塩化リンを反応液から減圧下で除去した。得られた残渣を氷浴下で、ジクロロメタン10 mLで溶解し、その後飽和炭酸水素ナトリウム溶液30 mLを加えて分液し、水相をジクロロメタン（10 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水10 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を45℃で減圧下で濃縮させて化合物36-4を得た。LCMS（ESI） m/z : 522 (M+1)。

【0346】

5) 化合物36の合成

10

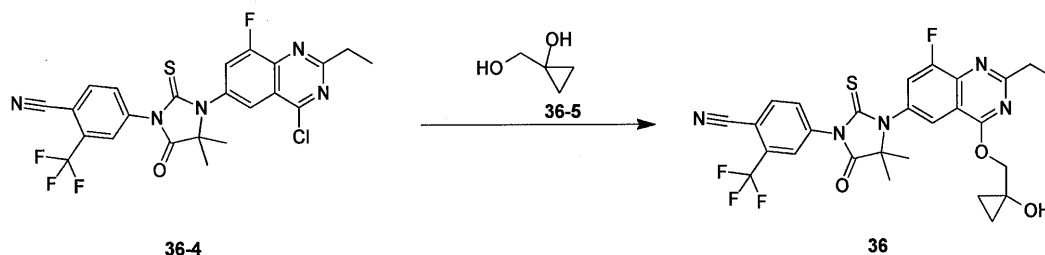
20

30

40

50

【化 4 0 8】

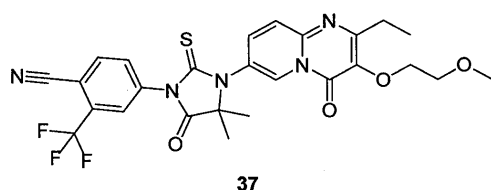


反応フラスコに、化合物 36-4 (100 mg)、化合物 36-5 (25 mg) およびテトラヒドロフラン (1 mL) を加え、窒素保護下で 0℃ で水素化ナトリウム (11 mg、純度 60%) を加え、20℃ で 0.5 時間反応させた。飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) で反応をクエンチし、酢酸エチル (3 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (1 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を 45℃ で濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC 法により精製して化合物 36 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (br d, J=8.41 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.04, 2.26 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.06 (q, J=7.49 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.43 (t, J=7.59 Hz, 3H), 0.98 – 1.02 (m, 2H), 0.82 – 0.86 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 574 (M+1)。

【0347】

【実施例 36】化合物 37 の合成

【化 4 0 9】



1) 化合物 37-2 の合成

【化 4 1 0】



0℃ で、化合物 31-6 (300 mg) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、三臭化ホウ素 (2.40 g) を滴下し、0℃ で 2 時間攪拌した。氷水 3 g を加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮させて化合物 37-1 を得た。LCMS (ESI) m/z: 292 (M+1)。

【0348】

2) 化合物 37-3 の合成

10

20

30

40

50

【化 4 1 1】

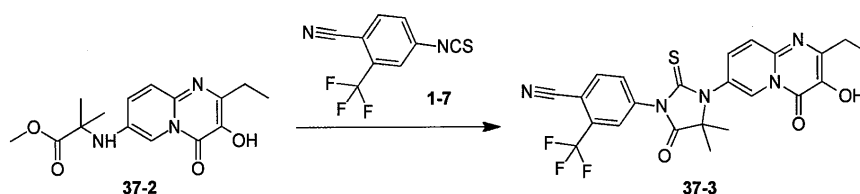


化合物 37-1 (2.02 g) に、溶媒メタノール／塩酸 (4 M、100 mL) を加え、70℃で16時間撹拌した。反応液を濃縮させて得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中性 pH に中和した後、濾過し、濾液を凍結乾燥させて化合物 37-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 306 (M+1)。

【0349】

3) 化合物 37-3 の合成

【化 4 1 2】

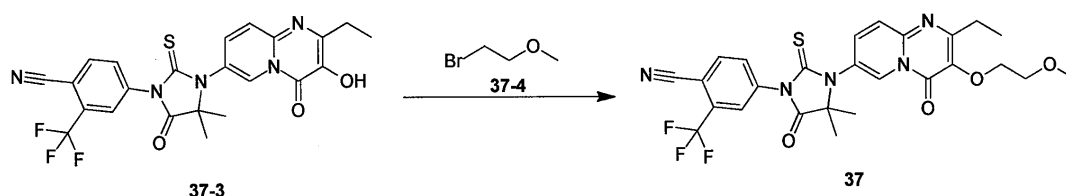


化合物 37-2 (200 mg)、化合物 1-7 (448 mg) を、DMF (4 mL) およびトルエン (1 mL) の混合溶液に溶解し、120℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液を濃縮させてアセトニトリルで溶解し、分取 HPLC 法により精製して化合物 37-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 502 (M+1)。

【0350】

4) 化合物 37 の合成

【化 4 1 3】



化合物 37-3 (75 mg)、化合物 37-4 (25 mg) および炭酸カリウム (62 mg) を、DMF (1 mL) に溶解した。110℃まで昇温し、この温度で3時間撹拌し、分取 HPLC により化合物 37 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.95 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 1H), 7.68 (d, $J=9.26$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.48$, 2.43 Hz, 1H), 4.37 – 4.42 (m, 2H), 3.72 – 3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.93 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.33 (t, $J=7.61$ Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z : 560 (M+1)。

【0351】

【実施例 37】化合物 38 の合成

10

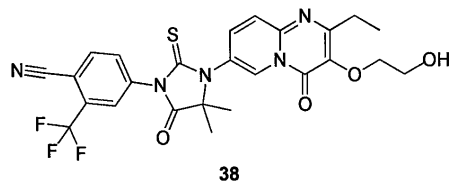
20

30

40

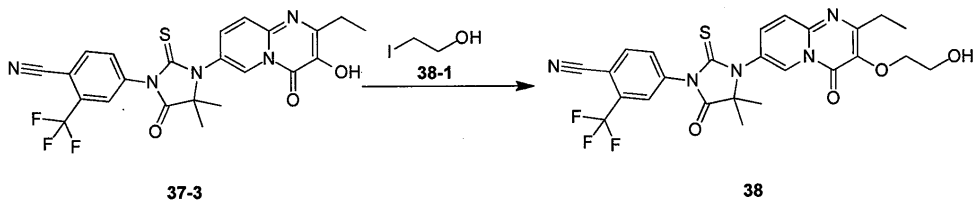
50

【化 4 1 4】



1) 化合物 3 8 の合成

【化 4 1 5】

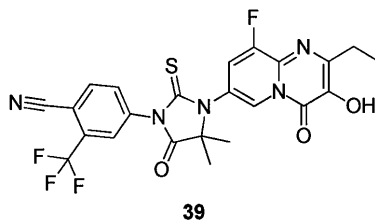


化合物 3 7 - 3 (1 0 0 m g) 、化合物 3 8 - 1 (4 1 m g) および炭酸カリウム (8 2 m g) を、DMF (1 m L) に加え、1 1 0 ° C まで昇温し、この温度で 3 時間攪拌し、そして分取 H P L C 法により精製して化合物 3 8 を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ ppm 8 . 9 4 (d , $J = 1 . 9 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 0 0 (d , $J = 8 . 3 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 8 3 (b r d , $J = 8 . 3 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 9 (d , $J = 9 . 7 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 4 (d d , $J = 9 . 5 9$, 2 . 3 2 H z , 1 H) , 4 . 1 9 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 4 . 0 5 - 4 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (q , $J = 7 . 5 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 6 7 (s , 6 H) , 1 . 3 3 (t , $J = 7 . 6 1 \text{ Hz}$, 3 H) ; LCMS (ESI) m/z : 5 4 6 ($M + 1$) 。

【 0 3 5 2】

【実施例 3 8】 化合物 3 9 の合成

【化 4 1 6】



1) 化合物 3 9 - 1 の合成

10

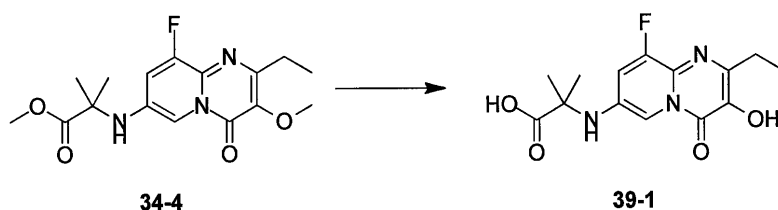
20

30

40

50

【化 4 1 7】

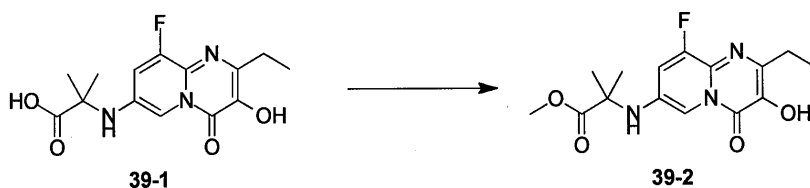


0℃で化合物34-4 (320mg) の無水ジクロロメタン (8mL) 溶液に、三臭化ホウ素 (0.4mL) を加え、0℃で2時間撹拌した。ジクロロメタン (40mL) で希釈し、徐々に水 (20mL) に注ぎ、ジクロロメタン／メタノール (10／1、40mL) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮させて化合物39-1を得た。LCMS (ESI) m/z : 310 (M+1)。

【0353】

2) 化合物39-2の合成

【化 4 1 8】

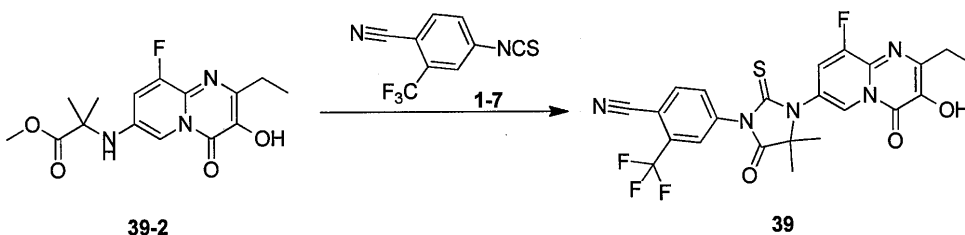


化合物39-1 (120mg) のジクロロメタン (3mL) およびメタノール (0.3mL) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキサン溶液 (2M、0.3mL) を加え、20℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物39-2を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (s, 1H), 6.80 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.81 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.24 (t, $J=7.7$ Hz, 3H)。

【0354】

3) 化合物39の合成

【化 4 1 9】



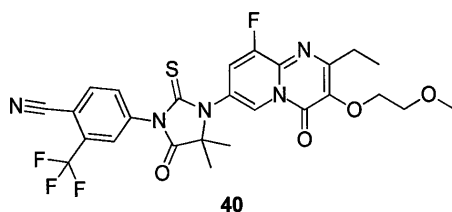
化合物39-2 (30mg)、化合物1-7 (100mg)、トルエン (1mL) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.2mL) の混合物を110℃まで加熱して16時間撹拌した。反応液にメタノール (1mL) を加え、30分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートおよび分取HPLCにより順次分離し精製して

化合物 39 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.88 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.28 (t, $J=7.7$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 520 ($M+1$)。

【0355】

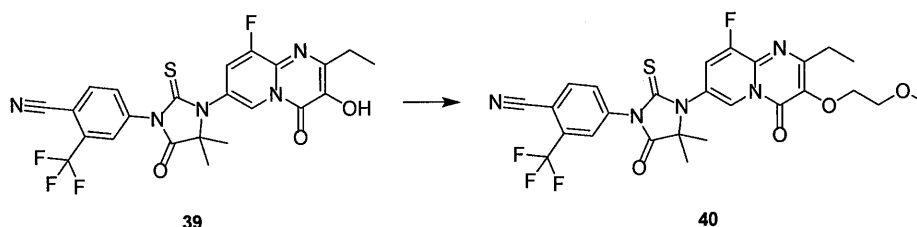
【実施例 39】 化合物 40 の合成

【化 420】



1) 化合物 40 の合成

【化 421】

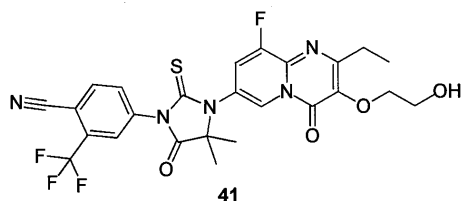


化合物 39 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-ブ
ロモ-2-メトキシエタン (41 mg) および炭酸カリウム (54 mg) を加え、80
℃で1時間攪拌した。反応液を濾過した。濾液を分取 HPLC により分離し精製して化
合物 40 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (b
r s, 1H), 8.03 – 7.69 (m, 3H), 7.20 (b r s, 1
H), 4.33 (b r s, 2H), 3.66 (b r s, 2H), 3.37 (b
r s, 3H), 2.88 (b r d, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.61 (b
r s, 6H), 1.26 (b r t, $J=7.0$ Hz, 3H); LCMS (ES
I) m/z : 578 ($M+1$)。

【0356】

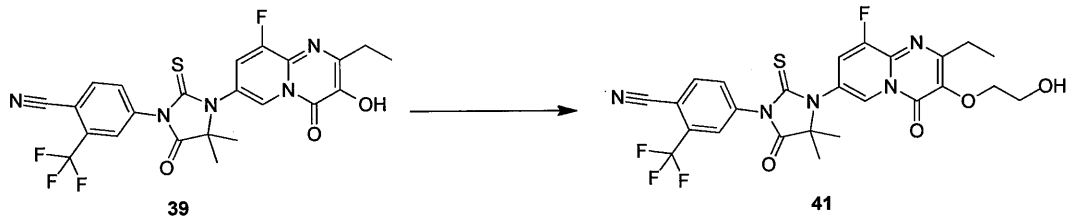
【実施例 40】 化合物 41 の合成

【化 422】



1) 化合物 41 の合成

【化 4 2 3】

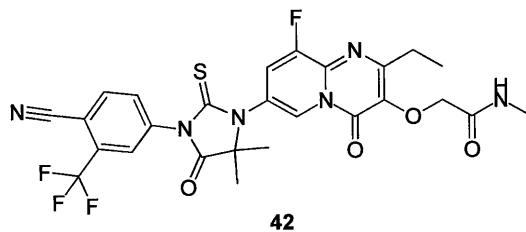


炭酸カリウム（60 mg）を化合物 39（100 mg）および 2-エブロモエタノール（40 mg）の DMF（2 mL）溶液に加え、窒素保護下で 100℃まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃縮させ、濃縮物を分取 TLC、分取 HPLC により順次精製して化合物 41 を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.80（d, $J=1.5$ Hz, 1H）, 8.04（d, $J=8.3$ Hz, 1H）, 7.97（s, 1H）, 7.85（dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H）, 7.35（dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H）, 4.23–4.35（m, 2H）, 3.95（br s, 2H）, 3.77（br s, 1H）, 2.97（q, $J=7.7$ Hz, 2H）, 1.71（s, 6H）, 1.38 ppm（t, $J=7.5$ Hz, 3H）; LCMS（ESI） m/z : 564（M+1）。

【0357】

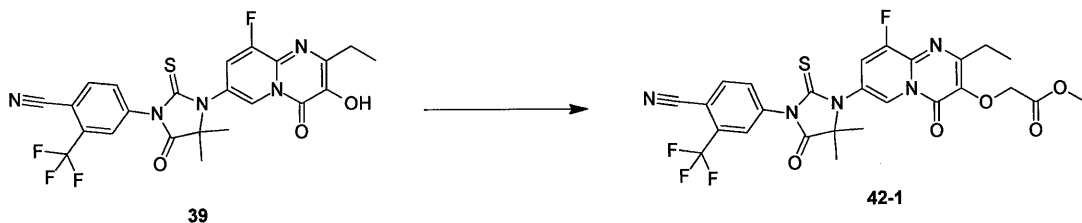
【実施例 41】化合物 42 の合成

【化 4 2 4】



1) 化合物 42-1 の合成

【化 4 2 5】

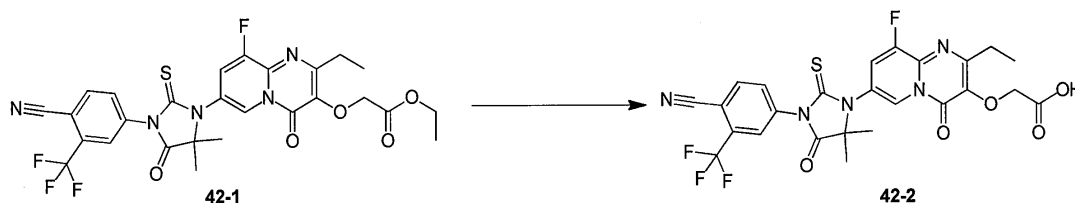


炭酸カリウム（110 mg）を、化合物 39（200 mg）および 2-ブプロモ酢酸エチル（100 mg）の DMF（5 mL）溶液に加え、窒素保護下で、80℃まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（2 mL）で洗浄し、濾液を濃縮させて化合物 42-1 を得た。LCMS（ESI） m/z : 606（M+1）。

【0358】

2) 化合物 42-2 の合成

【化 4 2 6】

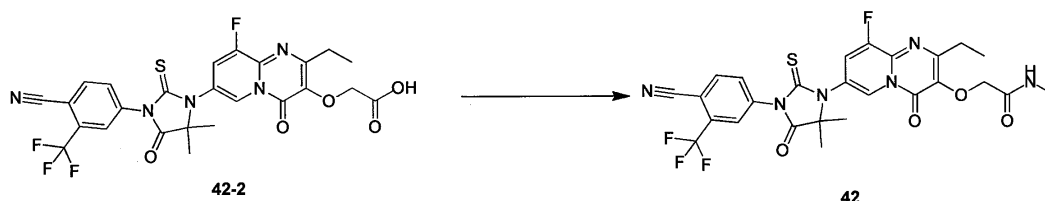


水酸化リチウム一水和物（1 M、0.7 mL）水溶液を 化合物 42-1（200 mg）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に加え、窒素保護下で、26℃で1時間攪拌した。反応液を1 M希塩酸水溶液でpH=5~6に酸性化し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物 42-2を得た。LCMS（ESI） m/z： 578（M+1）。

【0359】

3）化合物 42 の合成

【化 4 2 7】

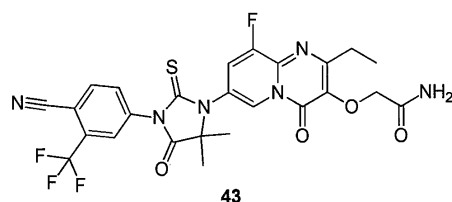


メチルアミン塩酸塩（18 mg）を、化合物 42-2（100 mg）、HATU（80 mg）およびトリエチルアミン（50 mg、494.12 μmol）のジクロロメタン（5 mL）溶液に加え、26℃で1時間攪拌した。反応液を1 M希塩酸水溶液でpH=5~6に酸性化し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、得られた残渣を分取TLCおよび分取HPLCにより精製して化合物 42を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.68（s, 1H）， 7.95（d, J=8.3 Hz, 1H）， 7.88（d, J=1.5 Hz, 1H）， 7.76（dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H）， 7.31-7.36（m, 1H）， 7.29（dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H）， 4.51（s, 2H）， 2.90（d, J=5.0 Hz, 3H）， 2.84（q, J=7.7 Hz, 2H）， 1.62（s, 6H）， 1.29 ppm（t, J=7.5 Hz, 3H）；LCMS（ESI） m/z： 591（M+1）。

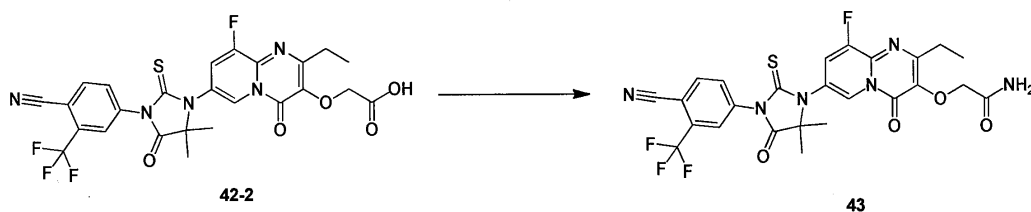
【0360】

【実施例 42】 化合物 43 の合成

【化 4 2 8】



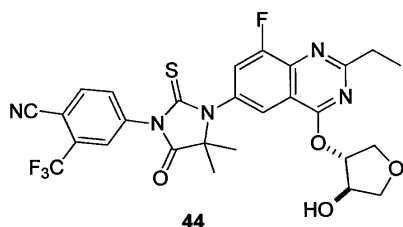
1) 化合物 43 の合成
【化 429】



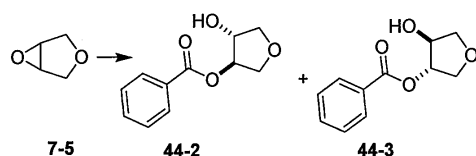
アンモニア水 (30 mg) を、化合物 42-2 (100 mg)、HATU (79 mg) およびトリエチルアミン (53 mg) の DMF (5 mL) 溶液に加え、26℃で1時間攪拌した。反応液を1 M 希塩酸水溶液で pH = 5~6 に酸性化し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、濃縮物を分取 TLC および分取 HPLC により精製して化合物 43 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.91–7.99 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 5.62 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.77–2.95 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.26–1.34 ppm (m, 3H); LCMS (ESI) m/z: 577.0 (M+1)。

【0361】

【実施例 43】 化合物 44 の合成
【化 430】



1) 化合物 44-2 および化合物 44-3 の合成
【化 431】



乾燥した単口フラスコに、化合物 7-5 (5.00 g)、安息香酸 (21.28 g) およびトルエン (5 mL) を加え、窒素保護下でリン酸ジフェニル (1.45 g) を加え、25℃で16時間反応させた。クロマトグラフィーカラムおよび分取 SFC 法 (機器型番: Thar SFC80 preparative SFC) を順次使用して分離し、化合物 44-2 および化合物 44-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 209 (M+1)。

【0362】

2) 化合物 44-4 の合成

10

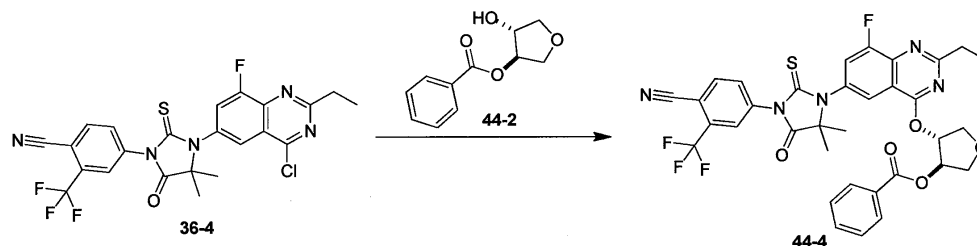
20

30

40

50

【化 4 3 2】

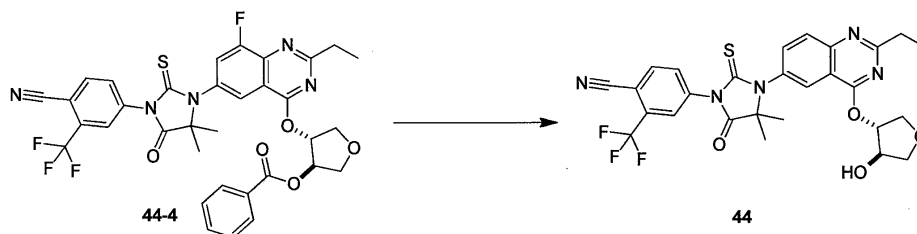


乾燥した反応フラスコに、化合物 36-4 (200 mg)、化合物 44-2 (120 mg) およびテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム (23 mg、純度 60%) を加え、25℃で 0.5 時間反応させた。飽和塩化アンモニウム溶液 (2 mL) で反応をクエンチし、ジクロロメタン (3 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を 45℃で減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC プレートにより精製して化合物 44-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 694 ($M+1$)。

【0363】

3) 化合物 44 の合成

【化 4 3 3】



乾燥した反応フラスコに、化合物 44-4 (140 mg)、LiOH · H₂O (13 mg)、水 (0.8 mL) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) を加え、窒素保護下で 25℃で 3 時間反応させた。反応液を直接スピン乾燥させた。分取 HPLC 法により精製して化合物 44 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=9.92, 2.21$ Hz, 1H), 5.46 – 5.50 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.36 (dd, $J=11.03, 5.73$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=10.03, 5.84$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=10.58, 2.87$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=9.81, 4.74$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 3.09 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.45 (t, $J=7.50$ Hz, 3H)。

【0364】

【実施例 44】 化合物 45 の合成

10

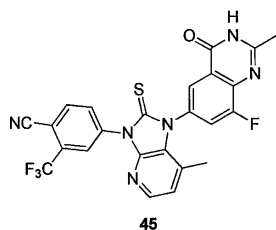
20

30

40

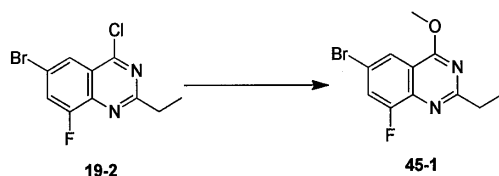
50

【化 4 3 4】



1) 化合物 45-1 の合成

【化 4 3 5】

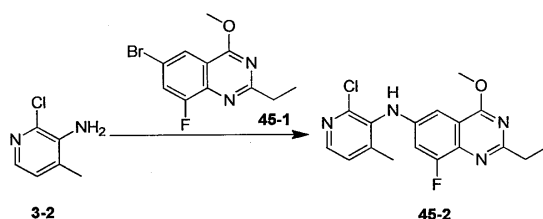


乾燥した単口フラスコに、メタノール（2 mL）およびナトリウム（24 mg）を加え、25℃でナトリウムが消失するまで攪拌した後、調製されたナトリウムメトキシドのメタノール溶液を、化合物 19-2（300 mg）を入れた乾燥単口フラスコに加え、25℃で2時間攪拌した。濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル10 mLで洗浄し、濾液を収集し、減圧下で濃縮させて化合物 45-1を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.00（dd, J=1.3, 2.0 Hz, 1H）, 7.54（dd, J=2.1, 9.6 Hz, 1H）, 4.12 – 4.09（m, 3H）, 2.93（q, J=7.5 Hz, 2H）, 1.34（t, J=7.6 Hz, 3H）。LCMS（ESI）m/z: 285（M+1）。

【0 3 6 5】

2) 化合物 45-2 の合成

【化 4 3 6】



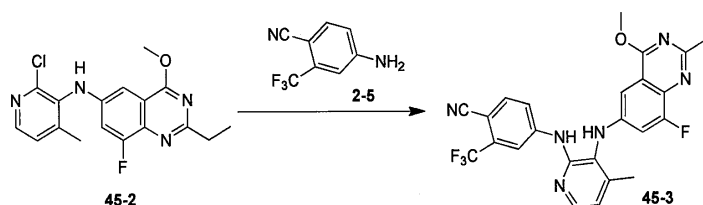
乾燥したマイクロ波管に、化合物 45-1（888 mg）、化合物 3-2（489 mg）、炭酸セシウム（2.54 g）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（180 mg）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（179 mg）およびトルエン（18 mL）を加えた。窒素で5分間パージした後、マイクロ波130℃で4時間攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 45-2を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.19（d, J=4.9 Hz, 1H）, 7.20（d, J=4.9 Hz, 1H）, 6.96（dd, J=2.5, 11.6 Hz, 1H）, 6.81 – 6.77（m, 1H）, 5.79（s, 1H）, 4.09（

s, 3H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 347 (M + 1)。

【0366】

3) 化合物45-3の合成

【化437】

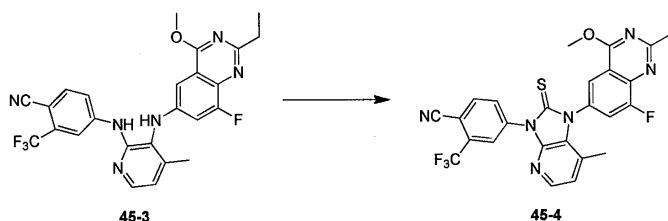


乾燥したマイクロ波管に、化合物45-2 (190 mg)、化合物2-5 (112 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (31 mg)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (31 mg) および炭酸セシウム (357 mg) を加え、次にトルエン (5 mL) を加えた。窒素で5分間パージした後、マイクロ波管を密閉した。マイクロ波130℃で4時間撹拌した。減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物45-3粗生成物を得、得られた粗生成物をメチル (tert-ブチル) エーテル5 mL で叩解した後、化合物45-3を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.56 – 6.53 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 497 (M + 1)。

【0367】

4) 化合物45-4の合成

【化438】



乾燥した単口フラスコに、化合物45-3 (65 mg)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) およびトルエン (0.5 mL) を加え、さらにナトリウムtert-ブトキシド (50 mg) を加え、30℃で1時間撹拌し、次いで30℃でチオホスゲン (45 mg) を加え、窒素保護下で30℃で1時間撹拌した。減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物45-4を得た。LCMS (ESI) m/z: 539 (M + 1)。

【0368】

5) 化合物45の合成

10

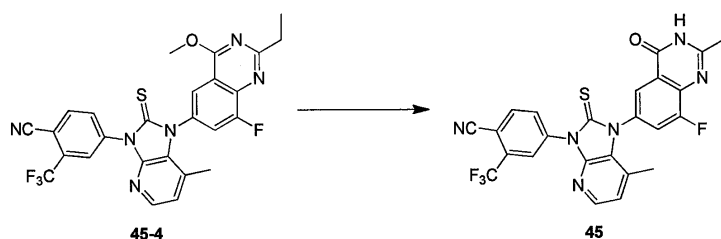
20

30

40

50

【化 4 3 9】

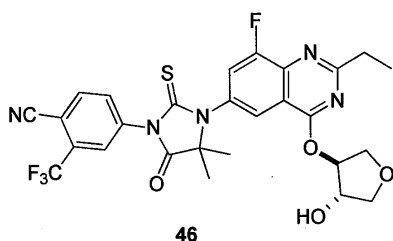


乾燥した単口フラスコに、化合物 45-4 (45 mg)、塩酸 (2 M、2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、窒素保護下で 30 °C で 1 時間攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣を分取 HPLC 法により精製して化合物 45 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.55 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.17 (br d, J=19.6 Hz, 3H), 8.09 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 2.87 (br s, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.47 (br s, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1)。

【0369】

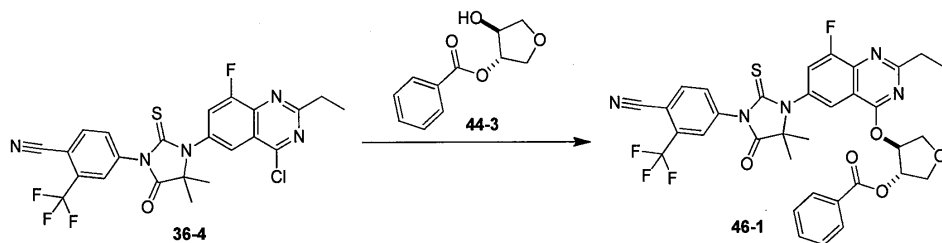
【実施例 45】化合物 46 の合成

【化 4 4 0】



1) 化合物 46-1 の合成

【化 4 4 1】

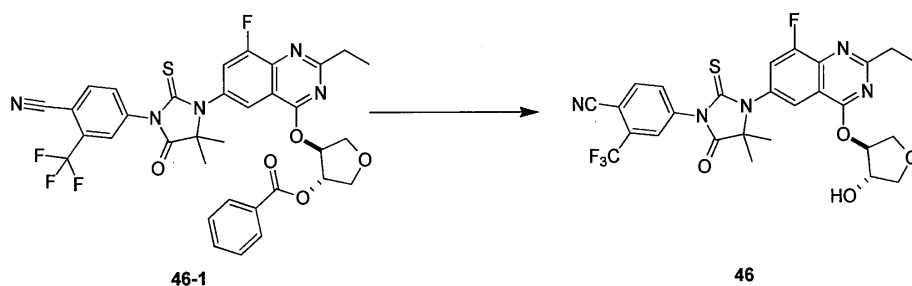


乾燥した反応フラスコに、化合物 36-4 (200 mg)、化合物 44-3 (120 mg) およびテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム (23 mg、純度 60%) を加え、25 °C で 0.5 時間反応させ、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) で反応をクエンチし、ジクロロメタン (5 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を 45 °C で減圧下で濃縮させた。分取 TLC プレートにより精製して化合物 46-1 を得た。LCMS (ESI) m/z: 694 (M+1)。

【0370】

2) 化合物 46 の合成

【化 4 4 2】

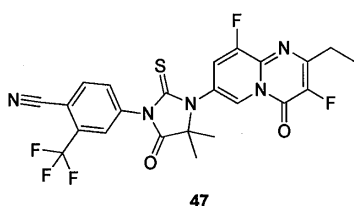


乾燥した反応フラスコに、化合物 46-1 (130 mg)、水酸化リチウム一水和物 (12 mg)、水 (0.5 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) を加え、窒素保護下で 25℃ で 4 時間反応させた。反応液を直接濃縮して乾固させ、得られた残渣を分取 HPLC 法により精製して化合物 46 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 – 7.89 (m, 2H), 7.49 (dd, J=9.81, 2.09 Hz, 1H), 5.45 – 5.51 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.36 (dd, J=10.80, 5.95 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=9.92, 5.73 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=10.80, 3.09 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=9.70, 4.85 Hz, 1H), 3.40 (d, J=2.65 Hz, 1H), 3.09 (q, J=7.57 Hz, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.45 (t, J=7.61 Hz, 3H)。LC MS (ESI) m/z: 590 (M+1)。

【0371】

【実施例 46】 化合物 47 の合成

【化 4 4 3】



1) 化合物 47-2 の合成

【化 4 4 4】

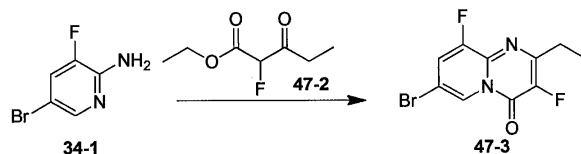


5℃ でナトリウムエトキシド (22.13 g)、トリエチルアミン (1.10 g) のテトラヒドロフラン (220 mL) 溶液に、化合物 47-1 (23.00 g)、塩化プロピオニル (50.14 g) を順次加え、添加終了後、25℃ で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ後、減圧下で蒸留し、それぞれ温度 36℃、40℃、60℃ の画分を収集して化合物 47-2 を得た。

【0372】

2) 化合物47-3の合成

【化445】

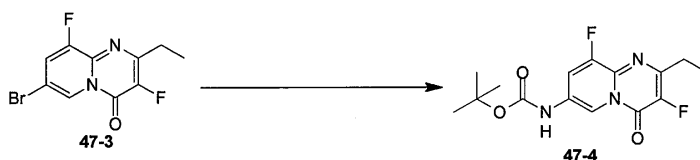


化合物34-1 (5.00 g)、化合物47-2 (5.52 g)を、ポリリン酸 (15.00 g)に加え、110℃まで昇温して16時間撹拌した。反応液を水50 mLで希釈した後、飽和水酸化ナトリウム溶液でpHを中性に調整し、酢酸エチル (30 mL×3)で抽出し、有機相を収集し、乾燥させて濾過し、濃縮させ、残渣をカラムクロマトグラフィー法により精製して化合物47-3を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.93 (t, J=1.65 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.16, 1.76 Hz, 1H), 2.90 (qd, J=7.61, 2.98 Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.61 Hz, 3H)。

【0373】

3) 化合物47-4の合成

【化446】

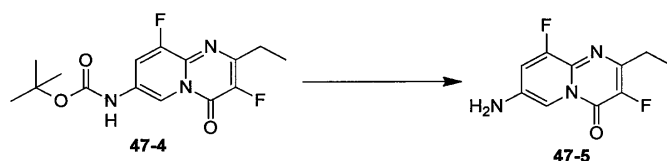


化合物47-3 (800 mg)、tert-ブチルカルバメート (972 mg)、炭酸セシウム (2.25 g)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (160.13 mg) およびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (159 mg)を、トルエン (8 mL)を入れたマイクロ波管に加えた。120℃で50分間マイクロ波反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物47-4を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.00 (s, 1H) 7.31 - 7.37 (m, 1H) 2.92 (qd, J=7.57, 2.87 Hz, 2H) 1.57 (s, 9H) 1.36 (t, J=7.61 Hz, 3H)。

【0374】

4) 化合物47-5の合成

【化447】



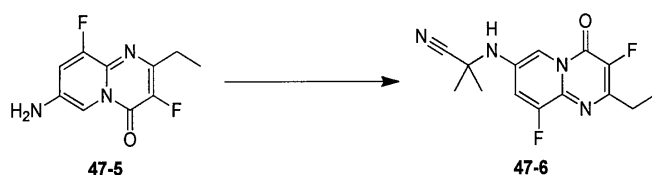
化合物47-4 (400 mg)を、塩酸メタノール (4 M、20 mL)溶液に加え、25℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に水 (25 mL)を加えた後、酢酸エチル (30 mL×3)で抽出し、有機相を収集して乾燥させ、濾過し、減

圧下で濃縮させて化合物 47-5 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 226 ($M+1$)。

【0375】

5) 化合物 47-6 の合成

【化448】



10

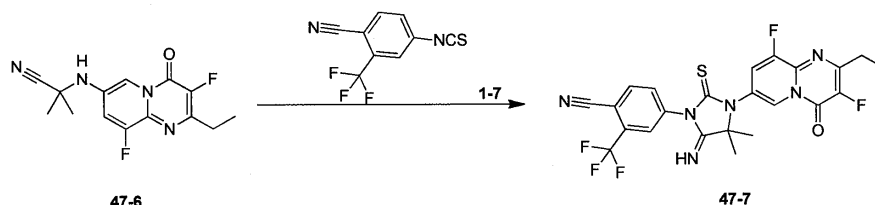
反応フラスコに、化合物 47-5 (200 mg)、塩化亜鉛 (36 mg)、硫酸ナトリウム (504 mg)、アセトン (331 mg)、TMSCN (264 mg) およびテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、25℃で16時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 47-6 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=10.03$, 2.32 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.90 (qd, $J=7.61$, 2.98 Hz, 2H), 1.80 (s, 5H), 1.31 – 1.39 (m, 3H)。

20

【0376】

6) 化合物 47-7 の合成

【化449】



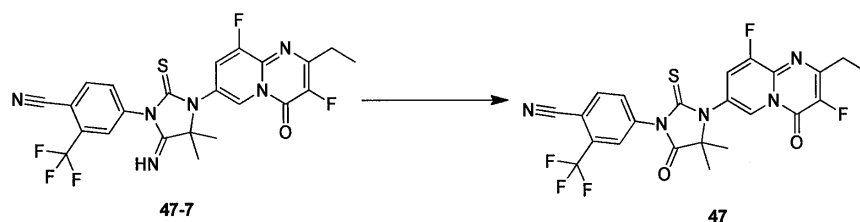
30

反応フラスコに、化合物 47-6 (100 mg)、化合物 1-7 (312 mg)、トルエン (2 mL) および DMF (0.5 mL) を加え、25℃で攪拌した後水素化ナトリウム (21 mg、純度 60%) を加え、攪拌しながら4時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC により化合物 47-7 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 521 ($M+1$)。

【0377】

7) 化合物 47 の合成

【化450】



40

反応フラスコに、化合物 47-7 (20 mg)、トルエン (2 mL)、酢酸 (0.5 mL) を加えて120℃で16時間還流した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を

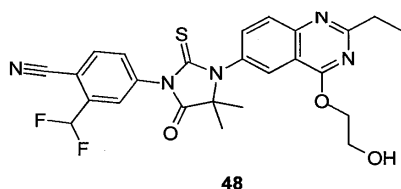
50

分取HPLCにより化合物47を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.38\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.04\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.28\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J=7.72, 3.09\text{ Hz}$, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.38 (t, $J=7.61\text{ Hz}$, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 522 ($M+1$)。

【0378】

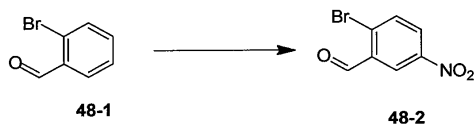
【実施例47】化合物48の合成

【化451】



1) 化合物48-2の合成

【化452】

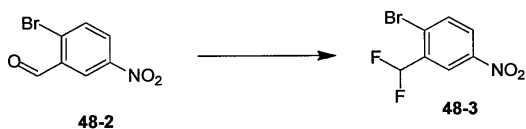


0℃で、硝酸カリウム (4.10 g) を化合物48-1 (5.00 g) の濃硫酸 (40 mL) 溶液に加え、0℃で1時間攪拌した。攪拌下で氷水 (150 mL) に反応液を徐々に注いで希釈し、固体を析出し、濾過し、濾過ケーキを水 (50 mL) で洗浄し、濾過ケーキを酢酸エチル (150 mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて化合物48-2を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.27-10.35 (m, 1H), 8.65 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 ppm (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)。

【0379】

2) 化合物48-3の合成

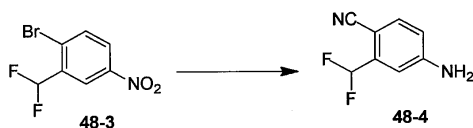
【化453】



0℃で、DAST (8.54 g) を化合物48-2 (6 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却させ、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (型番: ISCO-RF 150) により精製して化合物48-3を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.45 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.

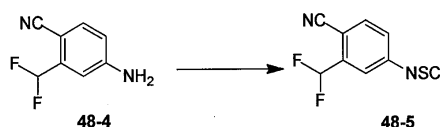
【 0 3 8 0 】

【化 4 5 4】



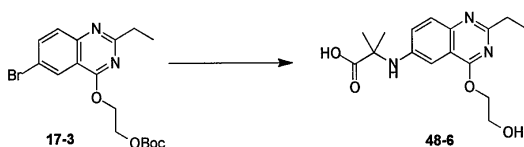
【 0 3 8 1 】

【化 4 5 5】



【 0 3 8 2 】

【化 4 5 6】



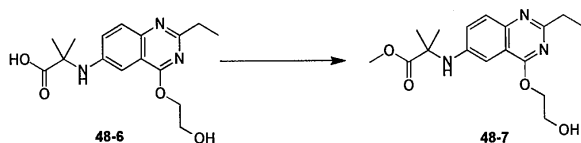
50

、濾過し、濾液を濃縮させて化合物 48-6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 320 ($M+1$)。

【0383】

6) 化合物 48-7 の合成

【化457】



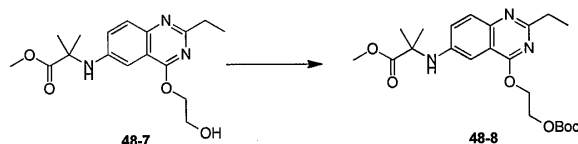
10

29℃で、TMSCHN₂のn-ヘキサン溶液(2M、0.75mL)を、化合物 48-6 (320mg) のジクロロメタン(10mL) およびメタノール(1mL) 溶液に滴下した。滴下終了後、該混合物を29℃で1時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を分取TLCにより精製して化合物 48-7 を得た。LCMS (ESI) m/z : 334 ($M+1$)。

【0384】

7) 化合物 48-8 の合成

【化458】



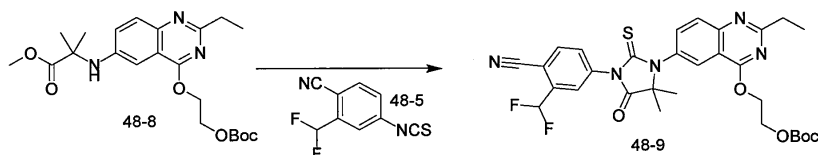
20

29℃で、Boc₂O(160mg)を、化合物 48-7 (220mg)、トリエチルアミン(170mg) およびDMAP(20mg) のジクロロメタン(10mL) 溶液に加えた。滴下終了後、該混合物を29℃で0.5時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を分取TLCにより精製して化合物 48-8 を得た。LCMS (ESI) m/z : 434 ($M+1$)。

【0385】

8) 化合物 48-9 の合成

【化459】



40

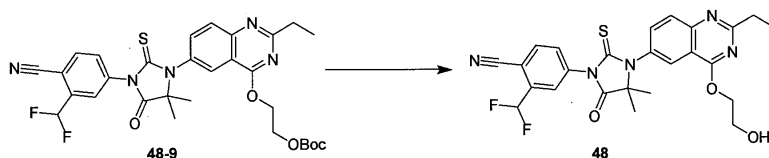
化合物 48-5 (75mg) を、化合物 48-8 (50mg) のトルエン(15mL) およびDMF(3mL) 混合溶媒に加え、窒素保護下で120℃まで昇温して攪拌12時間。反応液を室温まで冷却し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物を分取TLCにより精製して化合物 48-9 を得た。LCMS (ESI) m/z : 612 ($M+1$)。

【0386】

9) 化合物 48 の合成

50

【化 4 6 0】

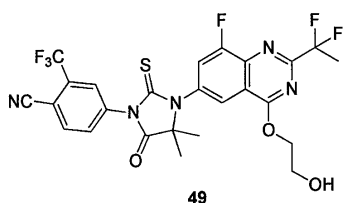


トリフルオロ酢酸 (581mg) を、化合物 48-9 (35mg) のジクロロメタン (5mL) 溶液に滴下し、次いで 28℃ で 0.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで pH = ~7 に中和し、ジクロロメタン (20mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC により精製して化合物 48 を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.86 (br d, J = 4.5Hz, 2H), 7.58-7.73 (m, 2H), 6.75-7.10 (m, 1H), 4.62-4.84 (m, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (q, J = 7.7Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.35 ppm (t, J = 7.7Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 512 (M+1)。

【0387】

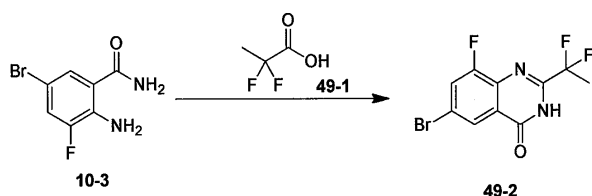
【実施例 48】 化合物 49 の合成

【化 4 6 1】



1) 化合物 49-2 の合成

【化 4 6 2】

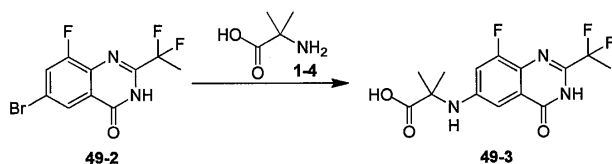


乾燥した反応フラスコに、化合物 10-3 (10.00g) および化合物 49-1 (5.67g) を加え、次にトリメチルシリルポリリン酸塩 (42.91mmol) を加え、窒素保護下で 130℃ まで加熱して 12 時間攪拌した。反応液に、水 100mL および酢酸エチル 100mL を加えて分液し、有機相を収集した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して粗生成物を得、得られた粗生成物を酢酸エチル 20mL およびメチル (tert-ブチル) エーテル 40mL で叩解して化合物 49-2 を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 - 8.00 (m, 2H), 2.00 (t, J = 19.3Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 307 (M+1)。

【0388】

2) 化合物49-3の合成

【化463】

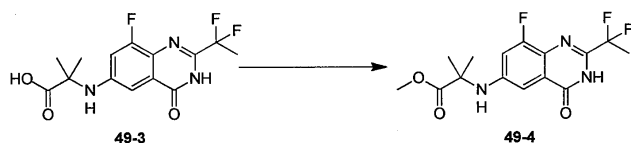


乾燥したマイクロ波管に、化合物49-2 (1.00 g)、化合物1-4 (1.01 g)、DMF (20 mL)、水 (4 mL)、炭酸カリウム (2.25 g) および2-アセチルシクロヘキサノン (91 mg) を加え、その後塩化第一銅 (645 mg) を加え、窒素で5分間パージした後、マイクロ波管を密閉し、その後マイクロ波90℃で1時間撹拌した。減圧下で濃縮させて化合物49-3を得た。LCMS (ESI) m/z : 330 ($M+1$)。

【0389】

3) 化合物49-4の合成

【化464】

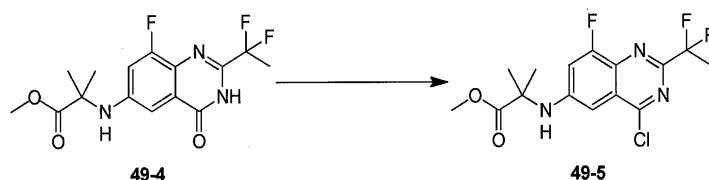


乾燥した単口フラスコに、化合物49-3 (8.58 g) および塩酸メタノール溶液 (4 M、250 mL) を加え、80℃で12時間撹拌した。減圧下で濃縮して乾固させて溶媒を除去して固体を得、その後クロマトグラフィーカラムにより精製して化合物49-4を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.33 (br s, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.09 (t, $J=19.0$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z : 344 ($M+1$)。

【0390】

4) 化合物49-5の合成

【化465】



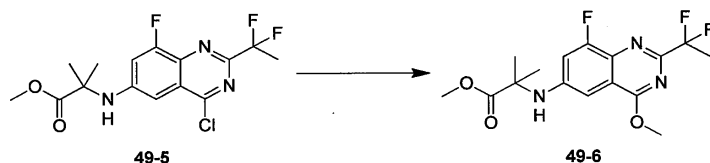
乾燥した単口フラスコに、化合物49-4 (2.85 g、8.30 mmol) およびオキシ塩化リン (43.29 g) を加え、その後ジイソプロピルエチルアミン (1.67 g) を加え、110℃で4時間撹拌した。減圧下で濃縮させて溶媒を除去し、得られた固体を酢酸エチル26 mLに溶解した後、メタノール31 mLとトリエチルアミン110 mLとの混合溶液に徐々に滴下し、温度を0~10℃に制御し、滴下終了後、濾過し、濾液を収集し、40℃で減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフ

ィーカラムにより精製して化合物 49-5 を得た。 LCMS (ESI) m/z : 362 ($M+1$)。

【0391】

5) 化合物 49-6 の合成

【化466】



10

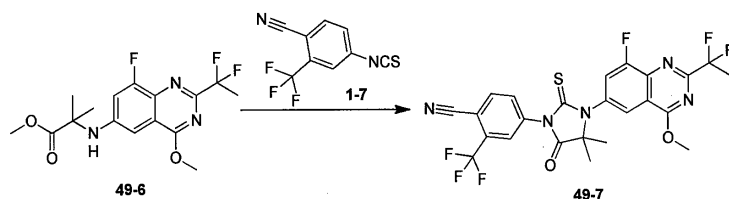
乾燥した単口フラスコに、化合物 49-5 (4.00 g) を加え、その後メタノール (100 mL) を加え、さらにナトリウムメトキシド (2.99 g) を加え、窒素保護下で 30℃ で 0.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 mL を加え、濾過し、濾液に塩酸メタノール (4 M) 3 mL を加えた後 30℃ で減圧下で溶媒を除去し、100 mL まで濃縮させて濾過し、濾液 30℃ で減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 49-6 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.89 (dd, $J=2.5$, 11.8 Hz, 1H), 6.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.09 (t, $J=18.5$ Hz, 3H), 1.67 – 1.63 (m, 6H)。 LCMS (ESI) m/z : 358 ($M+1$)。

20

【0392】

6) 化合物 49-7 の合成

【化467】



30

乾燥した単口フラスコに、化合物 49-6 (2.66 g)、化合物 1-7 (3.40 g)、DMF (3.6 mL) およびトルエン (18 mL) を加え、窒素保護下で 90℃ で 48 時間攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒を除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 49-7 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.84 (dd, $J=1.9$, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=2.2$, 9.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.14 (t, $J=18.5$ Hz, 3H), 1.67 (s, 6H)。 LCMS (ESI) m/z : 554 ($M+1$)。

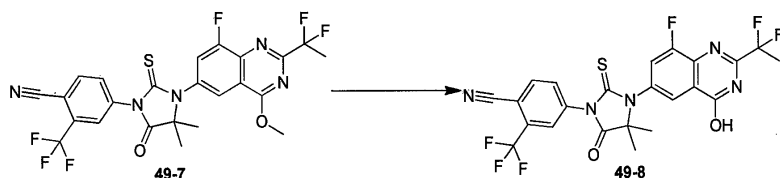
40

【0393】

7) 化合物 49-8 の合成

50

【化 4 6 8】

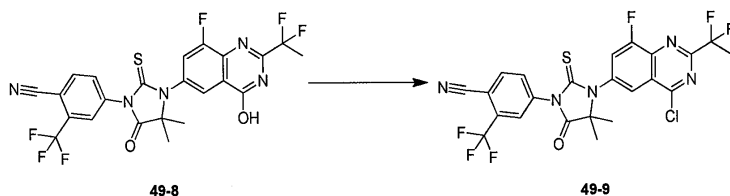


乾燥した単口フラスコに、化合物 49-7 (200 mg) を加え、その後テトラヒドロフラン (1 mL) および濃塩酸 (12 M, 1 mL) を加え、25℃で5分間撹拌した。反応液にジクロロメタン 5 mL を加えて分液し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、化合物 49-8 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.73 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=2.2, 9.5 Hz, 1H), 2.15 (t, J=19.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 540 (M+1)。

【0394】

8) 化合物 49-9 の合成

【化 4 6 9】



乾燥した単口フラスコに、化合物 49-8 (300 mg) およびオキシ塩化リン (2.90 g) を加え、その後ジイソプロピルエチルアミン (112 mg) を加え、110℃まで加熱して12時間撹拌した。減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、濃縮で得られた残渣にジクロロメタン 5 mL を加え、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液 10 mL でさらに洗浄し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた残渣を分取 TLC により精製して化合物 49-9 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 2.18 (t, J=18.5 Hz, 3H), 1.70 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 558 (M+1)。

【0395】

9) 化合物 49 の合成

10

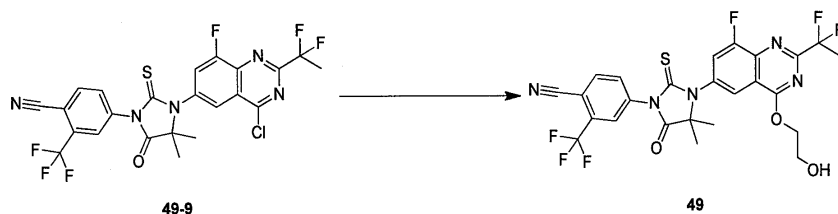
20

30

40

50

【化 4 7 0】

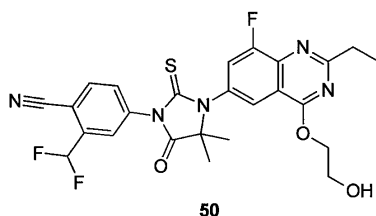


乾燥した単口フラスコに、化合物 49-9 (44 mg)、エタンジオール (45 mg) およびテトラヒドロフラン (0.5 mL) を加え、その後水素化ナトリウム (9 mg、純度 60%) を加え、25℃で1時間攪拌した。反応液を分取 TLC プレートおよび分取 HPLC 法により順次精製して化合物 49 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 2H), 4.13 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.15 (t, J=18.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H) ; LCMS (ESI) m/z : 584.

【0 3 9 6】

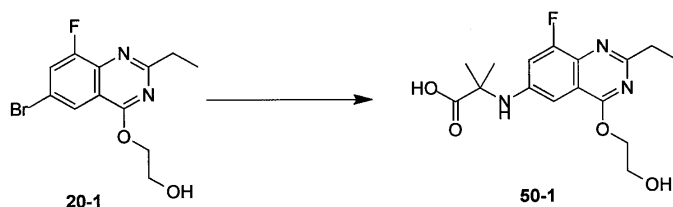
【実施例 49】化合物 50 の合成

【化 4 7 1】



1) 化合物 50-1 の合成

【化 4 7 2】



化合物 48-6 の合成を参照して化合物 20-1 を原料として化合物 50-1 を製造した。LCMS (ESI) m/z : 338 (M+1)。

【0 3 9 7】

2) 化合物 50-2 の合成

10

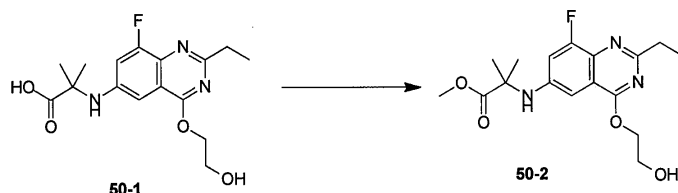
20

30

40

50

【化 4 7 3】

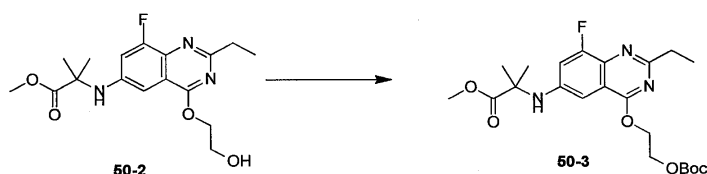


化合物 48-7 の合成を参照して化合物 50-1 を原料として化合物 50-2 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 352 ($M+1$)。

【0398】

3) 化合物 50-3 の合成

【化 4 7 4】

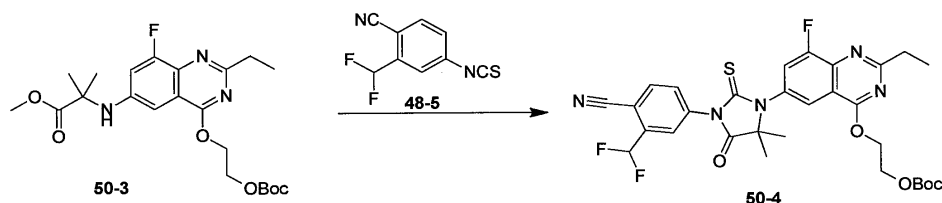


化合物 48-8 の合成を参照して化合物 50-2 を原料として化合物 50-3 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 452 ($M+1$)。

【0399】

4) 化合物 50-4 の合成

【化 4 7 5】

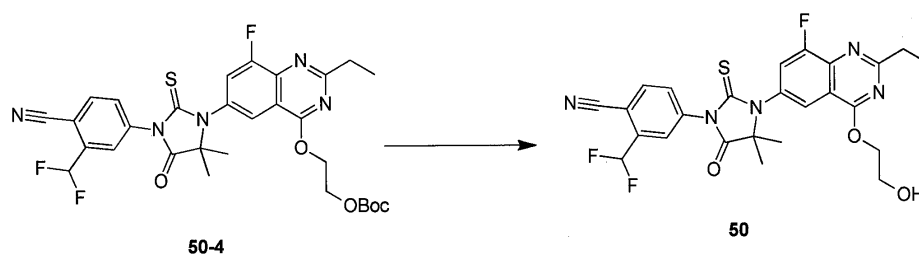


化合物 48-9 の合成を参照して化合物 50-3 および化合物 48-5 を原料として化合物 50-4 を製造した。 LCMS (ESI) m/z : 630 ($M+1$)。

【0400】

5) 化合物 50 の合成

【化 4 7 6】



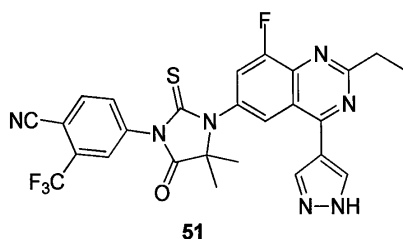
化合物 48 の合成を参照して化合物 50-4 を原料として化合物 50 を製造した。 ^1H

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80–7.91 (m, 3H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.40 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 6.75–7.08 (m, 1H), 4.68–4.78 (m, 2H), 4.02 (br s, 2H), 2.98 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.35 ppm (t, J=7.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 530 (M+1)。

【0401】

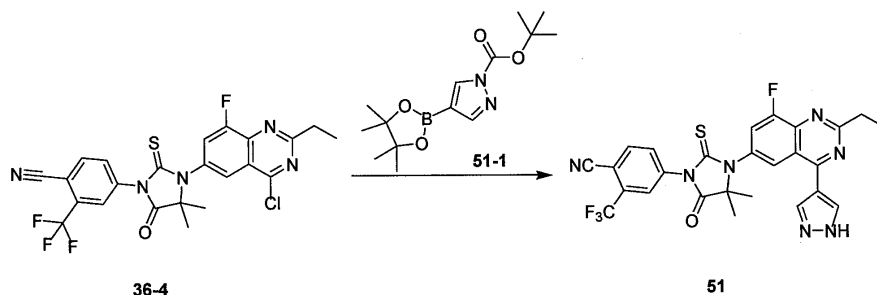
【実施例50】化合物51の合成

【化477】



1) 化合物51の合成

【化478】



乾燥したマイクロ波管に、化合物36-4 (500mg)、化合物55-1 (564mg)、炭酸ナトリウム (2M、800μL水溶液)、1,2-ジクロロエタン (7mL) および水 (3mL) を加え、窒素でパージした後、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (67mg) を加え、140℃で10分間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を分取TLCプレートおよび分取HPLC方法により順次精製して化合物51を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 3.23 (q, J=7.50Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.51 (t, J=7.72Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 554 (M+1)。

【0402】

【実施例51】化合物52の合成

10

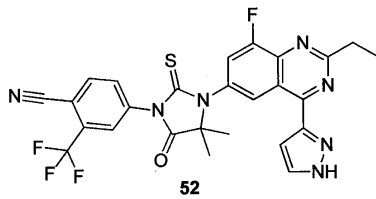
20

30

40

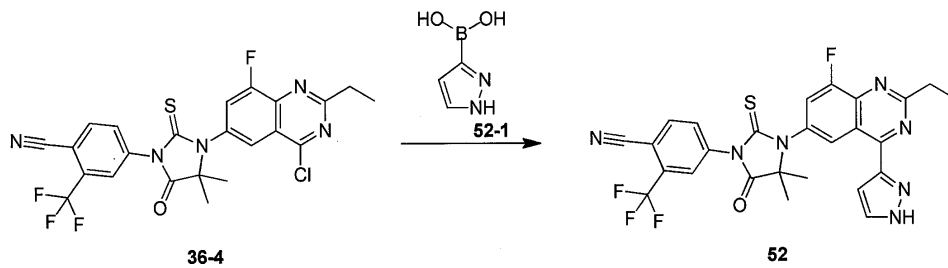
50

【化 4 7 9】



1) 化合物 5 2 の合成

【化 4 8 0】

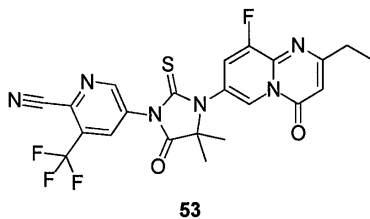


乾燥した単口フラスコに、化合物 3 6 - 4 (3 0 0 m g) 、化合物 5 2 - 1 (1 2 9 m g) 、炭酸ナトリウム (1 0 2 m g) 、1 , 2 - ジクロロエタン (2 . 1 m L) および水 (0 . 9 m L) を加え、窒素でパージした後、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4 0 m g) を加え、1 0 0 ° C で還流して 1 6 時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を分取 T L C プレートおよび分取 H P L C 法により順次精製して化合物 5 2 を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ ppm 9 . 5 2 - 9 . 5 5 (m , 1 H) , 8 . 9 3 (d , $J = 2 . 8 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 9 8 - 8 . 0 4 (m , 2 H) , 7 . 9 2 (d , $J = 0 . 8 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , $J = 9 . 9 1 , 2 . 1 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 6 0 (d d , $J = 2 . 8 9 , 1 . 6 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 2 0 (q , $J = 7 . 5 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 7 3 (s , 5 H) , 1 . 6 7 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (t , $J = 7 . 5 9 \text{ Hz}$, 3 H) 。 LCMS (ESI) m/z : 5 4 ($M+1$) 。

【 0 4 0 3】

【実施例 5 2】化合物 5 3 の合成

【化 4 8 1】



1) 化合物 5 3 の合成

10

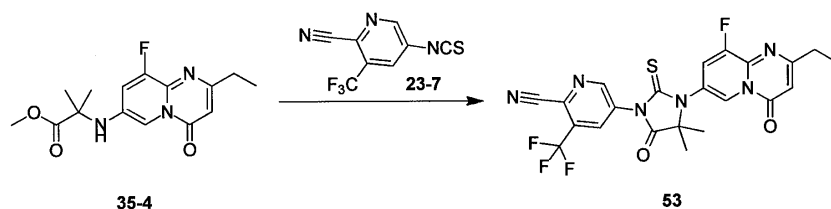
20

30

40

50

【化 4 8 2】

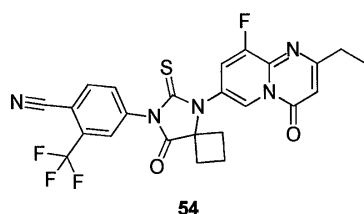


化合物 35-4 (100 mg)、化合物 23-7 (299 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を 120℃まで加熱して 16 時間撹拌した。反応液にメタノール (5 mL) を加え、30 分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラム、分取 HPLC により順次精製して化合物 53 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 505 (M+1)。

【0404】

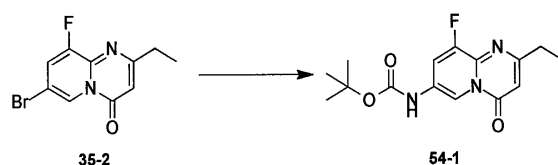
【実施例 53】化合物 54 の合成

【化 4 8 3】



1) 化合物 54-1 の合成

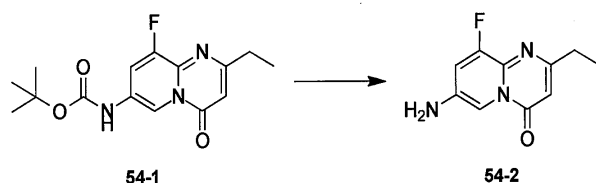
【化 4 8 4】



マイクロ波管に、化合物 35-2 (500 mg)、tert-ブチルカルバメート (324 mg)、炭酸セシウム (1.50 g)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (107 mg)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (170 mg) およびトルエン (6 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、120℃で 30 分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 54-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0405】

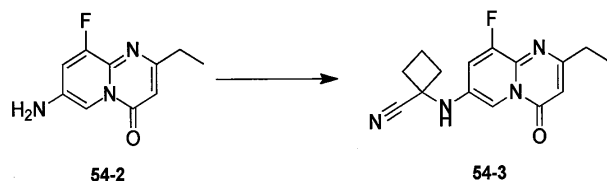
2) 化合物 54-2 の合成
【化 485】



化合物 54-1 (200 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、得られた反応液 26 °C で 4 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH 約 7) を加え、ジクロロメタン (20 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させて化合物 54-2 を得た。LCMS (ESI) m/z : 208 ($M+1$)。

【0406】

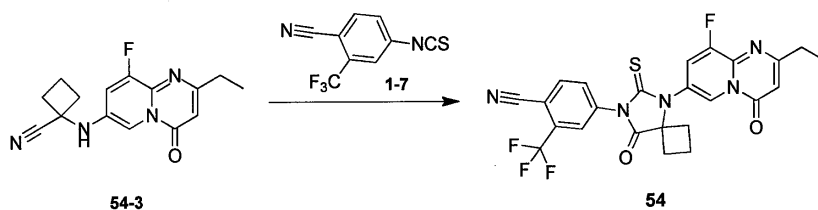
3) 化合物 54-3 の合成
【化 486】



化合物 54-2 (60 mg)、トリメチルシリルシアニド (81 mg)、硫酸ナトリウム (154 mg) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶液に、シクロブタノン (115 mg) および塩化亜鉛 (12 mg) を加えた。得られた反応液を 25 °C で 16 時間撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 54-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 287 ($M+1$)。

【0407】

4) 化合物 54 の合成
【化 487】



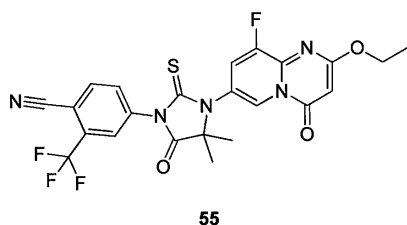
化合物 54-3 (70 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) およびトルエン (2 mL) の溶液に、化合物 1-7 (224 mg) を加え、120 °C まで加熱して 16 時間撹拌した。反応液に化合物 1-7 (224 mg) を追加し、16 時間撹拌を続けた。反応液にメタノール (5 mL) を加え、30 分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラム、分取 HPLC により順次精製して化合物 54 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.94

(d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=1.8, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 4H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 1H), 1.73 (q, $J=10.5\text{ Hz}$, 1H), 1.29 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/z : 516 ($M+1$).

【0408】

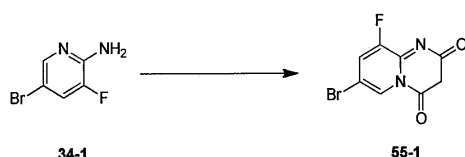
【実施例54】化合物55の合成

【化488】



1) 化合物55-1の合成

【化489】

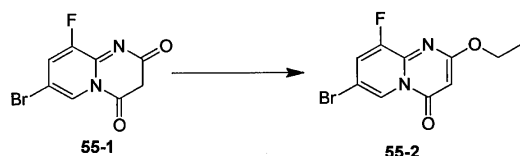


乾燥した単口フラスコに、化合物34-1 (15.00 g) およびジクロロメタン (150 mL) を加え、 -40°C まで降温し、その後二塩化マロニル (14.72 g) を加え、 25°C まで徐々に昇温し、24時間攪拌した。濾過し、固体を収集し、得られた固体をメタノール100 mL およびジクロロメタン100 mL の混合溶液で叩解し、濾過して化合物55-1を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=2.0, 9.3\text{ Hz}$, 1H), 5.54 (s, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 259 ($M+1$)。

【0409】

2) 化合物55-2の合成

【化490】



乾燥した単口フラスコに、化合物55-1 (1.00 g)、炭酸カリウム (1.07 g)、ヨードエタン (682 mg) およびNMP (10 mL) を加え、窒素保護下で 60°C まで加熱して48時間攪拌した。ヨードエタン (682 mg) を追加し、 60°C まで加熱して12時間還流した。反応液に飽和食塩水100 mLを加えた後、さらに酢酸エチル100 mLを加え、過濾して固体を除去し、濾液を分液し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより順次精製した後、メチル (tert-ブチル) エーテル20 mLで叩解

【 0 4 1 0 】

【化 4 9 1】



20

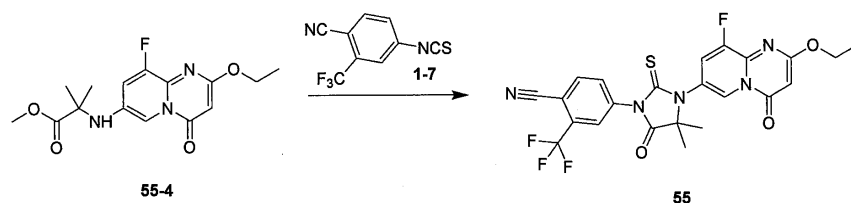
【化 4 9 2】



40

5) 化合物 55 の合成

【化 4 9 3】

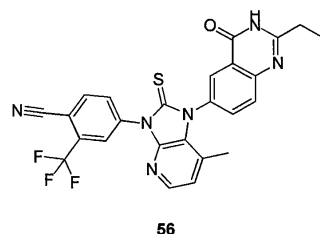


乾燥した単口フラスコに、化合物 55-4 (80 mg)、DMF (0.4 mL) およびトルエン (2 mL) を加え、その後化合物 1-7 (624 mg) を加え、窒素保護下で 90℃まで加熱して 10 時間攪拌した。減圧下で濃縮して乾固させて溶媒を除去した。粗生成物を分取 TLC プレートおよび分取 HPLC 法により順次精製して化合物 55 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1)。

【0 4 1 3】

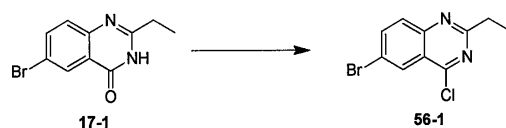
【実施例 55】化合物 56 の合成

【化 4 9 4】



1) 化合物 56-1 の合成

【化 4 9 5】



反応フラスコに、オキシ塩化リン (50 mL) を加え、化合物 17-1 (5.00 g) を徐々に加えた後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.98 g) を加え、110℃で 2 時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル 80 mL に溶解した後氷水 20 mL を加えて分液し、有機相に氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液 40 mL を加え、分液し、有機相無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させて化合物 56-1 を得た。

【0 4 1 4】

2) 化合物 56-2 の合成

10

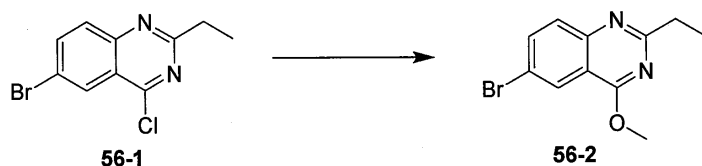
20

30

40

50

【化 4 9 6】

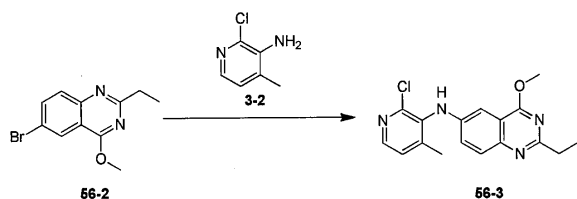


丸底フラスコに、化合物 56-1 (4.65 g)、ナトリウムメトキシド (4.63 g) およびメタノール (47 mL) を加え、25℃で60分間反応させた。反応終了後、濃縮させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 56-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.93, 2.32 Hz, 1H), 7.70 – 7.74 (m, 1H), 4.13 – 4.20 (m, 3H), 2.96 (q, J=7.50 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.50 Hz, 3H)。

【0 4 1 5】

3) 化合物 56-3 の合成

【化 4 9 7】

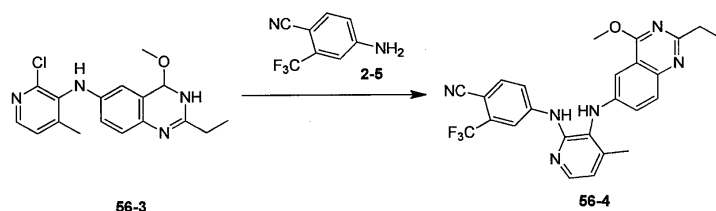


反応フラスコに、化合物 56-2 (500 mg)、化合物 3-2 (801 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (108 mg)、炭酸セシウム (1.52 g) および DMF (5 mL) を加え、窒素ガスを1分間パージした後、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (107 mg) を加え、80℃で16時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより分離し精製して化合物 56-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, J=4.85 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.04 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.87 Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.85 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.65 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.90 – 2.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.61 Hz, 3H)。

【0 4 1 6】

4) 化合物 56-4 の合成

【化 4 9 8】



10

20

30

40

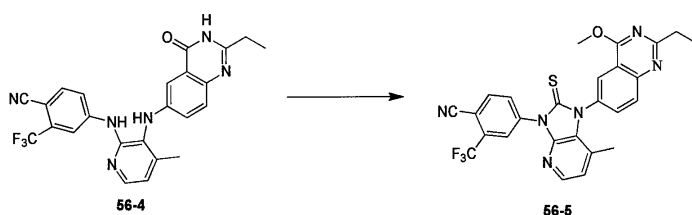
50

マイクロ波管に、化合物 56-3 (500 mg)、化合物 2-5 (311 mg)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(88 mg)、炭酸セシウム(991 mg)およびトルエン(5 mL)を加え、窒素でパージした後 Pd(dba)₂(87 mg)を加え、窒素ガスで1分間パージした後、マイクロ波130℃で2時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 56-4を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23(d, J=5.02 Hz, 1H), 8.16(d, J=2.13 Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.66, 2.26 Hz, 1H), 7.79(d, J=8.91 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.68(d, J=8.66 Hz, 1H), 7.00(d, J=2.64 Hz, 1H), 6.91(d, J=5.14 Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.07(s, 3H), 2.93(q, J=7.57 Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.39(t, J=7.59 Hz, 3H)。

【0417】

5) 化合物 56-5 の合成

【化499】

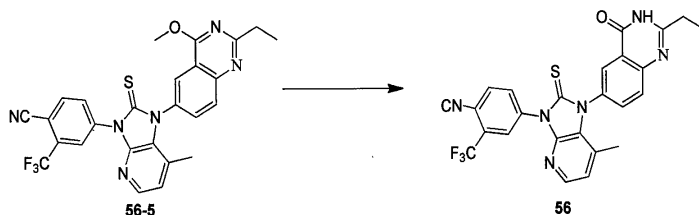


0℃で、反応フラスコに、化合物 56-4 (79 mg) およびテトラヒドロフラン(0.8 mL)を加え、均一に攪拌した後水素化ナトリウム(22 mg、純度60%)を加え、0.5時間反応させた後チオホスゲン(30 mg)を加え、25℃で攪拌して15.5時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得、粗生成物を薄層クロマトグラフィーのシリカゲルプレートにより精製して化合物 56-5を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29(s, 1H), 8.27(d, J=2.43 Hz, 1H), 8.24-8.28(m, 1H), 8.08-8.12(d, J=5.07 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(dd, J=8.82, 2.43 Hz, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 4.17(s, 3H), 2.98-3.07(m, 2H), 1.88(s, 3H), 1.44(t, J=7.50 Hz, 3H)。

【0418】

8) 化合物 56 の合成

【化500】



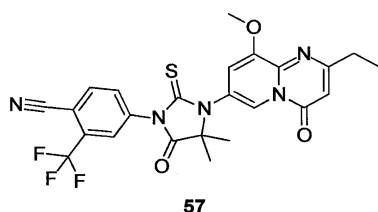
反応フラスコに化合物 56-5 (70 mg)、塩酸水溶液(2 M、1 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)を加え、30℃で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させて

粗生成物を得、粗生成物を分取HPLC法により精製して化合物56を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.28 (br s, 1H), 8.36 (d, J=1.98Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.16z, 1H), 8.13 (d, J=5.07 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.91 – 7.95 (m, 1H), 7.85 – 7.90 (m, 1H), 6.99 – 7.02 (m, 1H), 2.81 (q, J=7.64Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.61Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 507 (M+1)。

【0419】

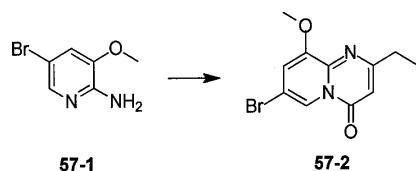
【実施例56】化合物57の合成

【化501】



1) 化合物57-2の合成

【化502】

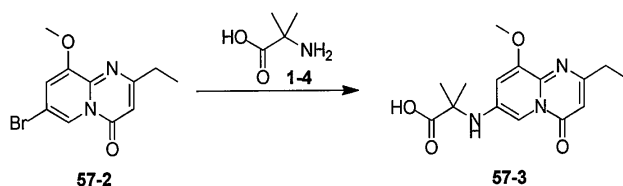


化合物57-1 (1.00g) の酢酸 (10mL) 溶液に、プロピオニル酢酸メチル (2.56g) を加えた。110℃まで加熱して16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を酢酸エチル (30mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30mL) を加えて分液し、有機相を飽和食塩水 (30mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物57-2を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.82 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.7Hz, 3H)。

【0420】

2) 化合物57-3の合成

【化503】



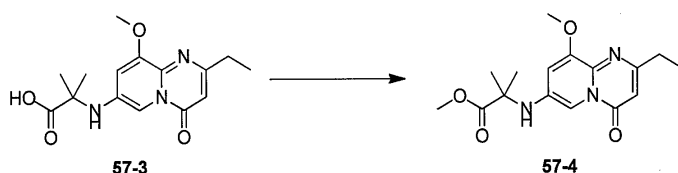
マイクロ波管に、化合物57-2 (300mg)、化合物1-4 (165mg)、炭酸カリウム (366mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (30mg)、塩化第一銅 (2

1 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) および水 (0.1 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、130℃で30分間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (20 mL) で濾過ケーキを洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に1 N塩酸 (pH 6~7) を加え、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させ、得られた残渣に、ジクロロメタン/メタノール (10/1, 20 mL) を加えて濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物57-3を得た。LCMS (ESI) m/z: 306 (M+1)。

【0421】

3) 化合物57-4の合成

【化504】

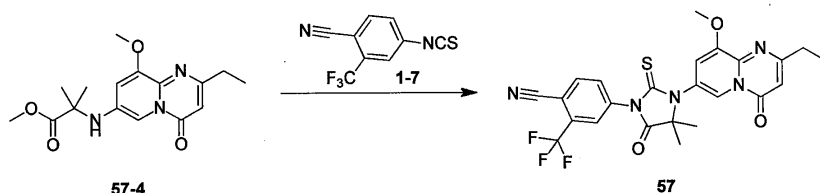


化合物57-3 (300 mg)、ジクロロメタン (5 mL) およびメタノール (0.5 mL) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキサン溶液 (2 M、0.8 mL) を加えた。得られた反応液を20℃で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物57-4を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.72 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0422】

4) 化合物57の合成

【化505】



化合物57-4 (150 mg)、化合物1-7 (430 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を120℃まで加熱して16時間攪拌した。反応液にメタノール (5 mL) を加え、30分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラム、分取HPLCにより順次精製して化合物57を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.86 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.37 (t, J=7.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 516 (M+1)。

【0423】

【実施例57】 化合物58の合成

10

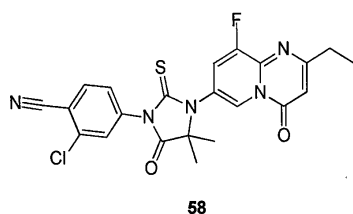
20

30

40

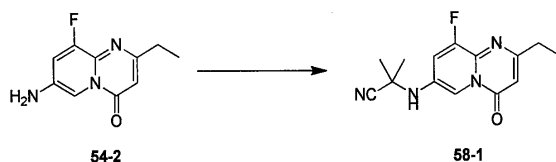
50

【化 5 0 6】



1) 化合物 58-1 の合成

【化 5 0 7】



乾燥した反応フラスコに、化合物 54-2 (300 mg)、塩化亜鉛 (59 mg)、硫酸ナトリウム (823 mg)、アセトン (505 mg)、トリメチルシリルシアニド (431 mg) およびテトラヒドロフラン (3 mL) を加え、窒素保護下で 25℃ で 4 時間反応させた。反応液を直接濃縮させ、得られた残渣を分取 TLC 法により精製して化合物 58-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.33 (dd, J=9.98, 2.32 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.78 (q, J=7.65 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.33 (t, J=7.59 Hz, 3H)。

【0 4 2 4】

2) 化合物 58-3 の合成

【化 5 0 8】



単口フラスコに水 (10 mL) を加え、その後チオホスゲン (1.13 g) を一滴ずつ滴下し、窒素保護下で 25℃ で 0.5 時間攪拌した後、化合物 58-2 (1.00 g) をバッチで加え、25℃ で続けて 2 時間反応させた。反応液をジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 58-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.98 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.38, 1.98 Hz, 1H)。

【0 4 2 5】

3) 化合物 58-4 の合成

10

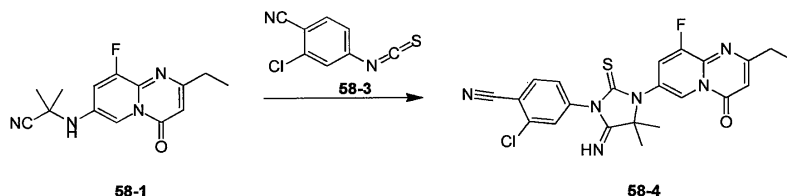
20

30

40

50

【化 5 0 9】

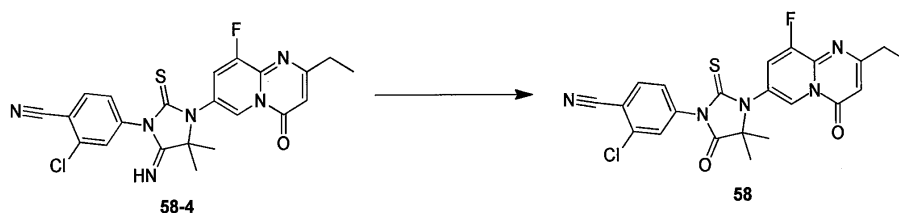


乾燥した反応フラスコに、化合物 58-1 (200 mg)、化合物 58-3 (568 mg) およびトルエン (2 mL) および DMF (0.5 mL) を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム (44 mg、純度 60%) を加え、25℃で 0.5 時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法により精製して化合物 58-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 469 (M+1)。

【0426】

4) 化合物 58 の合成

【化 5 1 0】

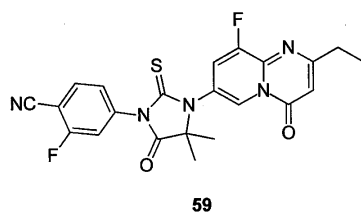


乾燥した反応フラスコに、化合物 58-4 (110 mg) およびトルエン (1.1 mL) および氷酢酸 (1.1 mL) を加え、窒素保護下で 110℃で 16 時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC により精製して化合物 58 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.27$, 2.09 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.71$, 2.09 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.82 (q, $J=7.57$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.36 (t, $J=7.61$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 470 (M+1)。

【0427】

[実施例 58] 化合物 59 の合成

【化 5 1 1】



1) 化合物 59-2 の合成

10

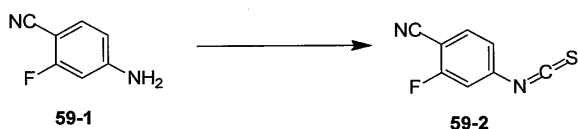
20

30

40

50

【化 5 1 2】

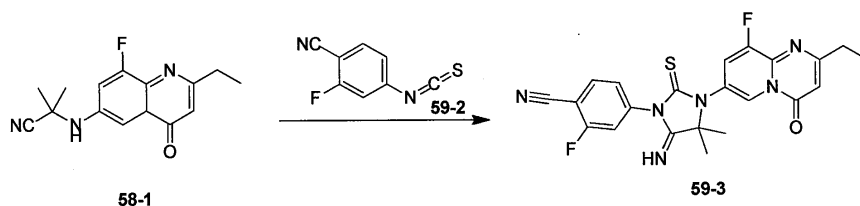


単口フラスコに水（10 mL）を加え、その後チオホスゲン（1.27 g）を一滴ずつ滴下し、窒素保護下で25℃で0.5時間攪拌した後、化合物59-1（1.00 g）をバッチで加えて、25℃で続けて2時間反応させた。反応液をジクロロメタン（10 mL × 3）で抽出し、有機相を飽和食塩水（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、濃縮で得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物59-2を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.63（dd, J=8.38, 7.06 Hz, 1H）, 7.10 – 7.15（m, 1H）, 7.07（dd, J=9.15, 1.87 Hz, 1H）。

【0 4 2 8】

2) 化合物59-3の合成

【化 5 1 3】

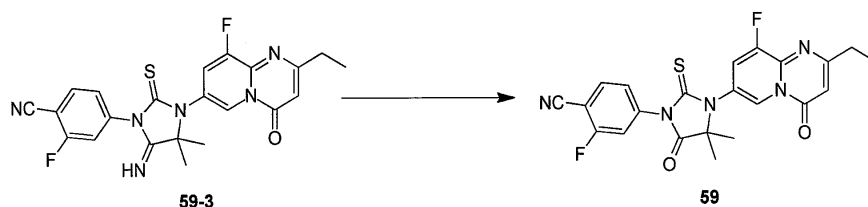


乾燥した反応フラスコに、化合物58-1（200 mg）、化合物59-2（520 mg）、トルエン（2 mL）およびDMF（0.5 mL）を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム（44 mg、純度60%）を加え、25℃で0.5時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物59-3を得た。LCMS（ESI） m/z： 453（M+1）。

【0 4 2 9】

3) 化合物59の合成

【化 5 1 4】



乾燥した反応フラスコに、化合物59-3（80 mg）、トルエン（0.8 mL）および氷酢酸（0.8 mL）を加え、窒素保護下で110℃で16時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた粗生成物を分取HPLCにより精製して化合物59を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.83（s, 1H） 7.77 – 7.84（m, 1H） 7.38 – 7.45（m, 3H） 6.49（s, 1H） 2.82（q, J=7.35 Hz, 2H） 1.68（s, 6H） 1.36（t, J=7.61 Hz, 3H）。

【0 4 3 0】

【実施例59】化合物60の合成

10

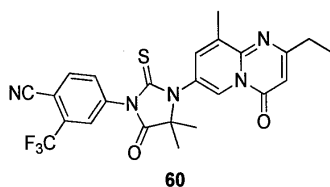
20

30

40

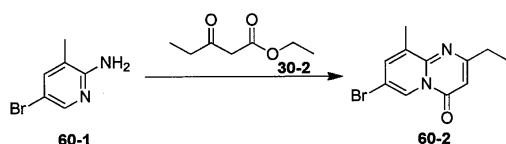
50

【化 5 1 5】



1) 化合物 60-2 の合成

【化 5 1 6】

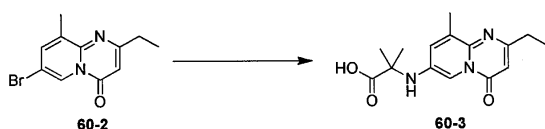


乾燥した単口フラスコに、化合物 60-1 (10.00 g)、化合物 30-2 (10.02 g) およびポリリン酸 (30 g) を加え、窒素保護下で 110℃ まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液を氷水 200 mL に注ぎ、その後炭酸水素ナトリウム固体を加えて pH = 7 に調整し、酢酸エチル 200 mL を加えて分液し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、得られた残渣をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 60-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 267 (M+1)。

【0 4 3 1】

2) 化合物 60-3 の合成

【化 5 1 7】



乾燥したマイクロ波管に、化合物 60-2 (500 mg)、2-アミノイソ酪酸 (579 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (52 mg)、炭酸カリウム (517 mg)、DMF (4 mL) および水 (1 mL) を加え、その後塩化第一銅 (37 mg) を加え、窒素で 5 分間パージした後、マイクロ波管を密閉し、マイクロ波 90℃ で 4 時間攪拌し、反応液を減圧下で濃縮させて化合物 60-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 290 (M+1)。

【0 4 3 2】

3) 化合物 60-4 の合成

10

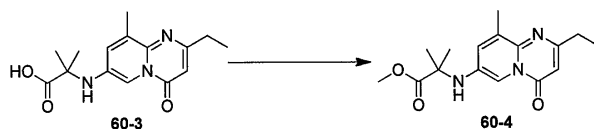
20

30

40

50

【化 5 1 8】

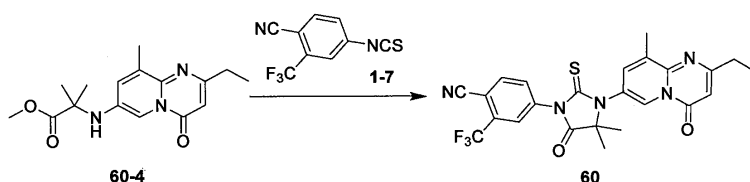


乾燥した単口フラスコに、化合物 60-3 (800 mg) および塩酸メタノール溶液 (4 M、25 mL) を加え、窒素保護下で 90℃ まで加熱して 2 時間還流し、反応液を濃縮させ、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 20 mL および酢酸エチル 20 mL を加えて分液し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 60-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.49 – 5.91 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 304 (M+1)。

【0 4 3 3】

4) 化合物 60 の合成

【化 5 1 9】

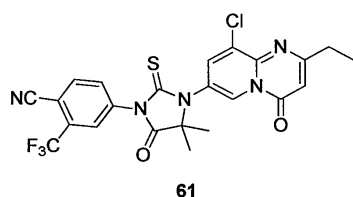


乾燥した単口フラスコに、化合物 60-4 (110 mg)、化合物 1-7 (165 mg)、DMF (0.2 mL) およびトルエン (1 mL) を加え、窒素保護下で 90℃ まで加熱して 48 時間攪拌し、反応液を濃縮して乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC により精製して化合物 60 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 500 (M+1)。

【0 4 3 4】

【実施例 60】化合物 61 の合成

【化 5 2 0】



1) 化合物 61-2 の合成

10

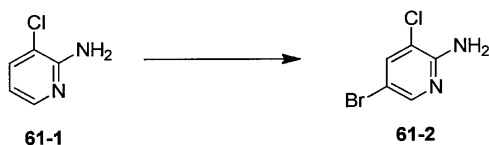
20

30

40

50

【化 5 2 1】

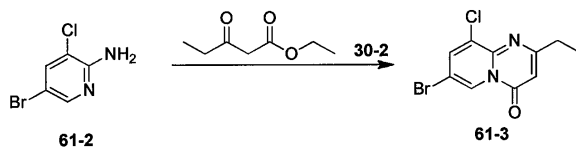


乾燥した単口フラスコに、化合物 61-1 (5.00 g) およびアセトニトリル (50 mL) を加え、0℃に保温してアセトニトリル (50 mL) に溶解した NBS (6.92 g) を反応フラスコに徐々に滴下し、温度を 10℃以下に制御し、滴下終了後、20℃で 20 時間攪拌した。減圧下で濃縮して乾固させて溶媒を除去した。固体粗生成物を得た後、それに飽和炭酸水素ナトリウム溶液 200 mL を加え、1 時間超音波処理した後に濾過し、濾過ケーキを水 100 mL で洗浄して化合物 61-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (br s, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 207 (M+1)。

【0 4 3 5】

2) 化合物 61-3 の合成

【化 5 2 2】

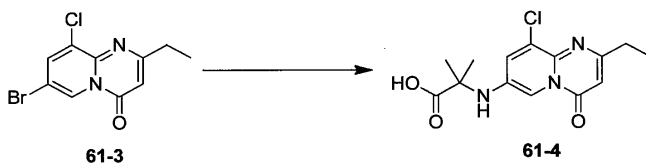


乾燥した単口フラスコに、化合物 61-2 (5.00 g)、化合物 30-2 (4.52 g) およびポリリン酸 (15 g) を加え、窒素保護下で 110℃で 16 時間攪拌した。反応液に水 200 mL を加え、得られた混合物を溶解するまで攪拌した後、酢酸エチル 200 mL で抽出し、分液し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 61-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 288 (M+1)。

【0 4 3 6】

3) 化合物 61-4 の合成

【化 5 2 3】



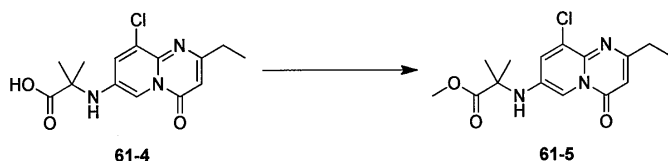
乾燥したマイクロ波管に、化合物 61-3 (500 mg)、2-アミノイソ酪酸 (538 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (49 mg)、炭酸カリウム (481 mg)、DMF (4 mL) および水 (1 mL) を加え、その後塩化第一銅 (34 mg) を加え、窒素で 5 分間パージした後、マイクロ波管を密閉し、マイクロ波 110℃で 1 時間攪拌した。

反応液を減圧下で濃縮させて化合物 61-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 310 ($M+1$)。

【0437】

4) 化合物 61-5 の合成

【化524】



10

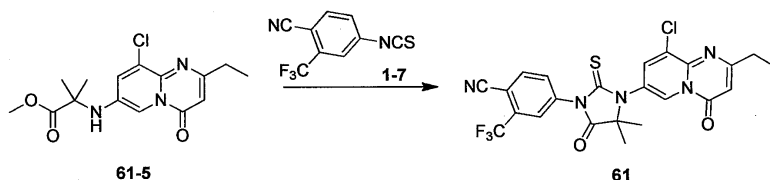
乾燥した単口フラスコに、化合物 61-4 (300 mg) および塩酸メタノール溶液 (4 M、8.76 mL) を加え、窒素保護下で 90 °C まで加熱して 2 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、残留固体生成物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50 mL および酢酸エチル 50 mL を加えて分液し、有機相無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を濃縮して乾固させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 61-5 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.21 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.29 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 323.77 ($M+1$)。

20

【0438】

5) 化合物 61 の合成

【化525】



30

乾燥した単口フラスコに、化合物 61-5 (110 mg)、化合物 1-7 (155 mg)、DMF (0.2 mL) およびトルエン (1 mL) を加え、窒素保護下で 90 °C で 20 時間攪拌した。減圧下で濃縮して乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC により精製して化合物 61 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.81 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.36 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z : 520 ($M+1$)。

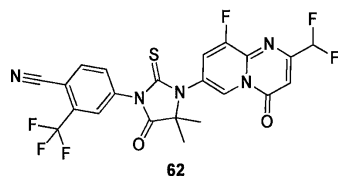
40

【0439】

【実施例 61】 化合物 62 の合成

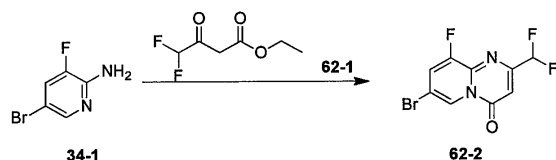
50

【化 5 2 6】



1) 化合物 62-2 の合成

【化 5 2 7】

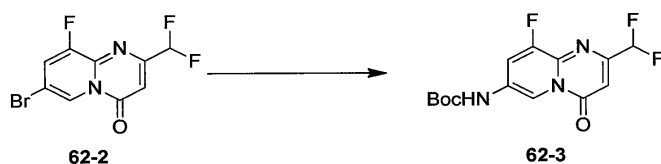


乾燥した単口フラスコに、化合物 34-1 (5.00 g) および化合物 62-1 (5.65 g) を加え、その後ポリリン酸 (15.00 g) を加え、窒素保護下で 110℃ まで加熱して 16 時間撹拌した。氷冷した炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 500 mL) に反応液を徐々に加え、pH = 7 に調整し、酢酸エチル (200 mL × 4) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムを乾燥した後、濾過して濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法により精製して化合物 62-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04 (t, J = 1.57 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.78, 2.01 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.37 – 6.70 (m, 1H)。

【0 4 4 0】

2) 化合物 62-3 の合成

【化 5 2 8】



乾燥した単口フラスコに、化合物 62-2 (1.00 g)、tert-ブチルカルバメート (1.20 g)、炭酸セシウム (2.78 g)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (197 mg) およびトルエン (20 mL) を加え、窒素保護下でビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (196 mg) を加え、120℃ で 2 時間還流して反応させた。反応液を水 (30 mL) で希釈した後、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 62-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 – 6.70 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)。

【0 4 4 1】

3) 化合物 62-4 の合成

10

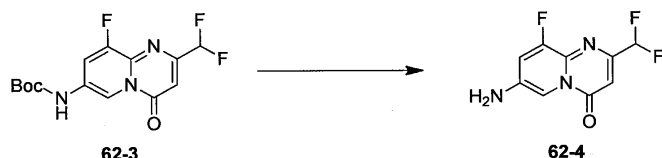
20

30

40

50

【化 5 2 9】

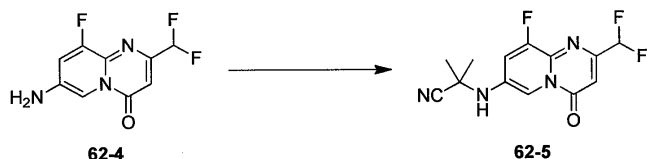


乾燥した単口フラスコに、化合物 62-3 (1.50 g) および塩酸／メタノール溶液 (4 M、576.92 mL) を加え、25℃で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた残渣を水 50 mL に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて pH = 8~9 に調整し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して減圧下で濃縮し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法により精製して化合物 62-4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 230 (M+1)。

【0 4 4 2】

4) 化合物 62-5 の合成

【化 5 3 0】

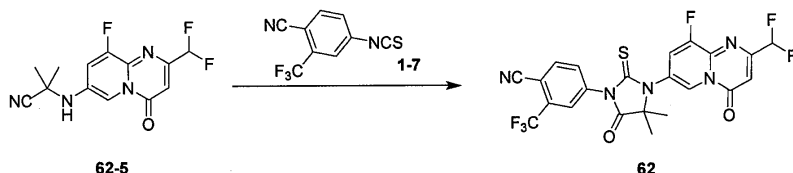


乾燥した反応フラスコに、化合物 62-4 (450 mg)、塩化亜鉛 (80 mg)、硫酸ナトリウム (1.12 g)、アセトン (684 mg)、トリメチルシリルシアニド (584 mg) およびテトラヒドロフラン (4.5 mL) を加え、窒素保護下で30℃で4時間反応させた。反応液を直接スピン乾燥した。カラムクロマトグラフィー法により精製して化合物 62-5 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 9.79, 2.51 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 - 6.69 (m, 1H), 2.02 - 2.21 (m, 1H), 1.82 (s, 6H)。

【0 4 4 3】

5) 化合物 62 の合成

【化 5 3 1】



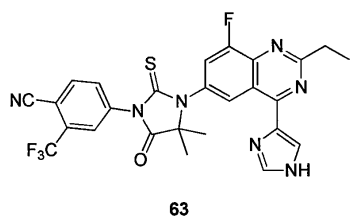
乾燥した反応フラスコに、化合物 62-5 (200 mg)、化合物 1-7 (616 mg)、トルエン (2 mL) および DMF (0.5 mL) を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム (40 mg、純度 60%) を加え、25℃で0.5時間反応させた。反応液を直接スピン乾燥した。分取 HPLC により精製し、分離終了後、生成物を分離システム (水 (0.05% HCl) - アセトニトリル) に16時間静置し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 に調整し、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させ、得られた固体を水 (40 mL

）およびアセトニトリル（8 mL）に溶解し、得られた溶液を凍結乾燥して化合物 62 を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.89（s, 1H）, 8.03（d, J=8.38 Hz, 1H）, 7.95（s, 1H）, 7.81–7.85（m, 1H）, 7.56（dd, J=8.49, 2.09 Hz, 1H）, 6.90（s, 1H）, 6.43–6.72（m, 1H）, 1.71（s, 6H）。

【0444】

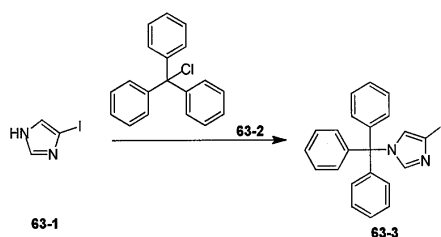
【実施例 62】化合物 63 の合成

【化 532】



1) 化合物 63-3 の合成

【化 533】

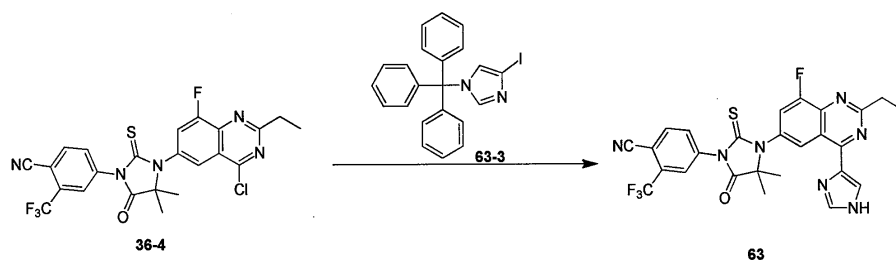


乾燥した単口フラスコに、化合物 63-1（1.00 g）、DMF（10 mL）およびトリエチルアミン（620 mg）を加えた。窒素保護下で化合物 63-2（1.44 g）を加え、20℃で16時間反応させた。反応液を氷水10 mLで希釈した後、濾過して濾過ケーキを収集した。メチル（tert-ブチル）エーテル3 mLで叩解して精製して、固体を収集して化合物 63-3を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 7.34–7.38（m, 9H）, 7.33（d, J=1.38 Hz, 1H）, 7.10–7.15（m, 6H）, 6.92（d, J=1.38 Hz, 1H）。

【0445】

2) 化合物 63 の合成

【化 534】



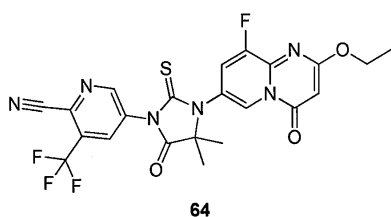
乾燥した反応フラスコに、化合物 63-3（167 mg）およびテトラヒドロフラン（

1. 2 mL) を加え、窒素保護下で急速にエチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (3 M、147 μ L) を加え、室温 15°C で 0.17 時間反応させ、反応系に塩化亜鉛のジエチルエーテル溶液 (1 M、766 μ L) を急速に加え、15°C で続けて 2 時間反応させた。その後、窒素保護下で反応系を化合物 36-4 (0.10 g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (22 mg) を入れた乾燥反応フラスコに移し、95°C まで昇温し、12 時間還流して反応させた。反応液を濃縮させ、得られた粗生成物を分取 TLC プレートおよび分取 HPLC 法により順次精製して化合物 63 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J=1.54 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.27, 1.87 Hz, 1H), 7.69 (t, J=1.43 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.59, 2.09 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.24 (q, J=7.57 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.51 (t, J=7.61 Hz, 3H)。

【0446】

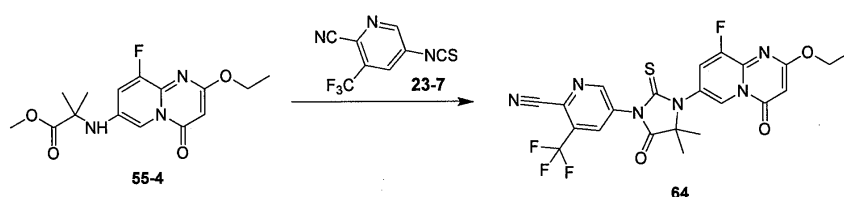
【実施例 63】 化合物 64 の合成

【化 535】



1) 化合物 64 の合成

【化 536】



乾燥した単口フラスコに、化合物 55-4 (5 mg)、化合物 23-7 (7 mg)、DMF (0.1 mL) およびトルエン (0.5 mL) を加え、窒素保護下で 90°C まで加熱して 48 時間攪拌し、反応液を濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC 法により精製して化合物 64 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.48 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 521 (M+1)。

【0447】

【実施例 64】 化合物 65 の合成

10

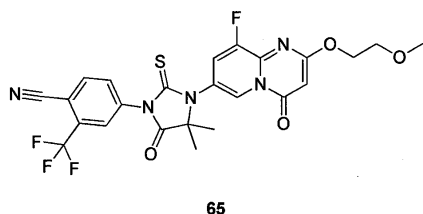
20

30

40

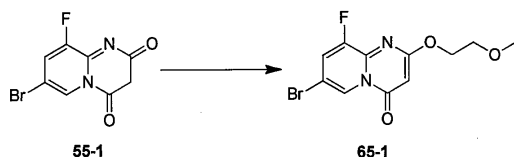
50

【化 5 3 7】



1) 化合物 65-1 の合成

【化 5 3 8】

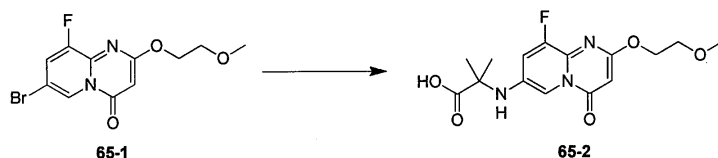


乾燥した単口フラスコに、化合物 55-1 (500 mg)、炭酸カリウム (533 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (606 mg) および NMP (5 mL) を加え、窒素保護下で 70℃ まで加熱して 72 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 100 mL を加えた後、さらに酢酸エチル 100 mL を加えて分液し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製してメチル (tert-ブチル) エーテル 10 mL で叩解し、濾過して化合物 65-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 4.0, 5.3 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 4.0, 5.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 1.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 317 (M+1)。

【0448】

2) 化合物 65-2 の合成

【化 5 3 9】



乾燥したマイクロ波管に、化合物 65-1 (230 mg)、2-アミノイソ酪酸 (224 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (20 mg)、炭酸カリウム (200 mg)、DMF (2 mL) および水 (0.4 mL) を加え、その後塩化第一銅 (14 mg) を加え、窒素で 5 分間パージした後、マイクロ波管を密閉し、マイクロ波 90℃ で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 65-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 340 (M+1)。

【0449】

3) 化合物 65-3 の合成

10

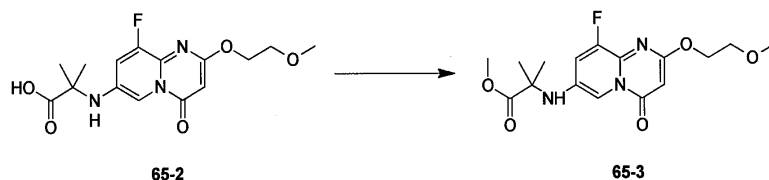
20

30

40

50

【化 5 4 0】

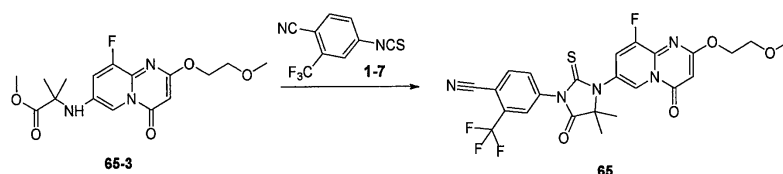


乾燥した単口フラスコに、化合物 65-2 (320 mg)、ジクロロメタン (6 mL) およびメタノール (1 mL) を加え、その後 $\text{TMSCl} \cdot \text{HN}_2$ (2 M、1.89 mL) を加え、窒素保護下で 18 °C で 1 時間撹拌した。 $\text{TMSCl} \cdot \text{HN}_2$ (2 M、1.89 mL) を追加し、続けて 2 時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC により精製して化合物 65-3 を得た。LCMS (ESI) m/z : 354 ($M+1$)。

【0 4 5 0】

4) 化合物 65 の合成

【化 5 4 1】

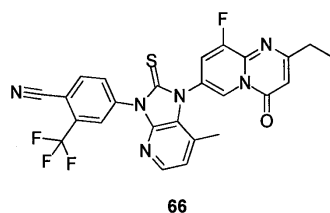


乾燥した単口フラスコに、化合物 65-3 (30 mg)、化合物 1-7 (39 mg)、DMF (0.1 mL) およびトルエン (0.5 mL) を加え、窒素保護下で 90 °C に保温して 48 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC 法により精製して化合物 65 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=2.1, 8.5$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.64 – 4.60 (m, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)。

【0 4 5 1】

【実施例 65】化合物 66 の合成

【化 5 4 2】



1) 化合物 66-1 の合成

10

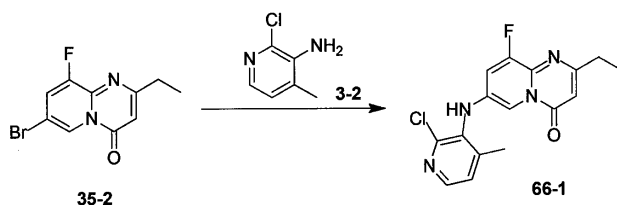
20

30

40

50

【化 5 4 3】

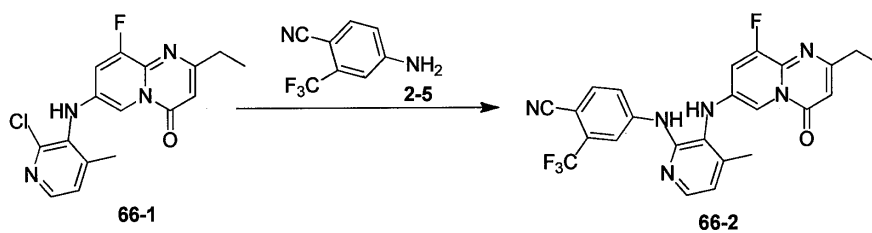


反応フラスコに、化合物 35-2 (500 mg)、化合物 3-2 (789 mg)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(107 mg)、炭酸セシウム(1.50 g)およびトルエン(5 mL)を加え、窒素保護下でビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(106 mg)を加え、90℃で16時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより分離して化合物 66-1を得た。LCMS(ESI) m/z: 333 (M+1)。

【0 4 5 2】

2) 化合物 66-2 の合成

【化 5 4 4】

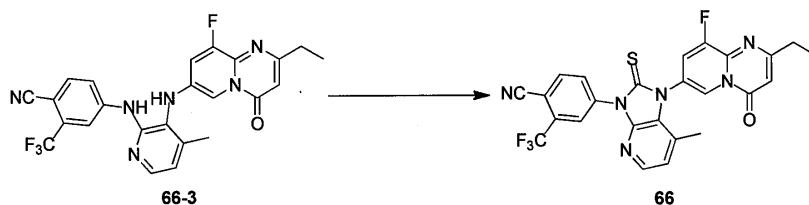


マイクロ波管に、化合物 66-1 (200 mg)、化合物 2-5 (123 mg)、炭酸セシウム(392 mg)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(35 mg)およびトルエン(2 mL)を加え、窒素保護下でビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(34.56 mg)を加え、130℃で2時間マイクロ波反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得、粗生成物を分取HPLCにより精製して化合物 66-2を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.21 - 8.26 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=7.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J=5.29 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 2.74 (q, J=7.64 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22-1.24 (t, J=7.61 Hz, 3H)。

【0 4 5 3】

3) 化合物 66 の合成

【化 5 4 5】



10

20

30

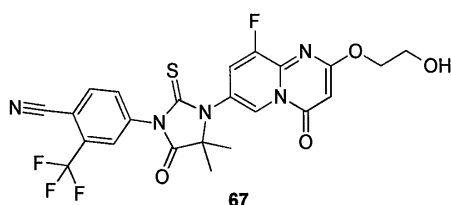
40

50

0℃で、反応フラスコに、化合物66-3 (40mg) およびテトラヒドロフラン (0.4mL) を加え、均一に攪拌した後NaH (11mg、純度60%) を加え、0.5時間反応させた後、チオホスゲン (19mg) を加え、25℃で攪拌して15.5時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮させて粗生成物を得、粗生成物を分取TLCプレートおよび分取HPLCにより順次精製して化合物66を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.07Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.98Hz, 1H), 8.07 – 8.12 (m, 1H), 7.63 (dd, J=8.49, 2.32Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.29Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.85 (q, J=7.50Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.50Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1)。
【0454】

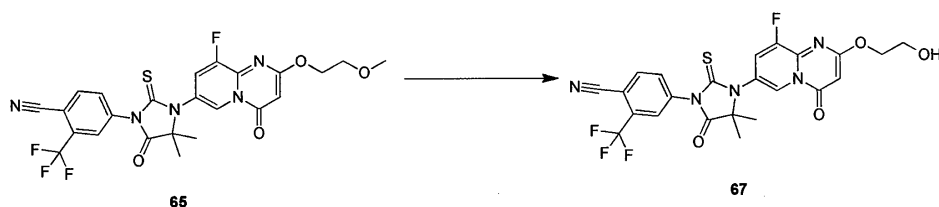
【実施例66】化合物67の合成

【化546】



1) 化合物67の合成

【化547】



乾燥した反応フラスコに、化合物65 (40mg) およびジクロロメタン (0.5mL) を加え、窒素保護下で0℃で三臭化ホウ素 (73mg) を加え、15℃まで昇温して2時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (15mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10mL×3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させ、得られた残渣を分取HPLCにより精製して化合物67を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.99 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.83 (br d, J=8.16Hz, 1H), 7.51 (br d, J=7.72Hz, 1H), 5.96 (d, J=3.09Hz, 1H), 4.59 (br d, J=4.41Hz, 2H), 4.01 (br s, 2H), 2.53 (br s, 1H), 1.69 (d, J=2.87Hz, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 536 (M+1)。
【0455】

【実施例67】化合物68の合成

10

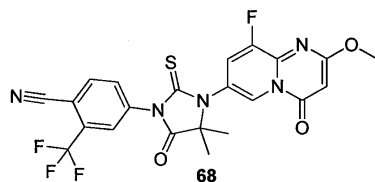
20

30

40

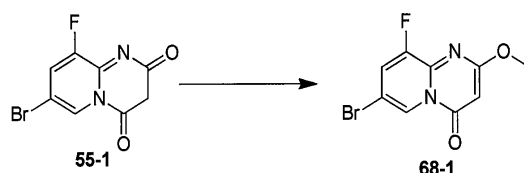
50

【化 5 4 8】



1) 化合物 68-1 の合成

【化 5 4 9】

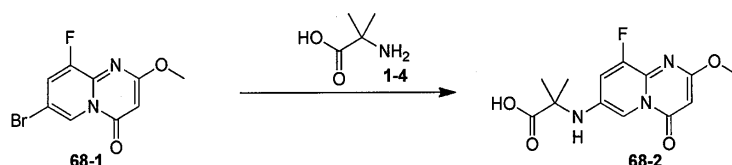


乾燥した単口フラスコに、化合物 55-1 (1.00 g)、N-メチルピロリドン (10 mL) および炭酸カリウム (1.07 g) を加え、窒素保護下でヨードメタン (1.24 g) を加え、40℃で16時間反応させた。反応液を水200 mLで希釈し、酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して乾固させて化合物 68-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.01 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.84, 2.07 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.04 (s, 3H)。

【0 4 5 6】

2) 化合物 68-2 の合成

【化 5 5 0】



マイクロ波管に、化合物 68-1 (600 mg)、化合物 1-4 (340 mg)、DMF (12 mL)、水 (2.4 mL)、炭酸カリウム (607 mg) および2-アセチルシクロヘキサノン (31 mg) を加え、窒素でパージした後、塩化第一銅 (22 mg) を加え、マイクロ波110℃で3時間反応させた。反応液を直接濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 68-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.98 (br s, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.58 - 1.62 (m, 1H)。

【0 4 5 7】

3) 化合物 68-3 の合成

10

20

30

40

50

【化 5 5 1】

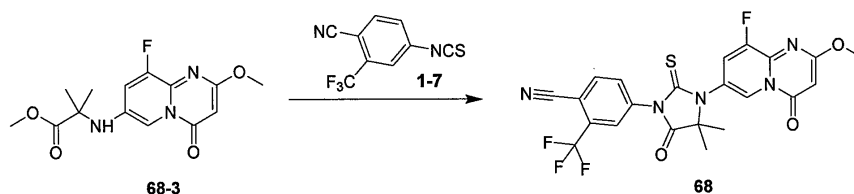


乾燥した単口フラスコに、化合物 68-2 (530 mg)、ジクロロメタン (10 mL)、メタノール (1.7 mL) を加え、窒素保護下でトリメチルシリルジアゾメタンの *n*-ヘキサン溶液 (2 M、3.59 mL) を加え、15℃で16時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法により精製して化合物 68-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.16, 2.51 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

【0 4 5 8】

4) 化合物 68 の合成

【化 5 5 2】

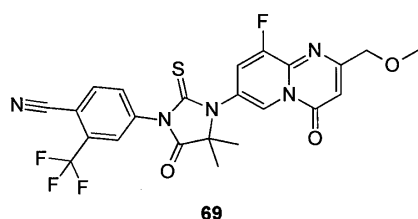


乾燥した反応フラスコに、化合物 68-3 (120 mg)、トルエン (2.5 mL) および DMF (0.5 mL) を加え、窒素保護下で化合物 1-7 (177 mg) を加え、90℃で16時間反応させた。反応液を分取 HPLC により精製して化合物 68 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.48 (br d, J = 8.16 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 506 (M+1)。

【0 4 5 9】

【実施例 68】化合物 69 の合成

【化 5 5 3】



1) 化合物 69-2 の合成

10

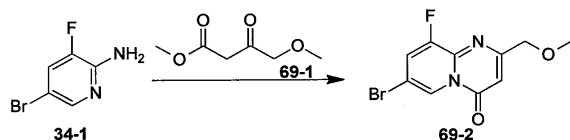
20

30

40

50

【化 5 5 4】

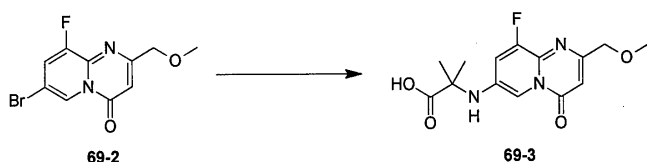


乾燥した単口フラスコに、化合物 34-1 (3.00 g) およびポリリン酸 (20 mL) を加え、次に化合物 69-1 (4.59 g、31.41 mmol) を加え、窒素保護下で 110℃ まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液に水 200 mL を加え、次に酢酸エチル 200 mL を加え、濾過して不溶物を除去し、濾液を静置して分層し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 69-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.01 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.56 – 3.53 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 287 (M+1)。

【0 4 6 0】

2) 化合物 69-3 の合成

【化 5 5 5】

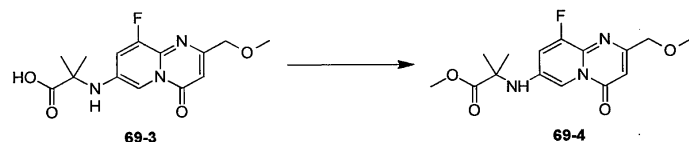


乾燥した単口フラスコに、化合物 69-2 (200 mg)、2-アミノイソ酪酸 (216 mg)、炭酸カリウム (193 mg)、DMF (4 mL)、水 (1 mL) および 2-アセチルシクロヘキサノン (19 mg) を加え、次に塩化第一銅 (14 mg) を加え、窒素で 5 分間パージして密閉し、マイクロ波 90℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 69-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 310 (M+1)。

【0 4 6 1】

3) 化合物 69-4 の合成

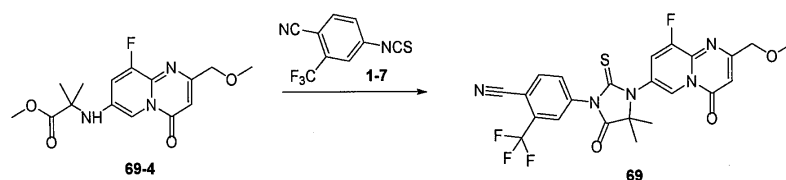
【化 5 5 6】



乾燥した単口フラスコに、化合物 69-3 (150 mg)、ジクロロメタン (3 mL) およびメタノール (0.45 mL) を加え、次に TMSCHN₂ の n-ヘキサン溶液 (2 M、1.94 mL) を加え、窒素保護下で 18℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して溶媒除去で乾固させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 69-4 を得た。LCMS (ESI) m/z: 324 (M+1)。

【0 4 6 2】

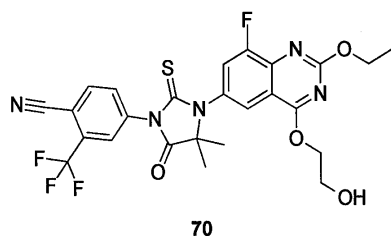
4) 化合物 69 の合成 【化 557】



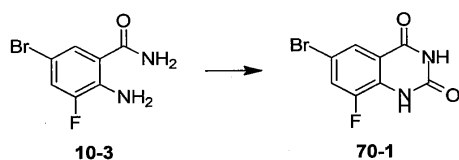
乾燥した単口フラスコに、化合物 69-4 (130 mg)、DMF (0.2 mL) およびトルエン (1.5 mL) を加え、次に化合物 1-7 (276 mg) を加え、窒素保護下で 90℃ まで加熱して 16 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して乾固させ、得られた粗生成物を分取 HPLC により精製して化合物 69 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J=1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=2.2, 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1)。

【0463】

【実施例 69】 化合物 70 の合成 【化 558】



1) 化合物 70-1 の合成 【化 559】



化合物 10-3 (1.00 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.04 g) を加え、得られた混合物を 70℃ で 16 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥して化合物 70-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (br s, 2H), 7.91 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)。

【0464】

2) 化合物 70-2 の合成

10

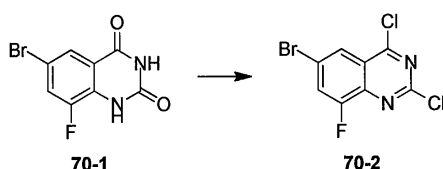
20

30

40

50

【化 5 6 0】

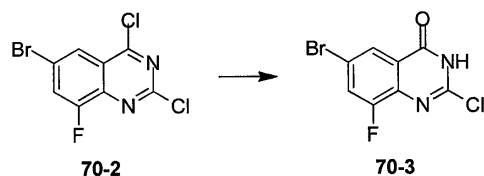


化合物 70-1 (9.60 g) のオキシ塩化リン (50 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.18 g) を滴下し、110℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、加熱のジクロロメタン (200 mL) で希釈した後、徐々に氷水 (150 mL) に注いだ。分液して水層をジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) および飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 70-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.9, 8.7 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 297 (M+1)。

【0 4 6 5】

3) 化合物 70-3 の合成

【化 5 6 1】

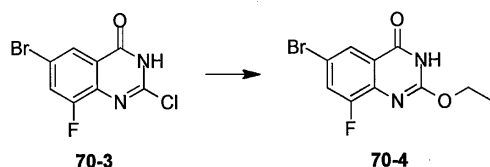


化合物 70-2 (4.00 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、40 mL) を加え、10℃で3時間攪拌して続けた。反応液を 1 N 塩酸水溶液 (pH 約 7) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮させて化合物 70-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 279 (M+1)。

【0 4 6 6】

4) 化合物 70-4 の合成

【化 5 6 2】



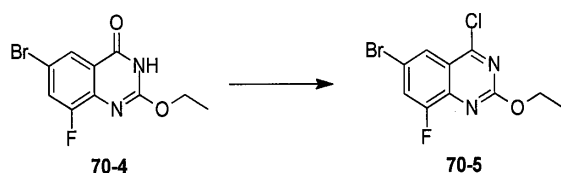
マイクロ波管に、化合物 70-3 (900 mg) およびエタノール (12 mL) の混合溶液に、ナトリウムエトキシド (660 mg) を加え、110℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を、水 (30 mL) に溶解し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、その後水相をジクロロメタン/メタノール (v/v = 10/1, 30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮させて化合物 70-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.69 (dd, J=2.0, 10.

3 Hz, 1 H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0467】

5) 化合物 70-5 の合成

【化563】



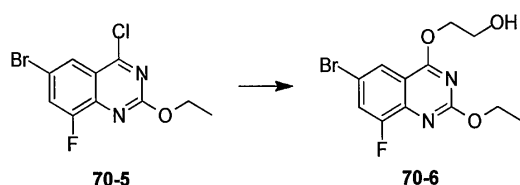
10

化合物 70-4 (1.10 g) のオキシ塩化リン (8 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (742 mg) を滴下し、110°C で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン (150 mL) で希釈し、氷水に注ぎ、分液した後、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) および飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させて化合物 70-5 を得た。LCMS (ESI) m/z: 307 (M+3)。

【0468】

6) 化合物 70-6 の合成

【化564】



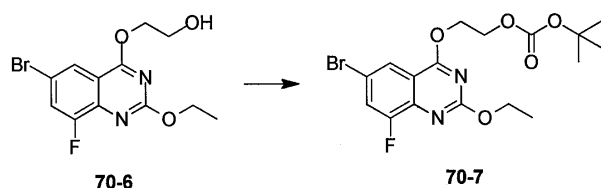
20

化合物 70-5 (1.20 g) およびエタングリコール (360 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (190 mg、純度 60%) を加え、10°C で 24 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮させて化合物 70-6 を得た。LCMS (ESI) m/z: 333 (M+3)。

【0469】

7) 化合物 70-7 の合成

【化565】



30

40

化合物 70-6 (1.30 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.03 g) とジクロロメタン (20 mL) との混合溶液に、トリエチルアミン (1.19 g) および 4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (48 mg) を加え、15°C で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 70-7 を

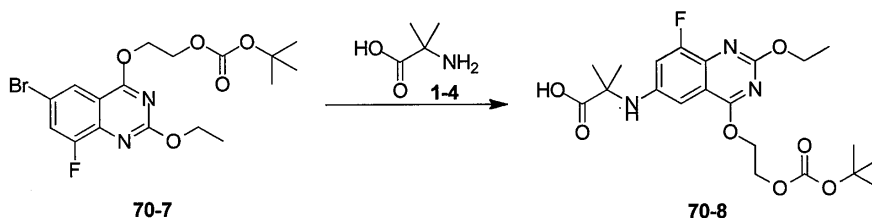
50

得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=2.1, 9.7\text{ Hz}$, 1H), 4.73 – 4.69 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)。

【0470】

8) 化合物70-8の合成

【化566】

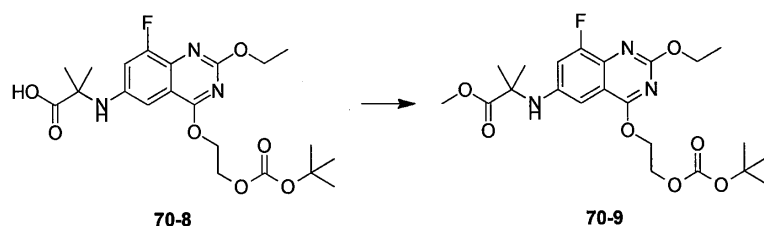


マイクロ波管に、化合物70-7 (600 mg)、化合物1-4 (215 mg)、炭酸カリウム (480 mg)、塩化第一銅 (28 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (39 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) および水 (0.3 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、120℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に1 N塩酸 (pH 6~7) を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチル (1/3、20 mL×3) で抽出して分液した。有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物70-8を得た。LCMS (ESI) m/z : 454 ($M+1$)。

【0471】

9) 化合物70-9の合成

【化567】



化合物70-8 (650 mg)、ジクロロメタン (10 mL) およびメタノール (1 mL) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキサン溶液 (2 M、1.1 mL) を加え、10℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物70-9を得た。LCMS (ESI) m/z : 468 ($M+3$)。

【0472】

10) 化合物70-10の合成

10

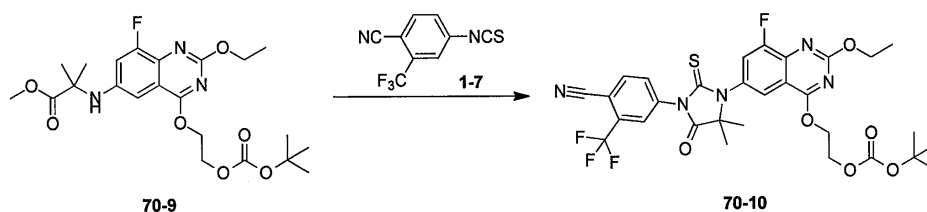
20

30

40

50

【化 5 6 8】

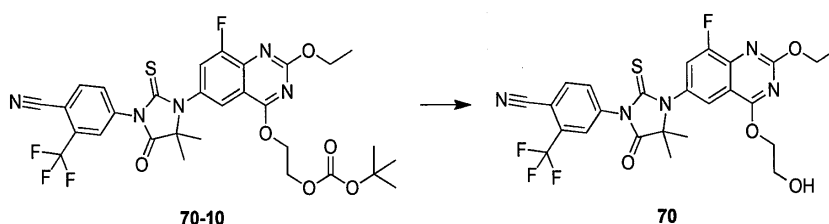


化合物 70-9 (100 mg)、化合物 1-7 (196 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を 120℃ まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液にメタノール (2 mL) を加えて 30 分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 70-10 を得た。
LCMS (ESI) m/z : 664 (M+1)。

【0 4 7 3】

11) 化合物 70 の合成

【化 5 6 9】

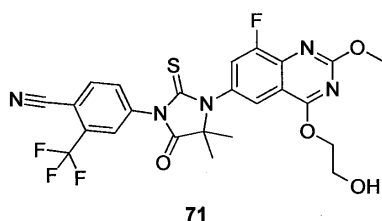


化合物 70-10 (180 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、10℃ で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートおよび分取 HPLC により順次分離し精製して化合物 70 を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=2.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.54 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.01 (br d, $J=3.3$ Hz, 2H), 2.17 (br s, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 564 (M+1)。

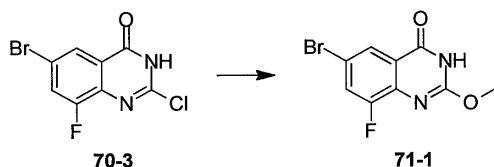
【0 4 7 4】

【実施例 70】 化合物 71 の合成

【化 5 7 0】



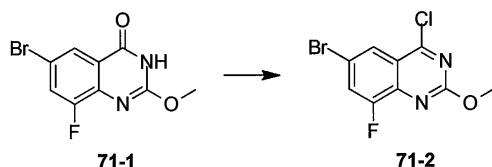
1) 化合物 71-1 の合成
【化 5 7 1】



マイクロ波管において、化合物 70-3 (900 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (520 mg) を加え、100℃で1.5時間マイクロ波反応させた。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に、テトラヒドロフラン (100 mL) を加え、20分間攪拌した後濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 71-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

【0 4 7 5】

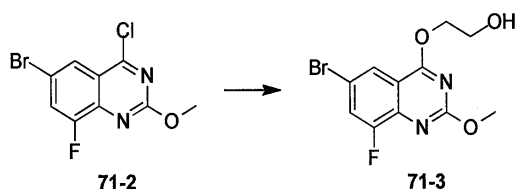
2) 化合物 71-2 の合成
【化 5 7 2】



化合物 71-1 (870 mg) のオキシ塩化リン (6 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (618 mg) を滴下し、110℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、氷水に注ぎ、分液した後、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) および飽和食塩水 (15 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 71-2 を得た。LCMS (ESI) m/z: 293 (M+3)。

【0 4 7 6】

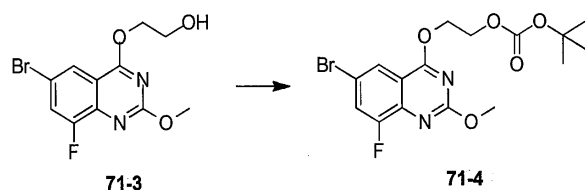
3) 化合物 71-3 の合成
【化 5 7 3】



化合物 71-2 (1.00 g) およびエタジオール (320 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (165 mg、純度 60%) を加え、10℃で4時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 71-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 319 (M+3)。

【0 4 7 7】

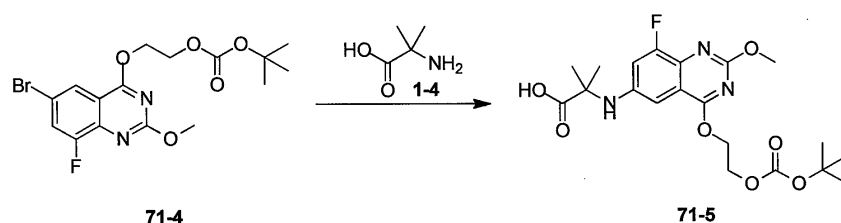
4) 化合物 71-4 の合成
【化 574】



化合物 71-3 (1.10 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (908 mg) とジクロロメタン (20 mL) との混合溶液に、トリエチルアミン (1.05 g) および 4-ジ(メチルアミノ)ピリジン (43 mg) を加え、15℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 71-4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.51 (dd, J=2.0, 9.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

【0478】

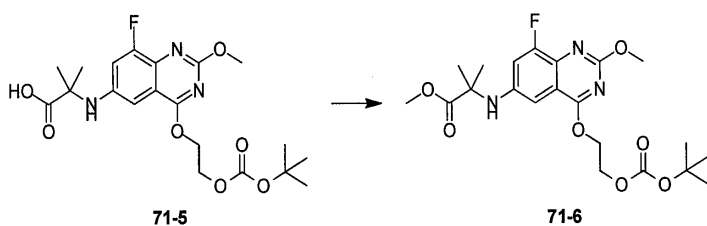
5) 化合物 71-5 の合成
【化 575】



マイクロ波管に、化合物 71-4 (500 mg)、化合物 1-4 (185 mg)、炭酸カリウム (414 mg)、塩化第一銅 (24 mg)、2-アセチルシクロヘキサノン (34 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) および水 (0.2 mL) を加えた。マイクロ波管を密閉し、120℃で1時間マイクロ波反応させた。反応液を濾過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣に1N塩酸 (pH 6~7) を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチル (1/3、20 mL×3) で抽出して分液した。有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて化合物 71-5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 440 (M+1)。

【0479】

6) 化合物 71-6 の合成
【化 576】



10

20

30

40

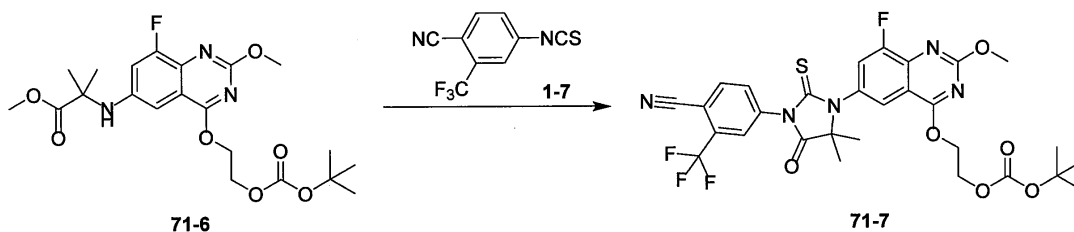
50

化合物 71-5 (470 mg) のジクロロメタン (5 mL) およびメタノール (1 mL) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンの n-ヘキサン溶液 (2 M、1.1 mL) を加え、10℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 71-6 を得た。LCMS (ESI) m/z: 454 (M+1)。

【0480】

7) 化合物 71-7 の合成

【化577】



10

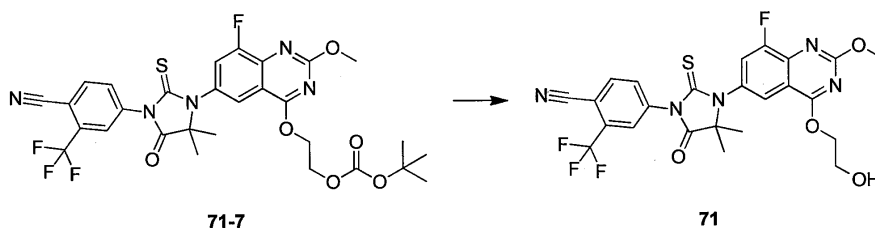
化合物 71-6 (100 mg)、化合物 1-7 (202 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を 120℃まで加熱して 16 時間撹拌した。反応液にメタノール (2 mL) を加えて 30 分間撹拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 71-7 を得た。LCMS (ESI) m/z: 650 (M+1)。

20

【0481】

8) 化合物 71 の合成

【化578】



30

化合物 71-7 (100 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、10℃で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートおよび分取 HPLC により順次精製して化合物 71 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.35 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 2.21 (br t, J=5.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 550 (M+1)。

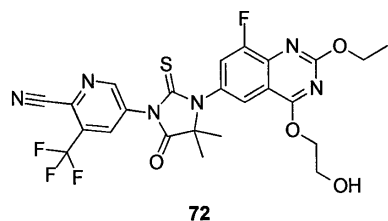
40

【0482】

【実施例 71】 化合物 72 の合成

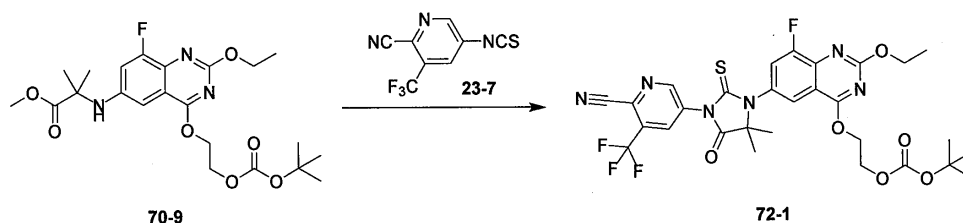
50

【化 5 7 9】



1) 化合物 72-1 の合成

【化 5 8 0】

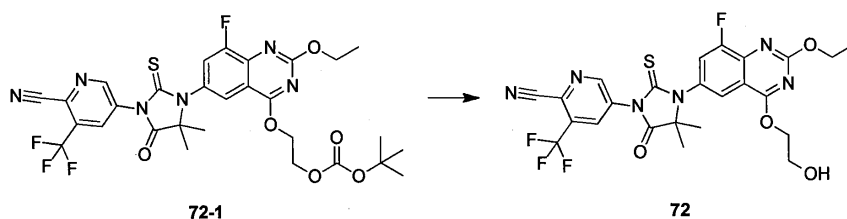


化合物 70-9 (60 mg)、化合物 23-7 (118 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を、120℃まで加熱して16時間攪拌した。反応液にメタノール (2 mL) を加えて30分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物 72-1 を得た。
LCMS (ESI) m/z : 665 (M+1)。

【化 5 8 1】

2) 化合物 72 の合成

【化 5 8 1】

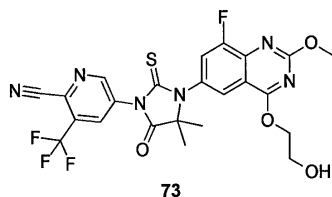


化合物 72-1 (45 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加え、得られた反応液を10℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約 8)、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取 HPLC により分離し精製して化合物 72 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=2.3, 10.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=3.8, 5.3$ Hz, 2H), 4.54 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 (br s, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 565 (M+1)。

【0484】

【実施例72】化合物73の合成

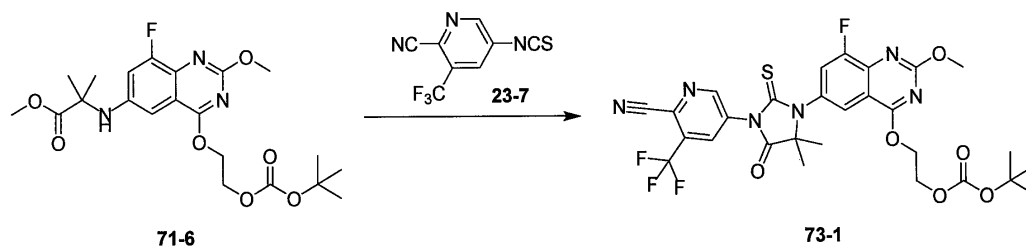
【化582】



10

1) 化合物73-1の合成

【化583】



20

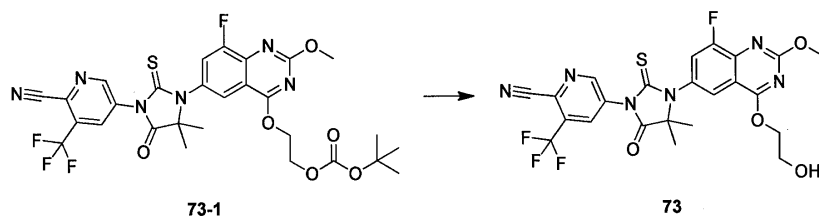
化合物71-6 (55 mg)、化合物23-7 (112 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) とトルエン (2 mL) との混合溶液を120℃まで加熱して16時間攪拌した。反応液に、メタノール (2 mL) を加えて30分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取クロマトプレートにより精製して化合物73-1を得た。

LCMS (ESI) m/z : 651 (M+1)。

【0485】

2) 化合物73の合成

【化584】



30

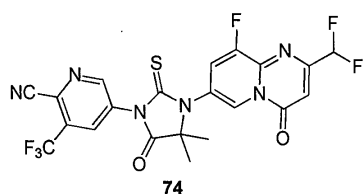
化合物73-1 (50 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加え、得られた反応液を10℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH 約8)、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させ、得られた残渣を分取HPLCにより分離し精製して化合物73を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=2.3, 10.0$ Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 2.21 (br s, 1H), 1.61 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 551 (M+1)。

【0486】

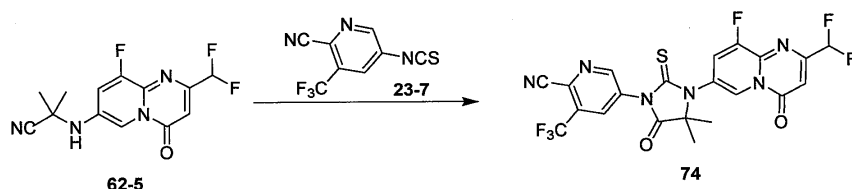
40

50

【実施例 7 3】 化合物 7 4 の合成
【化 5 8 5】



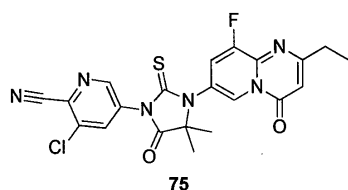
1) 化合物 7 4 の合成
【化 5 8 6】



乾燥した反応フラスコに、化合物 6 2 - 5 (1 0 0 m g)、化合物 2 3 - 7 (3 0 9 m g)、DMF (0 . 2 5 m L) およびトルエン (1 m L) を加え、窒素保護下で水素化ナトリウム (2 0 m g、純度 6 0 %) を加え、2 5 ° C で 0 . 5 時間反応させた。反応液を濃縮させ、得られた残渣を酸性分取 H P L C 法により精製した後、生成物を分離溶離液 (水 (0 . 0 5 % H C l) - アセトニトリル) に静置した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 に調整し、ジクロロメタン (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた濃縮物を、水 (2 0 m L) およびアセトニトリル (8 m L) に溶解した後、凍結乾燥して化合物 7 4 を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ p p m 9 . 0 9 (d, J = 2 . 1 3 H z, 1 H), 8 . 8 9 (s, 1 H), 8 . 3 5 (d, J = 2 . 0 1 H z, 1 H), 7 . 5 4 (d d, J = 8 . 3 4, 2 . 0 7 H z, 1 H), 6 . 9 1 (s, 1 H), 6 . 4 2 - 6 . 7 5 (m, 1 H), 1 . 7 4 (s, 6 H)。LCMS (ESI) m / z : 5 2 7 (M + 1)。

【0 4 8 7】

【実施例 7 4】 化合物 7 5 の合成
【化 5 8 7】



1) 化合物 7 5 - 2 の合成

10

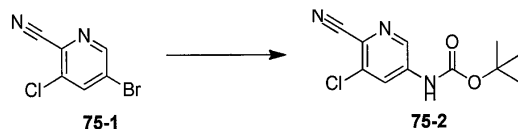
20

30

40

50

【化 5 8 8】

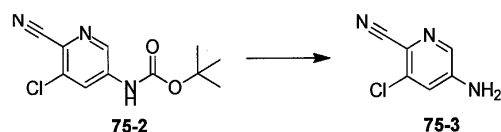


化合物 75-1 (2.00 g)、tert-ブチルカルバメート (1.08 g)、ナトリウム tert-ブトキシド (2.21 g) およびトルエン (40 mL) の混合溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (421 mg) および 4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (532 mg) を加え、窒素保護下で 100℃ で 3 時間攪拌した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 75-2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

【0 4 8 8】

2) 化合物 75-3 の合成

【化 5 8 9】

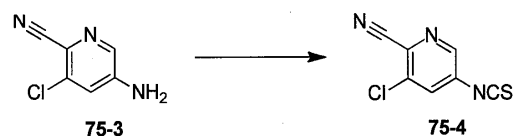


化合物 75-2 (1.70 g) とジクロロメタン (20 mL) との混合溶液に、トリフルオロ酢酸 (8 mL) を加え、得られた反応液を 10℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL × 3) で洗浄した。得られた有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製して化合物 75-3 を得た。LCMS (ESI) m/z: 154 (M+1)。

【0 4 8 9】

3) 化合物 75-4 の合成

【化 5 9 0】



10℃ で、チオホスゲン (900 mg) を水 (20 mL) に滴下し、その後化合物 75-3 (920 mg) をバッチで加え、10℃ で 1 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (30 mL × 2) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して乾固させて化合物 75-4 を得た。

【0 4 9 0】

4) 化合物 75 の合成

10

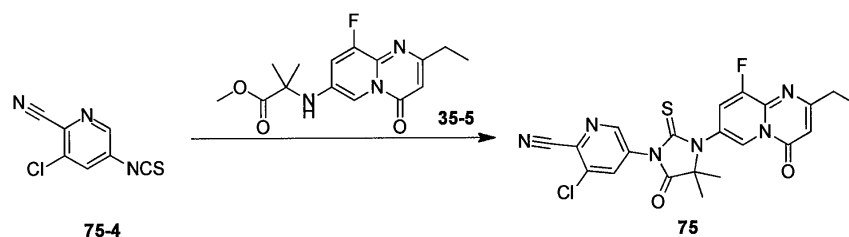
20

30

40

50

【化 5 9 1】



化合物 35-5 (300 mg)、化合物 75-4 (764 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) とトルエン (6 mL) との混合溶液を、120℃まで加熱して 16 時間攪拌した。反応液にメタノール (5 mL) を加えて 30 分間攪拌した後減圧下で濃縮させ、得られた残渣をシリカゲルカラムおよび分取 HPLC により順次精製して化合物 75 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.82 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 471 (M+1)。

【0491】

【実施例 75】アンドロゲン受容体 (AR) 核移行に対する被験化合物の拮抗効果

1. PathHunter NHR 細胞株を回復して増幅のために培養した。
2. 試験前に細胞を 384 ウェルプレートに接種し、37℃でインキュベートした。培養用血清を炭デキストランで濾過して、その中のホルモンレベルを低下させた。
3. 拮抗機能を検出する場合、化合物を、細胞に加え、60 分間インキュベートし、被験化合物の使用濃度は 10 μM から 3 倍の濃度勾配で希釈し、それぞれ 10000、3333.3、1111.1、370.4、123.5、41.2、13.7、4.67 nM であり、続いて作動薬 6α-Fluorotestosterone 0.06 μM (濃度: EC80、すなわち 80% 作動薬化合物濃度) を加えて 37℃または室温で 3-16 時間インキュベートした。

【0492】

4. 信号検出: 12.5 μL または 15 μL (50%、v/v) PathHunter 検出混合溶液 (キット: DiscoverX 製品カタログ番号: 93-0001 シリーズ) を加え、室温で 1 時間インキュベートした。PerkinElmer EnvisionTM 機器で化学発光信号を読み取った。

【0493】

5. データ分析: 化合物活性は、CBIS データ分析ソフトウェア (ChemInnovation, CA) で分析し、拮抗薬の阻害率の計算式は次のとおりであり、IC50 阻害率 (%) = 100% × (1 - (被験化合物平均 RLU 値 - ブランク対照群平均 RLU 値) / (EC80 対照平均 RLU 値 - ブランク対照群平均 RLU 値))。

アンドロゲン受容体 (AR) の核移行に対する化合物の拮抗効果の試験結果は、下記の表 1 に示す通りである。

【0494】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 : アンドロゲン受容体の核移行に対する化合物の拮抗効果の試験結果

化合物番号	I C 5 0	化合物番号	I C 5 0
1	> 1 0 μM	3 9	5. 9 5 μM
2	> 1 0 μM	4 0	2. 1 5 μM
3	1. 4 0 μM	4 1	2. 7 5 μM
4	2. 1 9 μM	4 2	2. 2 0 μM
5	3. 6 5 μM	4 3	3. 5 0 μM
6	3. 0 7 μM	4 4	3. 7 6 μM
7	4. 2 6 μM	4 5	2. 6 4 μM
8	4. 2 7 μM	4 6	3. 0 8 μM
9	5. 3 5 μM	4 7	2. 5 7 μM
1 0	1. 7 1 μM	4 8	3. 6 7 μM
1 1	1. 1 4 μM	4 9	1. 4 3 μM
1 2	3. 2 6 μM	5 0	3. 4 5 μM
1 3	6. 0 2 μM	5 1	0. 6 4 μM
1 4	4. 9 0 μM	5 2	1. 2 3 μM
1 5	1. 1 2 μM	5 3	2. 1 1 μM
1 6	3. 9 1 μM	5 4	2. 5 0 μM
1 7	0. 6 5 μM	5 5	1. 4 0 μM
1 8	2. 8 4 μM	5 6	2. 8 6 μM
1 9	1. 8 6 μM	5 7	5. 4 7 μM
2 0	1. 5 6 μM	5 8	0. 9 5 μM
2 1	1. 8 9 μM	5 9	8. 9 2 μM
2 2	2. 3 6 μM	6 0	1. 8 3 μM
2 3	1. 1 5 μM	6 1	1. 4 5 μM
2 4	3. 1 0 μM	6 2	1. 6 9 μM
2 5	1. 2 2 μM	6 3	1. 3 4 μM
2 6	1. 7 1 μM	6 4	2. 8 1 μM
2 7	2. 2 1 μM	6 5	2. 0 9 μM
2 8	8. 8 8 μM	6 6	7. 1 2 μM
2 9	0. 8 3 μM	6 7	2. 3 0 μM
3 0	2. 5 4 μM	6 8	1. 9 1 μM
3 1	3. 8 0 μM	6 9	4. 0 0 μM
3 2	6. 7 6 μM	7 0	4. 2 7 μM
3 3	9. 5 8 μM	7 1	2. 7 6 μM
3 4	3. 2 3 μM	7 2	2. 4 1 μM
3 5	2. 3 1 μM	7 3	2. 1 3 μM
3 6	5. 6 5 μM	7 4	2. 9 6 μM
3 7	4. 4 7 μM	7 5	0. 9 2 μM
3 8	3. 5 8 μM		

【0 4 9 5】

【実施例 7 6】化合物 1 0 の薬物動態学試験

1. 要約

雄の C D - 1 マウスを被験動物として、L C / M S / M S 法によりマウスへの化合物 1 0 の静脈内および胃内投与後の異なる時刻の血漿における薬物濃度を測定する。マウス体内における化合物 1 0 の薬物動態学的挙動を検討し、その薬物動態学的特徴を評価した。

【0 4 9 6】

2. 実験プロトコル

2. 1 試験薬品：化合物 1 0

10

20

30

40

50

2.2 試験動物：健康な成年の雄のCD-1マウス4匹、体重同様の原則に従って2匹／群で2群に分けられた。動物は、上海西普爾－必カイ実験動物有限公司（Shanghai Super-BK Laboratory Animal Co., Ltd.、動物生産ライセンス番号：SCXK（フー）2013-0016）から購入した。

【0497】

2.3 薬物調製

適量のサンプルを秤量し、適量のDMSO、PEG400および水を体積割合10：40：50で順次加えた。攪拌および超音波処理後、得られた混合物は、静脈内投与用の0.4mg/mLの清澄状態に達した。

【0498】

適量のサンプルを秤量し、0.5%CMC+0.2%Tween80の溶液に溶解した。攪拌および超音波処理後、得られた混合物は、胃内投与用の0.4mg/mLの均一な混濁状態に達した。

【0499】

2.4 投与

雄のCD-1マウス4匹は、2群に分けられ、一晩絶食させた後、第1の群は、投与体積2.5mL/kgで用量1mg/kgで静脈内投与を行い、第2の群は、投与体積5mL/kgで、用量2mg/kgで胃内投与を行った。

【0500】

3. 操作

雄のCD-1マウスに化合物10を静脈内投与した後、それぞれ0.0833、0.25、0.5、1、2、4、8、および24時間で30μL採血し、EDTA-K₂を2μL含む試験管に入れた。胃内投与群に化合物10を投与した後、それぞれ0.25、0.5、1、2、4、8、および24時間で30μL採血し、EDTA-K₂を2μL含む試験管に入れた。試験管を3000gで15分間遠心して血漿を分離し、-60℃で保存した。投与2時間後、動物は食べさせた。

【0501】

マウス静脈内および胃内投与後、LC/MS/MS法により血漿中の被検化合物の含有量を測定した。この方法の線形範囲は2.00~6000nmol/Lであり、血漿サンプルはアセトニトリル沈殿タンパク質で処理してから分析する。化合物10の薬物動態学試験結果を以下の表2に示す。

【0502】

【表2】

表2：化合物10の薬物動態学試験の結果

投与 状態	投与量	血漿濃度	ピークま での時間	半減期	見掛けの 分布体積	除去率	曲線面積 (0-t)	曲線面積 (0-inf)	生物学的 利用能
		C _{max} (nM)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	V _{dss} (L /kg)	Cl (mL/m in/kg)	AUC _{0-last} (nM·h)	AUC _{0-inf} (nM·h)	Bioavailability (%)
静脈内 投与	1mg/kg	-	-	4.88	0.384	0.912	32316	33486	-
胃内 投与	2mg/kg	2765	4.00	5.50	-	-	26261	27935	41.7

注：「-」は、該項目が検出する必要のないことを表す。

【0503】

【実施例77】化合物35および化合物58の薬物動態学試験

1. 要約

実施例76を参照して、化合物35および化合物58のマウス体内における薬物動態学的挙動を検討し、その薬物動態学的特徴を評価した。

10

20

30

40

50

2. 実験プロトコルは、実施例 7 6 を参照する。

3. 操作

化合物 3 5 および化合物 5 8 化合物を雄の CD-1 マウスに静脈内投与した後、それぞれ 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、8、24 および 48 時間で交差させて 30 μ L 採血し、EDTA-K₂ を 2 μ L 含む試験管に入れた。化合物 3 5 および化合物 5 8 を胃内投与群に投与した後、それぞれ、0.25、0.5、1、2、4、8、24 および 48 時間で交差させて 30 μ L 採血し、EDTA-K₂ を 2 μ L 含む試験管に入れた。試験管を 3000 g で 15 分間遠心して血漿を分離し、-60℃で保存した。投与 4 時間後、動物は食べさせた。

【0504】

LC/MS/MS 法によりマウスの静脈内および胃内投与した後、血漿における被検化合物の含有量を測定した。この方法の線形範囲は 2.00~6000 nmol/L であり、血漿サンプルは、アセトニトリル沈殿タンパク質で処理してから分析した。

化合物 3 5 および化合物 5 8 の薬物動態学試験の結果を以下の表 3 に示す。

【0505】

【表 3】

表 3：化合物 3 5 および化合物 5 8 の薬物動態学試験の結果

被検化合物	投与状態	投与量	血漿濃度	ピークまでの時間	半減期	見掛けの分布体積	除去率	曲線面積 (0-t)	曲線面積 (0-inf)	生物学的利用能
			Cmax (nM)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Vdss (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	AUC0-1ast (nM.h)	AUC0-inf (nM.h)	(%)
化合物 3 5	静脈内投与	1 mg/kg	-	-	4.5.1	0.667	0.189	58694	194448	--
	胃内投与	2 mg/kg	5775	6.00	ND	-	-	110377	ND	94
化合物 5 8	静脈内投与	1 mg/kg	-	-	36.6	0.248	0.0794	271453	447238	-
	胃内投与	2 mg/kg	12850	8.00	ND	-	-	369659	ND	68.1

注：「-」は、該項目が検出する必要のないことを表し、「ND」は、該データが検出できなかったことを表す。

【0506】

【実施例 7 8】化合物 2 7 および化合物 1 0 の組織分布試験

1. 要約

雄の CD-1 マウスを被験動物として、LC/MS/MS 法によりマウスへの化合物 2 7 および化合物 1 0 の胃内投与後の血漿および脳における薬物濃度を測定する。

【0507】

2. 実験プロトコル

2.1 試験薬品：化合物 2 7 および化合物 1 0

2.2 試験動物：健康な成年の雄の CD-1 マウス 6 匹、体重同様の原則に従って 3 匹/群で 2 群に分けられた。動物は、上海西普爾-必カイ実験動物有限公司 (Shanghai Super-BK Laboratory Animal Co., Ltd.)、動物生産ライセンス番号：SCXK (フー) 2013-0016 から購入した。

【0508】

2.3 薬物調製

適量のサンプルを秤量し、適量の DMSO、PEG 400 および水を体積割合 10:40:50 で順次加えた。攪拌および超音波処理後、得られた混合物は、0.4 mg/mL の清澄状態に達した。

【0509】

2.4 投与

雄のCD-1マウス6匹は、2群に分けられ、一晩絶食させた後、投与体積5mL/kgで、用量2mg/kgで胃内投与を行った。

【0510】

3. 操作

雄のCD-1マウスに化合物27および化合物10を胃内投与した後、2時間で心臓穿刺により100μL採血し、EDTA-K₂を2μL含む試験管に入れ、試験管を3000gで15分間遠心して血漿50μLを分離し、-60℃で保存した。一方、脳組織を収集し、洗浄した後、5倍の15mM PBS/MeOH (v:v、2:1)でホモジナイズし、-60℃で保存した。投与2時間後、動物は食べさせた。

10

【0511】

マウス胃内投与後、LC/MS/MS法により血漿および脳中の被検化合物の含有量を測定した。この方法の線形範囲は2.00~6000nmol/Lであり、血漿サンプルはアセトニトリル沈殿タンパク質で処理してから分析する。

組織分布パラメータの結果を以下の表4に示す。

【0512】

【表4】

表4：組織分布パラメータの結果

20

化合物	血漿濃度	脳内濃度	脳対血液比
	(nM)	(nmol/kg)	
化合物27	9250±2112	85.2±21.9	0.00917±0.0004
化合物10	5000±3156	67.38±44.5	0.0133±0.0006

【0513】

【実施例79】化合物35および化合物58の組織分布試験

1. 要約

30

雄のCD-1マウスを被験動物として、LC/MS/MS法によりマウスへの化合物35および化合物58の胃内投与後の血漿および脳における薬物濃度をそれぞれ測定する。

【0514】

2. 実験プロトコル

2.1 試験薬品：化合物35および化合物58

2.2 試験動物：健康な成年の雄のCD-1マウス2匹、上海西普爾-必カイ実験動物有限公司から購入した。

【0515】

2.3 薬物調製

適量のサンプルを秤量し、0.5%CMC/0.2%Tween水溶液を用い、攪拌および超音波処理後、0.4mg/mLの混濁状態に達した。

40

【0516】

2.4 投与

雄のCD-1マウス2匹は、一晩絶食させた後、投与体積5mL/kgで、用量2mg/kgで胃内投与を行った。

【0517】

3. 操作

雄のCD-1マウスに化合物35および化合物57を胃内投与した後、4時間で心臓穿刺により100μL採血し、EDTA-K₂を2μL含む試験管に入れ、試験管を3000gで15分間遠心して血漿30μLを分離し、-60℃で保存した。一方、脳組織を収

50

集し、洗浄した後、9 倍の 15 mM PBS / MeOH (v : v、2 : 1) でホモジナイズし、-60℃で保存した。投与 4 時間後、動物は食べさせた。

【0518】

マウス胃内投与後、LC / MS / MS 法により血漿および脳中の被検化合物の含有量を測定した。この方法の線形範囲は 2.00 ~ 6000 nmol / L であり、血漿サンプルはアセトニトリル沈殿タンパク質で処理してから分析する。

【0519】

組織分布試験の結果を以下の表 5 に示す。

【0520】

【表 5】

10

表 5 : 組織分布試験の結果

化合物	血漿濃度	脳内濃度	脳対血液比
	(nM)	(nmol / kg)	
化合物 35	4125	281	0.0742
化合物 58	8260	265	0.0322

【0521】

20

【実施例 80】 ヒト前立腺癌 LNCaP-FGC 細胞の皮下異種移植腫瘍モデルに対する化合物 27 および化合物 10 のインビボで薬力学研究

1. 実験デザイン

30

40

50

【表 6】

表 6：被験化合物の製造方法

化合物	製造方法	濃度 (mg / mL)	保存条件
V e h i c l e	5% DMSO + 40% PEG 400 + 10% S o l u t o l + 45% H ₂ O	—	4℃
化合物 27 50 mg / kg	9.15 mg の化合物 27 を秤量して茶色ボトルに入れ、90 μL の DMSO を加えてボルテックスでよく混合した後、さらに 0.72 mL の PEG 400 および 180 μL の S o l u t o l を加え、ボルテックスでよく混合し、最後に 0.81 mL の H ₂ O を加え、ボルテックスでよく混合して 5 mg / mL の化合物 27 を得た。	5	4℃
化合物 10 50 mg / kg	9.05 mg 化合物 10 を秤量し、茶色ボトルに入れ、90 μL の DMSO を加えてボルテックスでよく混合した後、さらに 0.72 mL の PEG 400 および 180 μL の S o l u t o l を加えてボルテックスでよく混合し、最後に 0.81 mL の H ₂ O を加えてボルテックスでよく混合して 5 mg / mL の化合物 10 を得た。	5	4℃
化合物 35 10 mg / kg	12.64 mg 化合物 35 を秤量し、0.63 mL の DMSO を加えて溶解までボルテックスし、5.04 mL の PEG 400、1.26 mL の S o l u t o l および 5.67 mL の H ₂ O を加えて均一な溶液までボルテックスした。	1	4℃
化合物 35 20 mg / kg	25.27 mg 化合物 35 を秤量し、0.63 mL の DMSO を加えて、溶解までボルテックスし、5.04 mL の PEG 400、1.26 mL の S o l u t o l および 5.67 mL の H ₂ O を加えて均一な溶液までボルテックスした。	2	4℃
化合物 58 10 mg / kg	12.6 mg 化合物 58 を秤量し、0.63 mL の DMSO を加えて溶解までボルテックスし、5.04 mL の PEG 400、1.26 mL の S o l u t o l および 5.67 mL の H ₂ O を加えて均一な溶液までボルテックスした。	1	4℃
化合物 58 20 mg / kg	25.2 mg 化合物 58 を秤量し、0.63 mL の DMSO を加えて溶解までボルテックスし、5.04 mL の PEG 400、1.26 mL の S o l u t o l および 5.67 mL の H ₂ O を加えて均一な溶液までボルテックスした。	2	4℃

注：動物に投与する前に薬物を軽く均一に混合する必要がある。

【0522】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7：インビボで薬効実験動物の群分けおよび投与スキーム

群 分 け	動物数	化合物治療	用量 (m g / k g)	投与体積パ ラメータ (μ L / g)	投与経路	投与頻度
1	6	V e h i c l e	—	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
2	6	化合物 2 7	5 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
3	6	化合物 1 0	5 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
4	6	化合物 3 5	1 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
5	6	化合物 3 5	2 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
6	6	化合物 5 8	1 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間
7	6	化合物 5 8	2 0	1 0	P O	Q D $\times$ 2 1 日間

【 0 5 2 3 】

2. 実験材料

2. 1 実験動物

種属：マウス

品系：C B - 1 7 S C I D マウス

週齢と体重：6 ~ 8 週齢、体重 1 8 ~ 2 2 g

性別：雄

サプライヤー：北京維通利華実験動物技術有限公司

動物合格証番号：1 1 4 0 0 7 0 0 1 8 4 2 2 7

3. 実験方法とステップ（手順）

3. 1 細胞培養

ヒト前立腺癌 L N C a P - F G C 細胞（A T C C、マナッサス、バージニア州）は、1 0 % ウシ胎児血清を加えた R P M I 1 6 4 0 培地、3 7 °C で 5 % C O ₂ の培養条件下で i n v i t r o 単層で培養した。トリプシン - E D T A での日常的な消化処理継代を週に 2 回行った。細胞飽和度が 8 0 % ~ 9 0 % である場合、細胞を収集し、計数し、接種した。

【 0 5 2 4 】

3. 2 腫瘍細胞接種

0. 2 m L ($1 0 \times 1 0^6$) の L N C a P - F G C 細胞 ($1 0 \times 1 0^6$ + M a t r i g e l、1 : 1) を各 C B - 1 7 S C I D マウスの右背中に皮下接種した。平均腫瘍体積は 1 0 0 ~ 1 5 0 m m ³ に達したところで群分けて投与し始めた。

【 0 5 2 5 】

3. 3 腫瘍測定

腫瘍直径は、ノギスで週に 2 回測定した。腫瘍体積の計算式は、 $V = 0. 5 a \times b^2$ であり、a と b はそれぞれ腫瘍の長径と短径を表す。化合物の抗腫瘍効果は T G I (%) または相対腫瘍増殖率 T / C (%) で評価した。T G I (%) = [(1 - (ある処理群の投与終了時の平均腫瘍体積 - 該処理群の投与開始時の平均腫瘍体積)) / (V e h i c l e 対照群の治療終了時の平均腫瘍体積 - V e h i c l e 対照群の治療開始時の平均腫瘍体積)] $\times$ 1 0 0 %。相対腫瘍増殖率 T / C (%) の計算式は、 $T / C \% = T R T V / C R T V \times 1 0 0 \%$ である（式中、T R T V は治療群 R T V を表し、C R T V は陰性対照群 R T V を表す）。相対腫瘍体積 (r e l a t i v e t u m o r v o l u m e : R T V) は、腫瘍測定結果に基づいて計算され、計算式は、 $R T V = V_t / V_0$ であり、ここで、V ₀ は群分けて投与時（すなわち d ₀）に測定された平均腫瘍体積であり、V _t はある 1 回の測定時の平均腫瘍体積であり、T R T V と C R T V は同じ日に得られたデータである。

【0526】

3.4 統計分析

統計分析には、各群の各時点の腫瘍体積の平均および標準誤差（SEM）が含まれる。治療群は、試験終了時の投与後21日目に最高の治療効果を示したため、このデータに基づいて統計分析して群間差異を評価した。2群の間の比較はT-testで分析し、3群または複数群の間の比較はone-way ANOVAで分析した。F値に有意差があった場合、Games-Howell法で分析し、F値に有意差がなかった場合、Dunn-Sidak（2-sided）法で分析した。SPSS 17.0ですべてのデータ分析を行った。p<0.05は有意差があるとみなされた。

【0527】

4. 実験結果

投与21日間後、被験化合物10は、50mg/kg群が溶媒対照群に比べると有意な抗腫瘍効果（T/C=23.8%、TGI=83.0%、 $p \leq 0.001$ ）を示し、被験化合物27は、50mg/kg群が溶媒対照群に比べると、有意な抗腫瘍効果（T/C=53.1%、TGI=51.0%、 $p = 0.002$ ）を示した。同時に、動物は上記被験化合物に対して良好な耐性を示した。

【0528】

投与21日間後、被験化合物35は、10mg/kg群および20mg/kg群のいずれも溶媒対照群に比べると、有意な抗腫瘍効果（それぞれT/C=47.39%およびT/C=32.47%、それぞれTGI=59.36%およびTGI=76.00%、それぞれ $p = 0.006$ および $p < 0.001$ ）を示し、化合物58は、10mg/kg群および20mg/kg群のいずれも溶媒対照群に比べると、有意な抗腫瘍効果（それぞれT/C=43.93%およびT/C=32.37%、それぞれTGI=62.75%およびTGI=76.16%、それぞれ $p = 0.003$ および $p < 0.001$ ）を示した。同時に、動物は上記被験化合物に対して良好な耐性を示した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 P 5/26 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 A
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 P 5/26
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 C 0 7 D 471/04 1 1 7 A

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(72)発明者 ▲呉▼ 成▲徳▼

中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江▲蘇▼省南京市高新▲開▼▲発▼区高新路 9 号 商▲務▼▲弁▼公
 楼 2 1 8 室

(72)発明者 ▲陳▼ ▲勝▼林

中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江▲蘇▼省南京市高新▲開▼▲発▼区高新路 9 号 商▲務▼▲弁▼公
 楼 2 1 8 室

(72)発明者 ▲陳▼ 曙▲輝▼

中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江▲蘇▼省南京市高新▲開▼▲発▼区高新路 9 号 商▲務▼▲弁▼公
 楼 2 1 8 室

(72)発明者 ▲張▼ 喜全

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 田 心

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路 3 6 9 号

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 0 4 3 4 1 3 9 6 (CN, A)

中国特許出願公開第 1 0 6 1 4 6 4 7 4 (CN, A)

中国特許出願公開第 1 0 3 8 0 4 3 5 8 (CN, A)

GUO, C. et al., Design of oxobenzimidazoles and oxindoles as novel androgen receptor anta
 gonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012年, Vol.22, pp.2572-2578, D
 OI:10.1016/j.bmcl.2012.01.116

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)