

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7703272号

(P7703272)

(45)発行日 令和7年7月7日(2025.7.7)

(24)登録日 令和7年6月27日(2025.6.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 317/22 (2006.01)

C 0 7 C 317/22

A 6 1 K 31/131 (2006.01)

A 6 1 K 31/131

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/341

請求項の数 23 (全246頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-525588(P2022-525588)

(86)(22)出願日 令和2年10月28日(2020.10.28)

(65)公表番号 特表2022-554330(P2022-554330
A)

(43)公表日 令和4年12月28日(2022.12.28)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/124381

(87)国際公開番号 WO2021/083209

(87)国際公開日 令和3年5月6日(2021.5.6)

審査請求日 令和5年10月25日(2023.10.25)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/113957

(32)優先日 令和1年10月29日(2019.10.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/087022

(32)優先日 令和2年4月26日(2020.4.26)

最終頁に続く

(73)特許権者 523463959

エコジーン インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチュー
セッツ州 ケンブリッジ ミフリン プレ
イス ワン スイート 4 0 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

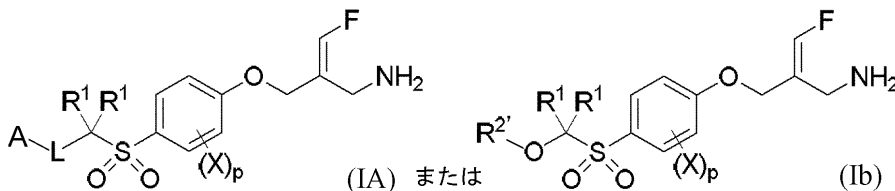
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S S A O阻害剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IA)または式(Ib)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、もしくは互変異性体であって、

式中、

各Xは独立にClまたはFであり；

pは、0、1、2、または3であり；

Lは、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、-O-(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-であり、ここで置換(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-は、1つまたは複数のL¹で置換されており；

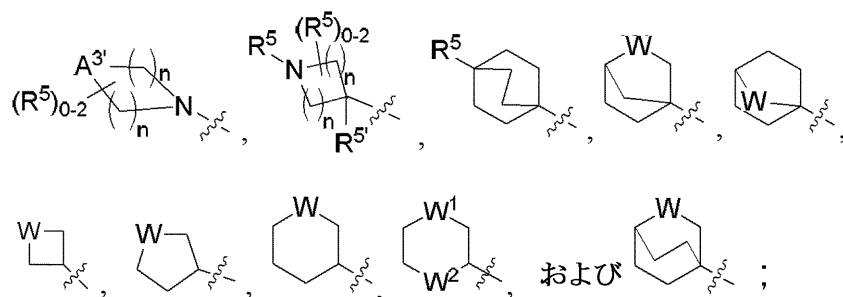
各L¹は独立に、(C₁-C₄)アルキル、F、またはCF₃であるか；または2つのL¹は、それ

らが結合している原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し；

各 R^1 は独立に、H、F、メチル、エチル、または CF_3 であり；

$R^{2'}$ は、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシで置換された (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $NR^3C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^3R^4$ 、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよく；

Aは下記：



10

からなる群より選択され；

$A^{3'}$ は、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、またはOであり；

nは1または2であり；

Wおよび W^1 はそれぞれ独立に、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、O、NH、または NR^5 であり、かつ W^2 は CH_2 であるか、または

Wおよび W^2 はそれぞれ独立に、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、O、NH、または NR^5 であり、かつ W^1 は CH_2 であり；

$R^{5'}$ はH、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、またはシアノであり；

各 R^5 は独立に、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NR^3C(O)R^7$ 、 $NR^3S(O)_2R^4$ 、 $S(O)_2R^4$ 、1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換された (C_1-C_4) アルキル、1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよいヘテロシクリルであるか；または2つの R^5 は、それらが結合している1つもしくは複数の原子と一緒に、NおよびOから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を任意に含む3～5員飽和または5もしくは6員芳香環を形成し；

30

R^3 は、H、メチル、またはエチルであり；

R^4 は、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_1-C_4) アルキルまたは (C_3-C_{10}) シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、3～6員環であって、該置換基が、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NRC(O)R^7$ 、 $NRS(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NR^7R^{7'}$ で置換された (C_1-C_4) アルキル、1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NRR^7$ で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NRR^7$ で置換されていてもよいヘテロシクリルであって、RはH、メチルまたはエチルであり、かつ R^7 は1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_1-C_4) アルキルもしくは (C_3-C_{10}) シクロアルキルである、3～6員環を形成し；

40

各 R^6 は独立に、 $NR^3C(O)R^7$ または $C(O)NR^3R^7$ であり；

50

各 R^7 は独立に、

OH、 (C_1-C_4) アルコキシ、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、F、もしくは (C_3-C_{10}) シクロアルキルで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、

1つしくは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または1つしくは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニル

であり；

各 $R^{7'}$ は独立に、H、メチル、またはエチルであるか；または

R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している原子と一緒に、

N および O から選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

を形成するか；または

R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

N および O から選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

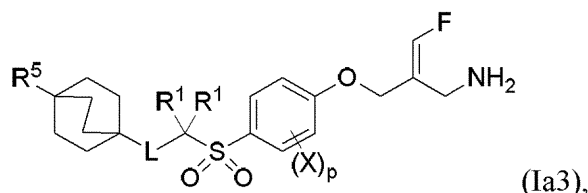
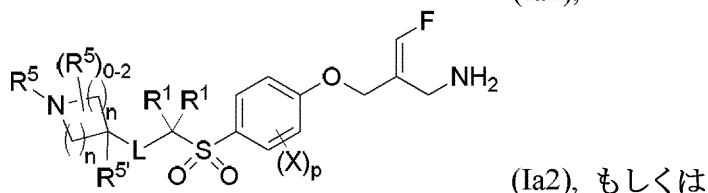
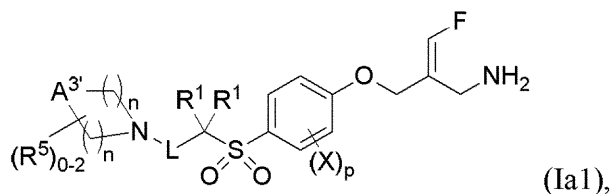
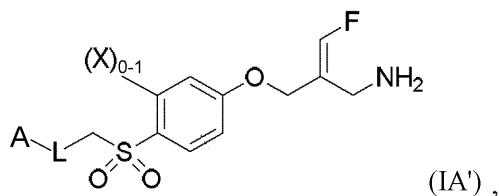
を形成し；かつ

各 R^8 は独立に、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、OH、またはFである、

式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

下記の式のいずれかひとつの化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、もしくは互変異性体である、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

下記式の化合物：

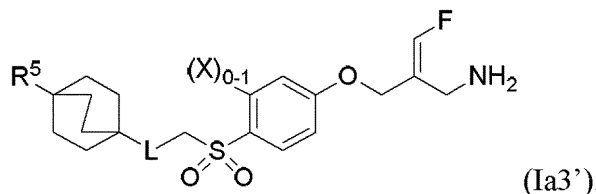
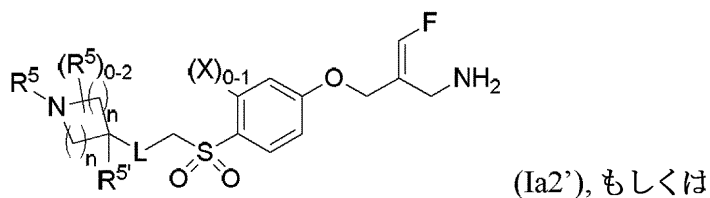
10

20

30

40

50

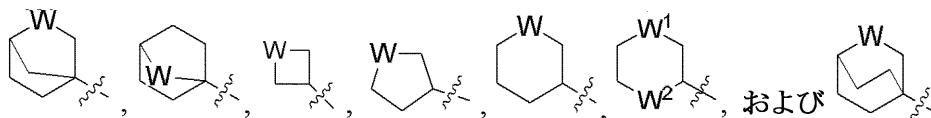


10

である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

Aが下記：



20

から選択され、

式中、

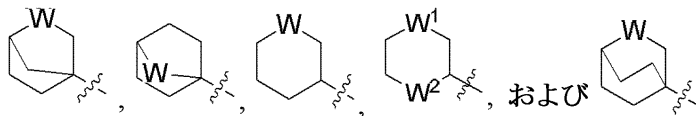
WおよびW¹はそれぞれ独立に、CH₂、CHR⁵、C(R⁵)₂、O、NH、またはNR⁵であり、かつW²はCH₂であるか、または

WおよびW²はそれぞれ独立に、CH₂、CHR⁵、C(R⁵)₂、O、NH、またはNR⁵であり、かつW¹はCH₂である、

請求項1または2記載の化合物。

【請求項5】

Aが下記：



30

から選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Lが、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項7】

Lが、非存在または-O-である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

各R¹がHである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

各R¹が独立に、F、メチル、エチル、またはCF₃である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

R^{2'}が、1つまたは複数の(C₁-C₄)アルコキシで置換された(C₁-C₄)アルキルである、請求項3記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

$R^{2'}$ が $NR^3C(O)R^4$ または $C(O)NR^3R^4$ である、請求項1、8および9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 2】

$R^{2'}$ が、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1、8および9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 がHである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^4 が、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチルである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

R^4 が、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい(C_3 - C_{10})シクロアルキルである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^3 および R^4 が、それらが結合している(1つまたは複数の)原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、3～6員環であって、該置換基が、(C_1 - C_4)アルキル、(C_1 - C_4)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NRC(O)R^7$ 、 $NRS(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NRR^7$ で置換された(C_1 - C_4)アルキル、1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NRR^7$ で置換されていてもよい(C_3 - C_{10})シクロアルキル、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つもしくは複数のヒドロキシ、 $NRC(O)R^7$ もしくは $C(O)NRR^7$ で置換されていてもよいヘテロシクリルであって、RはH、メチルまたはエチルであり、かつ R^7 は1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよい(C_1 - C_4)アルキルもしくは(C_3 - C_{10})シクロアルキルである、3～6員環を形成する、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

pが0または1である、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 8】

下記表の化合物から選択される、化合物：

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
1		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
2		(E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
3		(S,E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
4		(R,E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
5		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
6		(E)-3-フルオロ-2-((3-フルオロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
7		(E)-3-フルオロ-2-((3-フルオロ-4- (((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
8		(E)-2-((3-クロロ-4-(((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ -2-エン-1-アミン
9		(E)-3-フルオロ-2-((2-フルオロ-4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
10		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H- ピラン-4-オール
11		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
12		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H- ピラン-4-カルボニトリル

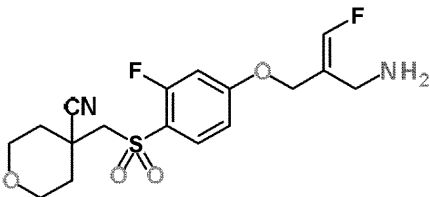
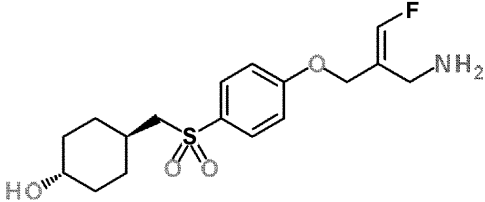
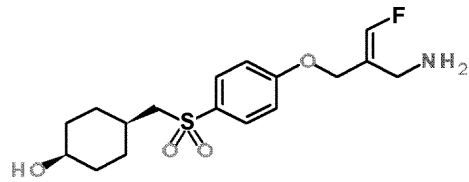
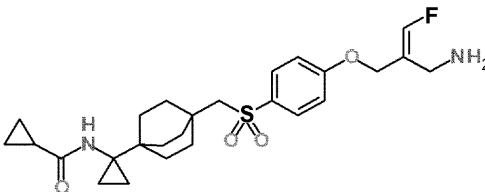
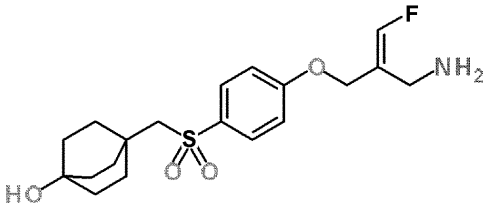
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
13		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル
14		(1r, 4r)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキサン-1-オール
15		(1s, 4s)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキサン-1-オール
16		(E)-N-(1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロピル)シクロプロパンカルボキサミド
17		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-オール

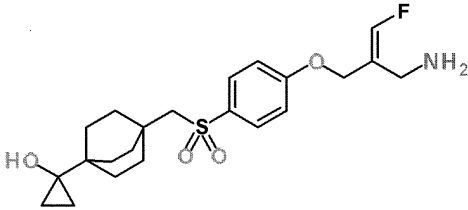
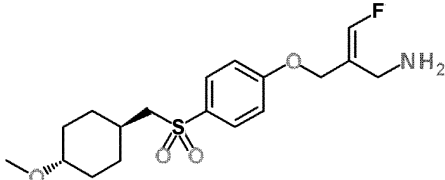
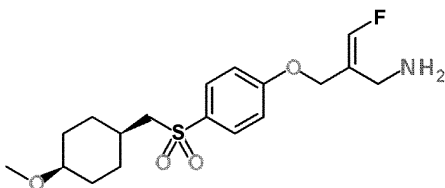
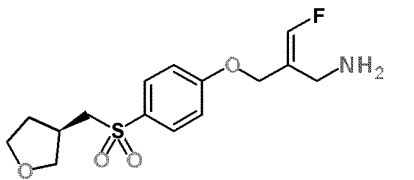
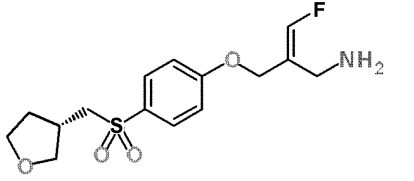
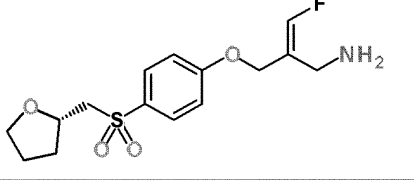
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
18		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン-1-オール
19		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
20		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
21		(R,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
22		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
23		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
24		(R,E)-3-フルオロ-2-((4- (((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
25		(E)-3-フルオロ-2-((4-((3-メトキシ -2-(メトキシメチル)プロピル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
26		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ)メチル)スルホニル)フェノキシ) メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
27		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)ピペリジン -1-イル)(シクロペンチル)メタノン
28		(E)-3-フルオロ-2-((4- ((メトキシメチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
29		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((2-メトキシエトキシ)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン

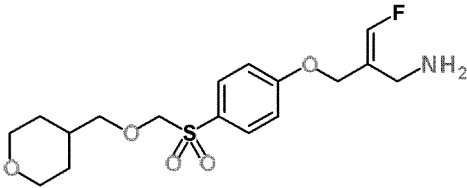
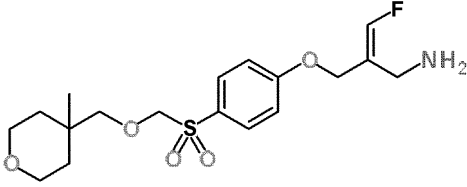
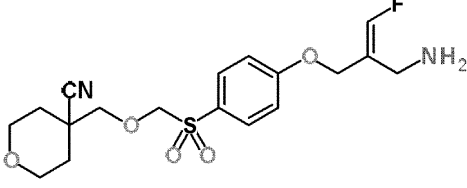
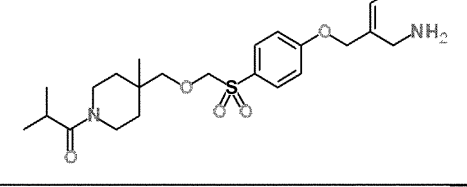
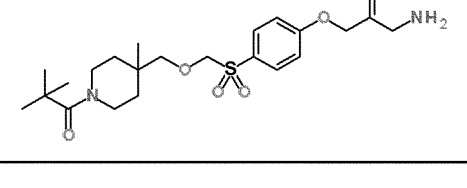
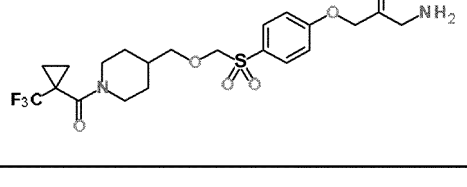
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
30		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メトキシ)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
31		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メトキシ)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
32		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4- カルボニトリル
33		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル)-4- メチルピペリジン-1-イル)-2- メチルプロパン-1-オン
34		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル)-4- メチルピペリジン-1-イル)-2,2- ジメチルプロパン-1-オン
35		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル) ピペリジン-1-イル) (1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル)メタノン

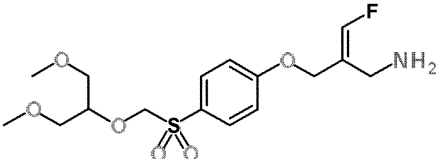
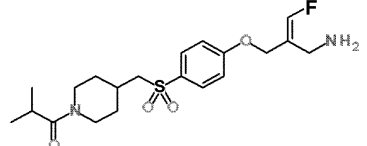
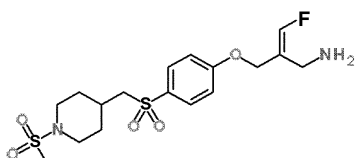
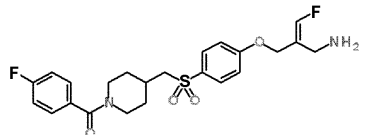
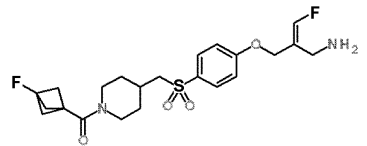
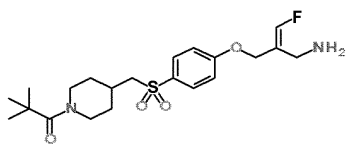
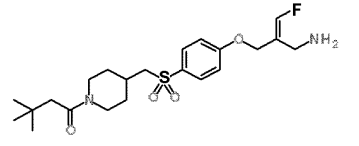
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
36		(E)-2-(((4-(((1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)オキシ)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
37		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
38		(E)-3-フルオロ-2-(((4-(((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
39		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン
40		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノン
41		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
42		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
43		(E)-アダマンタン-1-イル(4-(((4-((2- (アミノメチル)-3-フルオロアリル) オキシ)フェニル)スルホニル)メチル) ピペリジン-1-イル)メタノン
44		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) (シクロプロピル)メタノン
45		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) イソブチルアミド
46		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) (ピロリジン-1-イル)メタノン
47		(E)-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) (ピロリジン-1-イル)メタノン
48		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) -2-シクロプロピルエタン-1-オン
49		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) (1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル)メタノン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
50		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロチル)メタノン
51		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メタノン
52		(E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
53		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
54		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
55		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノン
56		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロプロチル)メタノン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
57		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル) (1-メチルシクロプロピル)メタノン
58		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) (シクロペンチル)メタノン
59		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オン
60		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-クロロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン
61		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン
62		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N,N-ジメチルビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
63		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン

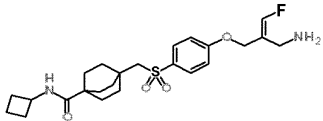
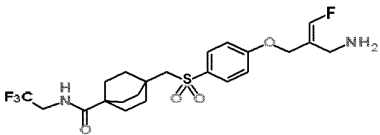
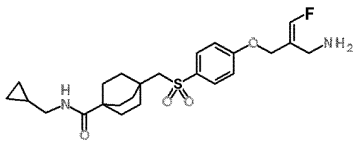
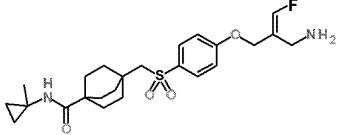
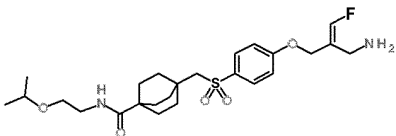
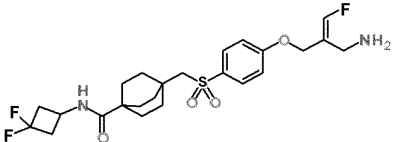
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
64		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
65		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
66		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(シクロプロピルメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
67		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
68		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
69		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

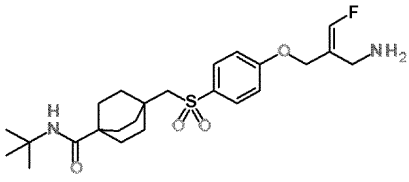
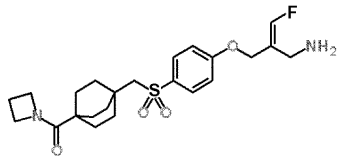
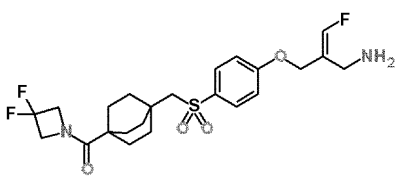
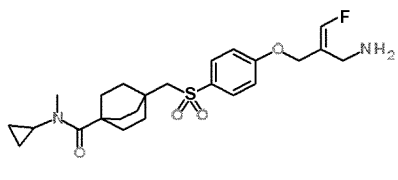
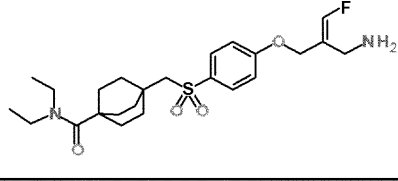
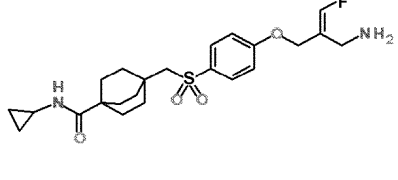
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
70		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(tert-ブチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
71		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(アゼチジン-1-イル)メタノン
72		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン
73		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロピル-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
74		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N,N-ジエチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
75		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロピルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
76		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド
77		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピパルアミド
78		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド
79		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド
80		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)イソブチルアミド
81		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド
82		(E)-2-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド

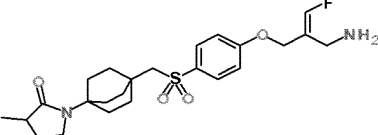
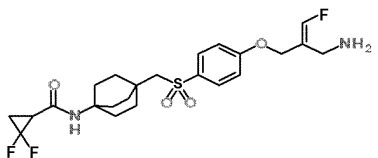
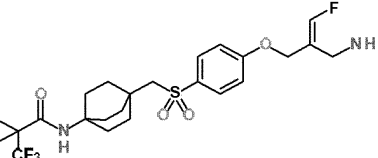
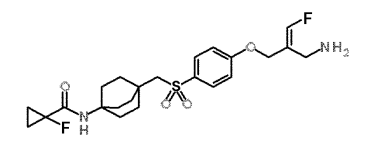
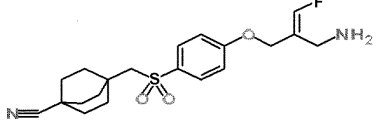
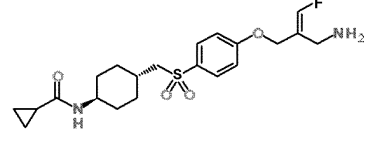
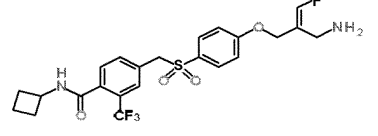
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
83		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-メチルピロリジン-2-オン
84		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
85		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
86		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
87		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル
88		N-((1r,4r)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド
89		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
90		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ピパルアミド
91		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド
92		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド
93		(R,E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン
94		(S,E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン
95		(E)-3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-N-イソプロピル-N,2,2-トリメチルプロパンアミド
96		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N-メチルイソブチルアミド

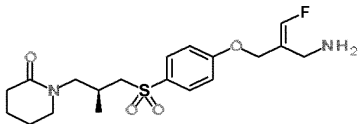
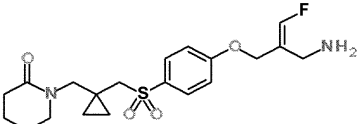
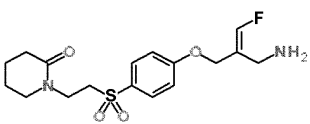
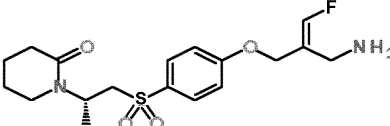
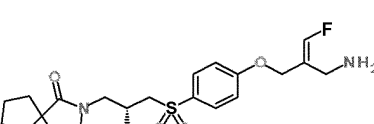
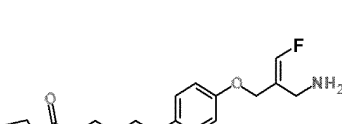
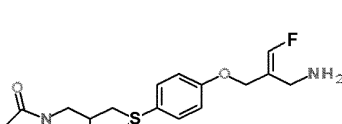
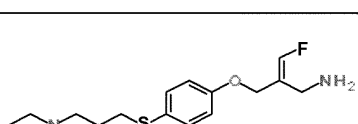
化合物 番号	構造	化学名
97		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-N-エチルイソブチルアミド
98		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N-エチルイソブチルアミド
99		(E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
100		(E)-3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(シクロペンチル)メタノン
101		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン
102		(E)-6-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピルピリダジン-3(2H)-オン
103		(E)-3-フルオロ-2-(((4-(((2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
104		(R,E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
105		(S,E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン
106		(E)-1-((1-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-2-オン
107		(E)-1-(2-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン-2-オン
108		(S,E)-1-(1-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-2-オン
109		(R,E)-2-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
110		(S,E)-2-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
111		(E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
112		(R,E)-3-フルオロ-2-((4-((2-メチル-3-モルホリノプロピル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
113		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-((2-メチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
114		(E)-3-フルオロ-2- ((3-フルオロ-4-((2-メチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
115		(E)-2-((4-((2,2-ジメチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ -2-エン-1-アミン
116		(E)-3-フルオロ-2- ((4-(((1-(モルホリノメチル) シクロプロピル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
117		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピロリジン-2-オン
118		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)イソインドリン -1-オン
119		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)-3,4- ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
120		(E)-1'-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)スピロ [シクロプロパン-1,3'-インドリン] -2'-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
121		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピロリジン-2(1H)-オン
122		(E)-N-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-メチルイソブチルアミド
123		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
124		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)-2-クロロフェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
125		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-3,3-ジメチルピロリジン-2-オン
126		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-オン
127		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリアル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

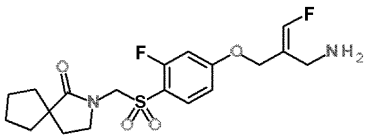
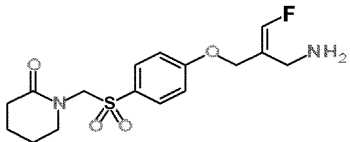
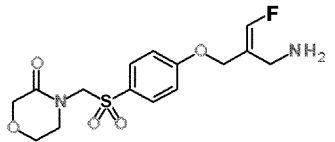
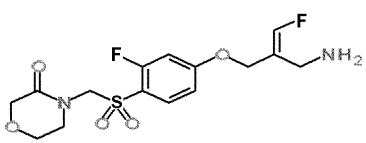
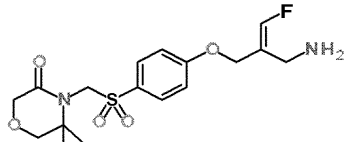
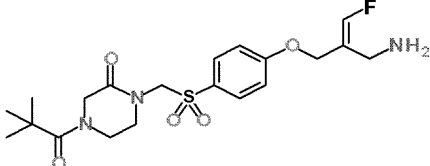
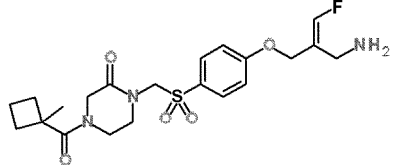
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
128		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
129		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-2-オン
130		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)モルホリン-3-オン
131		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)モルホリン-3-オン
132		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルモルホリン-3-オン
133		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-ピバロイルピペラジン-2-オン
134		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペラジン-2-オン

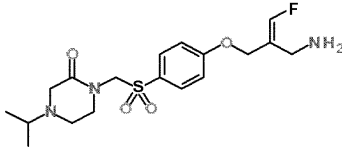
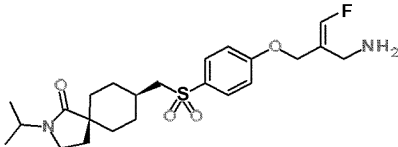
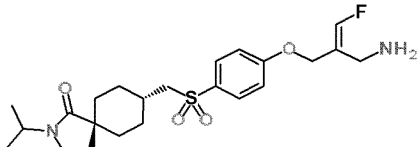
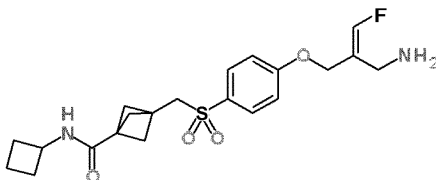
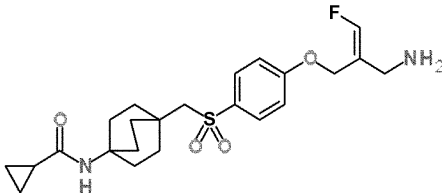
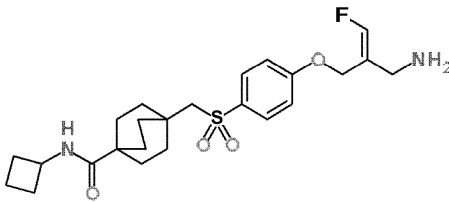
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
135		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-イソプロピルピペラジシン-2-オン
136		(5r,8r)-8-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン
137		(5s,8s)-8-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン
138		(E)-3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチルビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド
139		(Z)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド
140		(Z)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチルビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

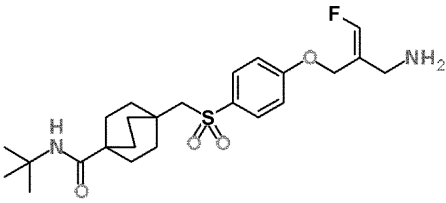
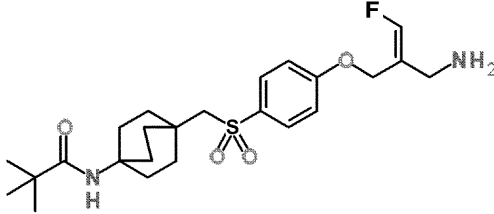
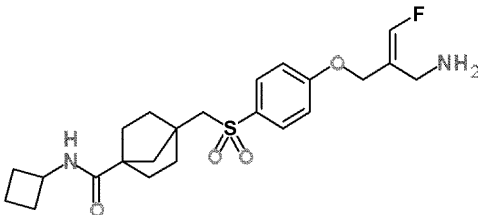
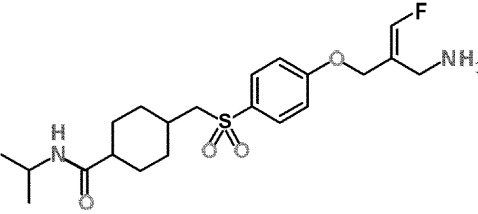
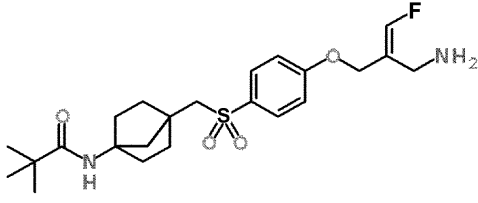
10

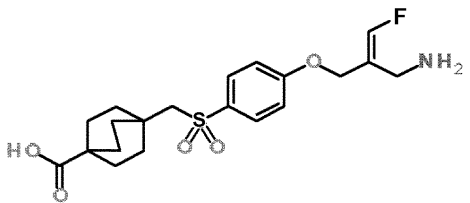
20

30

40

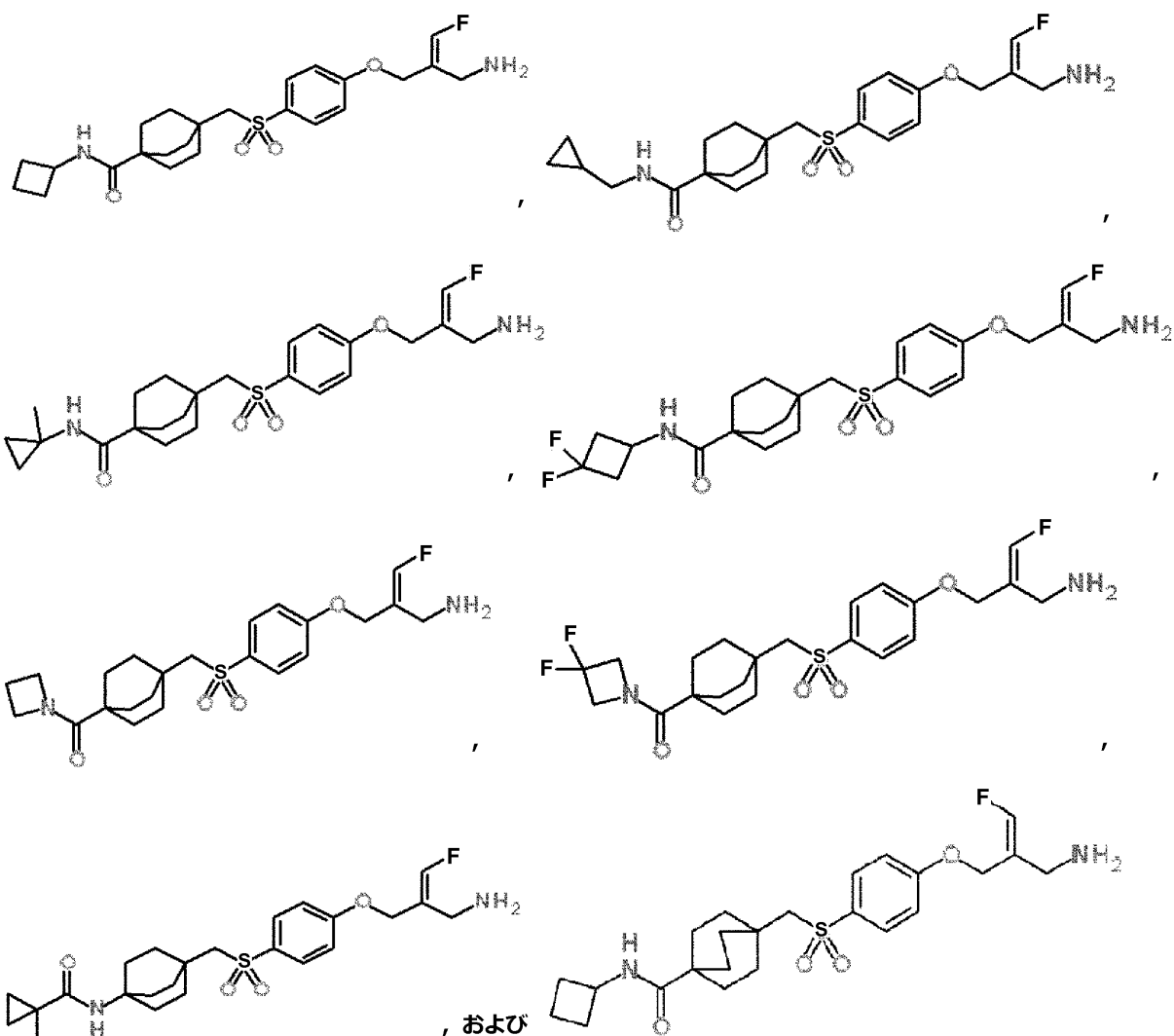
50

化合物 番号	構造	化学名
141		(Z)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(tert-ブチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
142		(Z)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ピパルアミド
143		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド
144		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-イソプロピルシクロヘキサン-1-カルボキサミド
145		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)ピパルアミド

化合物 番号	構造	化学名
146		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【請求項 19】

下記からなる群より選択される、化合物：



。

【請求項 20】

請求項1～19のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

SSAO媒介性障害を処置するかまたはSSAOを調節するための薬剤の製造における、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、もしくは互変異性体の使用。

【請求項 22】

SSAO媒介性障害が、肝臓炎、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患、または卒中である、請求項21記載の使用。

【請求項 23】

SSAO媒介性障害が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項21記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

10

20

30

40

50

背景

セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ/血管接着タンパク質-1 (SSAO/VAP-1) は、膜結合型アイソフォームおよび血漿可溶性アイソフォームの両方で存在する。主に内皮細胞表面、血管平滑筋、および脂肪細胞において発現される。膜結合型VAP-1タンパク質および可溶性SSAO酵素はいずれもアミノオキシダーゼ酵素活性を有する。SSAOは、一級アミンの酸化的脱アミノを触媒し、アルデヒド、過酸化水素、およびアンモニウムを生成する。SSAOタンパク質および活性は、白血球の接着および血液から組織への移動に関与し、これはしばしば炎症中にアップレギュレートされる。

【0002】

SSAO/VAP-1は、グルコースの生体内分布、炎症反応および関連する疼痛、ならびに白血球の動員を含む、多くの細胞プロセスに関与する。この酵素の高活性レベルは、数ある障害の中でも、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、卒中およびその合併症、慢性腎疾患、ならびにアルツハイマー病に関連する。SSAO/VAP-1は、脂肪性肝疾患などの肝疾患の病因にも関係するとされている。

【0003】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、糖尿病およびメタボリックシンドロームの世界的な増加とともに、有病率の増加を示している。NAFLDは、非アルコール性脂肪肝 (NAFL) から非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) までの一連の肝異常であり、脂質の異所性蓄積、進行性小葉炎症、肝細胞変性および肝臓の線維症として特徴付けることができる。これは可変性の経過を有するが、肝硬変、肝癌、および他の肝臓関連の病的状態につながり得る。したがって、NAFLDおよび/またはNASHの処置が必要とされている。

【0004】

SSAO/VAP-1阻害剤は、肝臓炎および線維症を軽減し、それにより肝疾患、特にNAFLDおよび/またはNASHの処置を提供し得ると考えられる。加えて、SSAO/VAP-1の活性化は炎症および関連する疼痛に関係するとされているため、SSAO/VAP-1の阻害は、疼痛、特に骨関節炎に関連する疼痛の処置にも有用であり得る。

【0005】

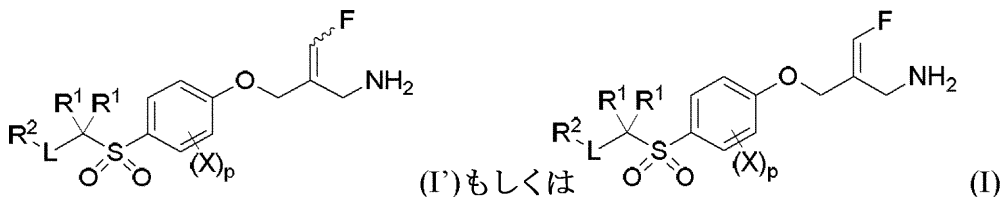
現在、NASHの処置のために承認された薬物はないが、食事管理および/またはライフスタイルの変更を含むNASHのケアの標準は、肝細胞傷害および炎症が明らかになった後では効果がないことが多い。加えて、疼痛に対する現行のケアの標準は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) およびオピオイドが主流で、有害作用および乱用のために長期使用には推奨されない。したがって、慢性疼痛の処置のための治療選択肢としてSSAO/VAP-1阻害剤が必要とされている。本出願は、この必要性に取り組む。

【発明の概要】

【0006】

概要

本出願の第1の局面は、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する：



式中、R¹、R²、L、X、およびpは以下に詳細に記載する通りである。

【0007】

本出願の別の局面は、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物に関する。

【0008】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性障害の処置法に関する。方法は、SSAOの調節に関連する疾患または障害の処置を必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0009】

本出願の別の局面は、肝臓炎を軽減する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

10

【0010】

本出願の別の局面は、神経炎症を軽減する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

20

【0011】

本出願の別の局面は、肝線維症を軽減する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0012】

本出願の別の局面は、肺線維症を軽減する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

30

【0013】

本出願の別の局面は、肝疾患の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

40

【0014】

本出願の別の局面は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0015】

50

本出願の別の局面は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0016】

本出願の別の局面は、心血管疾患の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

10

【0017】

本出願の別の局面は、アテローム性動脈硬化症の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

20

【0018】

本出願の別の局面は、卒中およびその合併症の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0019】

本出願の別の局面は、心筋梗塞の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

30

【0020】

本出願の別の局面は、慢性腎疾患の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

40

【0021】

本出願の別の局面は、自己免疫疾患の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0022】

本出願の別の局面は、代謝性疾患の処置法に関する。方法は、それを必要としている対

50

象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0023】

本出願の別の局面は、炎症の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

10

【0024】

本出願の別の局面は、疼痛の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

20

【0025】

本出願の別の局面は、骨関節炎に関連する疼痛の処置法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

【0026】

本出願の別の局面は、SSAOを調節する（例えば、阻害する）方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有效量、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む。

30

【0027】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性障害の処置法またはSSAOを調節する（例えば、阻害する）方法において用いるための、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物に関する。

40

【0028】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性障害を処置するため、またはSSAOを調節する（例えば、阻害する）ための薬剤の製造における、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む薬学的組成物の使用に関する。

【0029】

本出願は、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、心血管疾患、代謝性疾患、炎症、および疼痛を含むが、それらに限定されない、SSAOの調節に関連する疾患または

50

障害の処置法であって、疾患または障害の少なくとも1つを患っている対象に、式 (I') もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法をさらに提供する。

【0030】

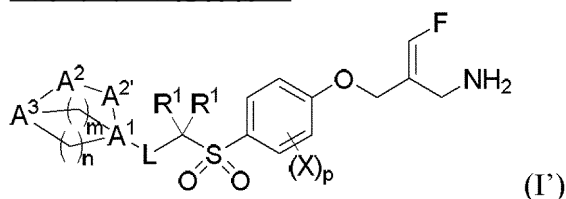
本出願は、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾患、代謝性疾患、炎症、疼痛、およびSSAOの調節に関連する他の疾患などの疾患の処置における治療剤である、SSAOの阻害剤を提供する。

【0031】

本出願は、公知のSSAO阻害剤に比べて有効性および安全性が改善された化合物および組成物をさらに提供する。本出願は、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、心血管疾患、代謝性疾患、炎症、および疼痛を含む様々な型の疾患の処置においてSSAOに対する新規作用機序を有する薬剤も提供する。最終的に、本出願は、SSAOに関連する疾患および障害の処置のための新規薬理戦略を医学界に提供する。

[本発明1001]

式 (I') の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体であって、

式中、

各Xは独立にClまたはFであり；

pは、0、1、2、または3であり；

Lは、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、-O-(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-であり、ここで置換(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-は、1つまたは複数のL¹で置換されており；

各L¹は独立に、(C₁-C₄)アルキル、F、またはCF₃であるか；または2つのL¹は、それらが結合している原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し；

各R¹は独立に、H、F、メチル、エチル、またはCF₃であり；

R²は、1つもしくは複数の(C₁-C₄)アルコキシで置換された(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、NR³C(O)R⁴、C(O)NR³R⁴、フェニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1つもしくは2つの5～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここでフェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよく；

R³は、H、メチル、またはエチルであり；

R⁴は、1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよい(C₁-C₄)アルキルまたは(C₃-C₁₀)シクロアルキルであるか；または

R³およびR⁴は、それらが結合している(1つまたは複数の)原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよい、3～6員環

を形成し；

各R⁵は独立に、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R^{7'}、NR³C(O)R⁷、NR³S(O)₂R⁴、S(O)₂R⁴、1つもしくは複数のヒドロキシもしくはR⁶で置換された(C₁-C₄)アルキル、1つもしくは複数のヒドロキシもしくはR⁶で置換されていてもよい(C₃-C₁₀)シクロアルキル、または1つもしくは2つの3～6

員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよいヘテロシクリルであるか；または2つの R^5 は、それらが結合している1つもしくは複数の原子と一緒に、NおよびOから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を任意に含む3～5員飽和または5もしくは6員芳香環を形成し；各 R^6 は独立に、 $NR^3C(O)R^7$ または $C(O)NR^3R^7$ であり；各 R^7 は独立に、

OH、 (C_1-C_4) アルコキシ、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、F、もしくは (C_3-C_{10}) シクロアルキルで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニル

であり；

各 $R^{7'}$ は独立に、H、メチル、またはエチルであるか；または

R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

を形成するか；または

R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

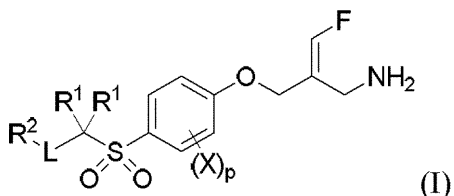
NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

を形成し；かつ

各 R^8 は独立に、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、OH、またはFである、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1002]

式 (I) の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

式 (Ia)、(Ia-0)、(Ia')、もしくは(Ia'-0)の化合物：

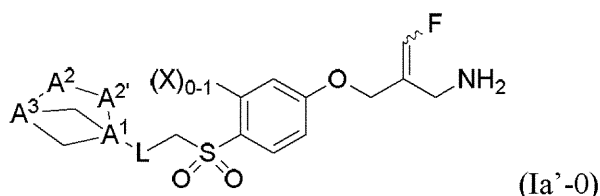
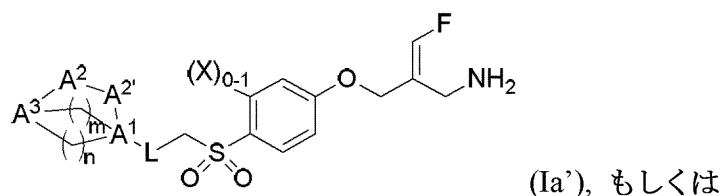
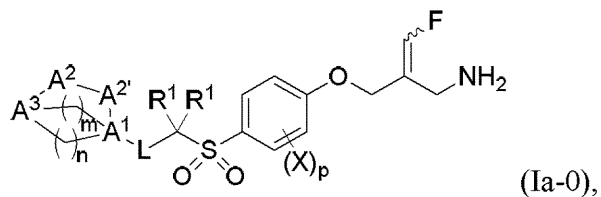
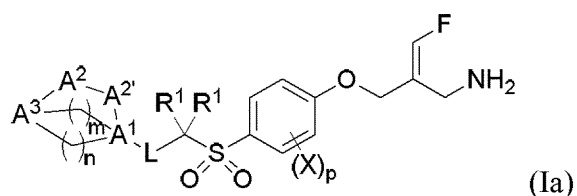
10

20

30

40

50



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体であり、

式中、

A^1 はNまたは $CR^{5'}$ であり；

$R^{5'}$ は、H、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、またはシアノであり；

A^2 および $A^{2'}$ はそれぞれ独立に、非存在、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、またはOであり、ただし A^2 および $A^{2'}$ の少なくとも1つは非存在ではなく、かつ $A^2-A^{2'}$ は、O-O、O-NH、O- NR^5 、NH-O、NH-NH、NH- NR^5 、 NR^5 -O、 NR^5 -NH、および NR^5 - NR^5 ではなく；

A^3 は、mが0である場合、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、もしくはOであるか、またはmが1もしくは2である場合、CHもしくは CR^5 であり、ただし A^2-A^3 は、O-O、O-NH、O- NR^5 、NH-O、NH-NH、NH- NR^5 、 NR^5 -O、 NR^5 -NH、および NR^5 - NR^5 ではなく；

mは0、1、または2であり；かつ

nは1または2である、

本発明1001の化合物。

[本発明1004]

式 (Ia1)、(Ia1-0)、(Ia1')、もしくは (Ia1'-0) の化合物：

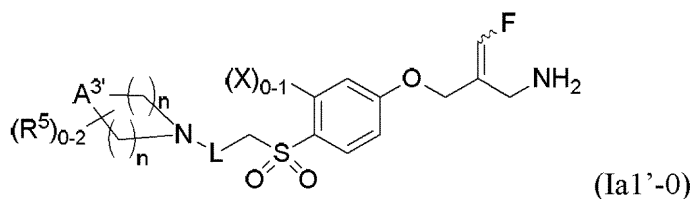
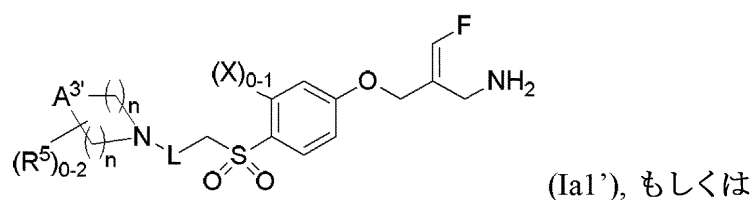
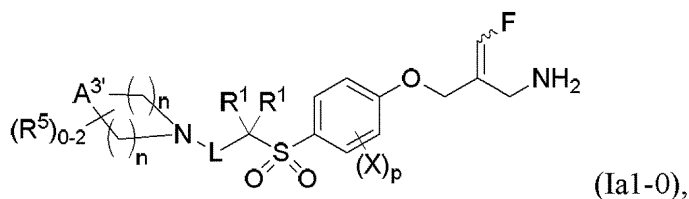
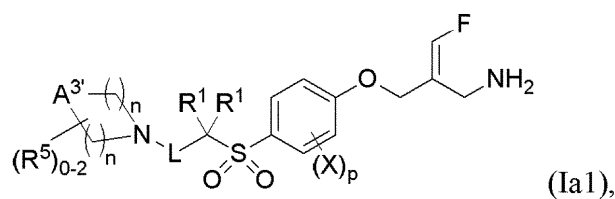
10

20

30

40

50

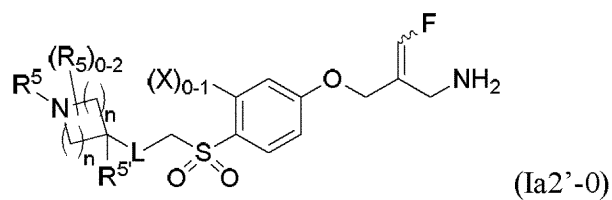
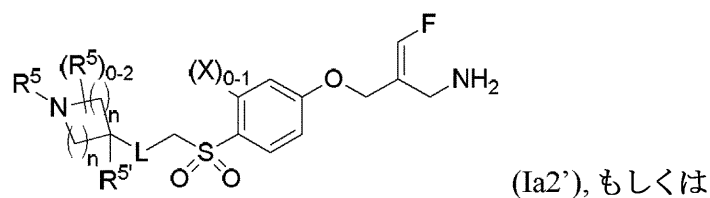
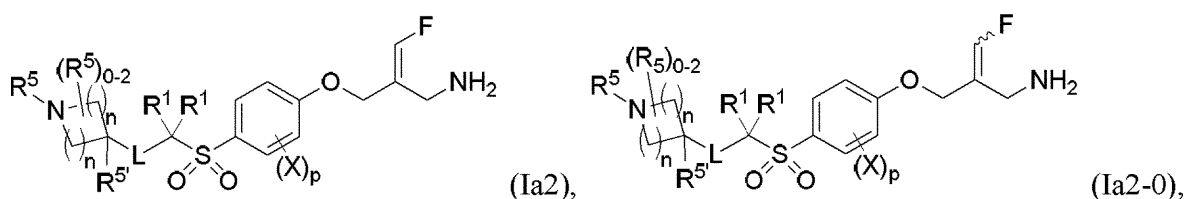


、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体であり、

式中、 $A^{3'}$ は、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、 NH 、 NR^5 、または O である、
本発明1003の化合物。

[本発明1005]

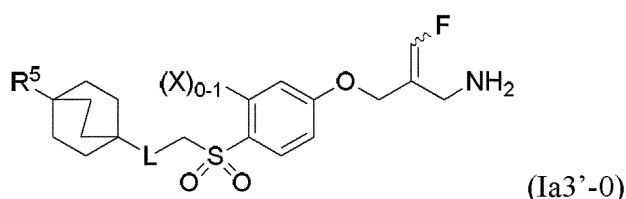
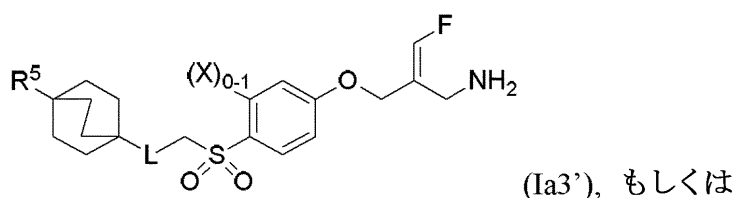
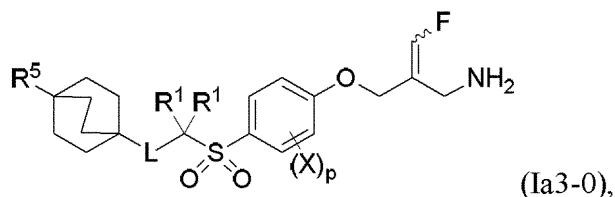
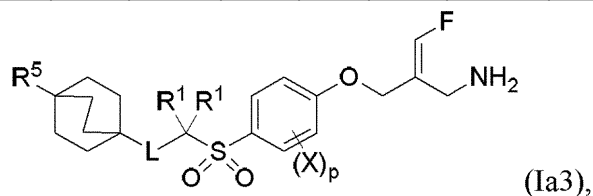
式 (Ia2) 、 (Ia2-0) 、 (Ia2') 、 もしくは (Ia2'-0) の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1003の化合物。

[本発明1006]

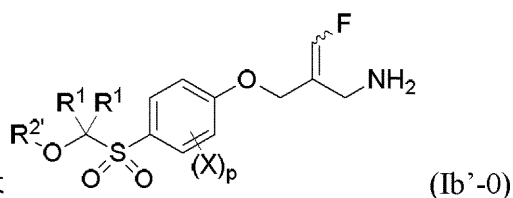
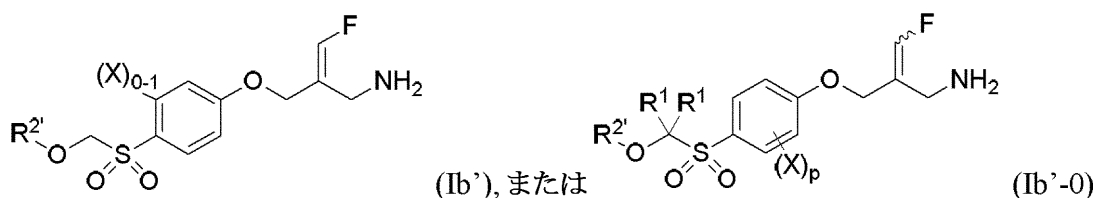
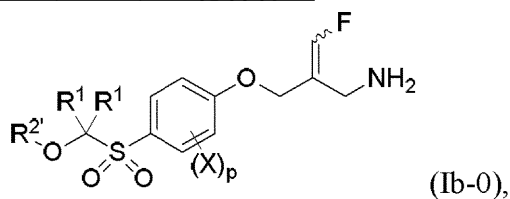
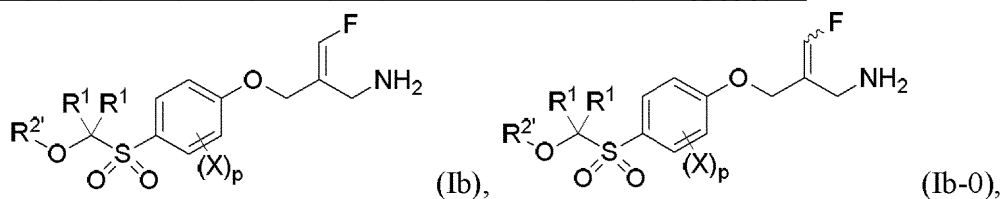
式 (Ia3)、(Ia3-0)、(Ia3')、(Ia3'-0) の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1003の化合物。

[本発明1007]

式 (Ib)、(Ib-0)、(Ib')、または (Ib'-0) の化合物：



、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体であり、

式中、 $R^{2'}$ は、1つもしくは複数の(C₁-C₄)アルコキシで置換された(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、 $NR^3C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^3R^4$ 、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、

本発明1001の化合物。

[本発明1008]

式 (Ic)、(Ic-0)、(Ic')、または (Ic'-0) の化合物：

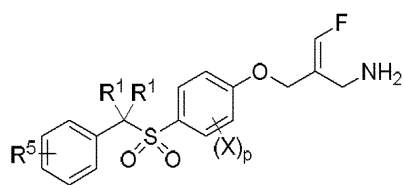
10

20

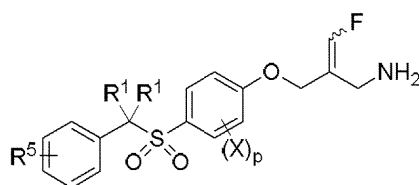
30

40

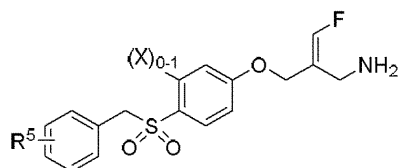
50



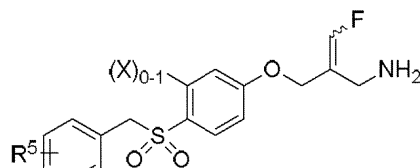
(Ic),



(Ic-0),



(Ic'), または



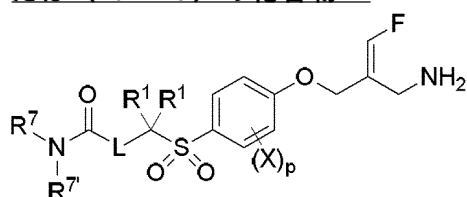
(Ic'-0)

10

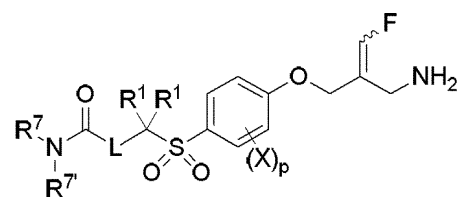
、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体である、本発明1001の化合物。

[本発明1009]

式 (Id1)、(Id1-0)、(Id1')、(Id1'-0)、(Id2)、(Id2-0)、(Id2')、または (Id2'-0) の化合物：

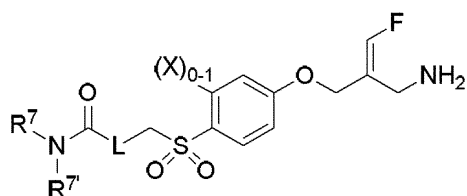


(Id1),

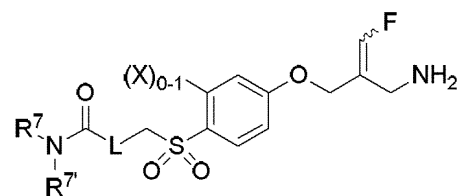


(Id1-0),

20

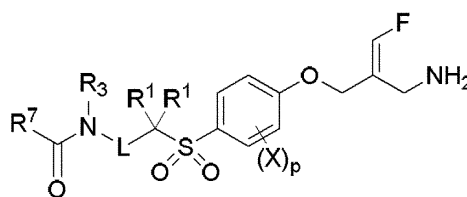


(Id1'),

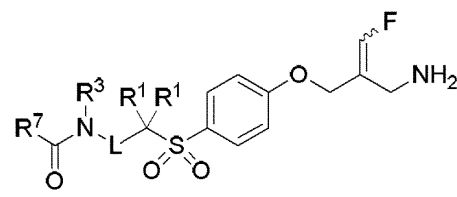


(Id1'-0),

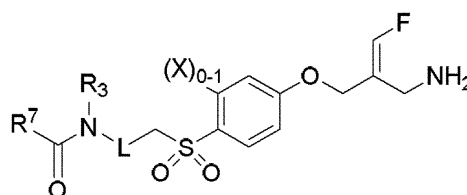
30



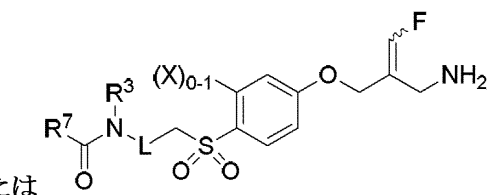
(Id2),



(Id2-0),



(Id2'), または



(Id2'-0)

40

、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体である、本発明1001の化合物。

[本発明1010]

Lが、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-である、前記本発明のいずれかの化合物。

[本発明1011]

Lが、非存在、-O-、(C₁-C₂)アルキレン、置換(C₁-C₂)アルキレン、(C₁-C₂)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₂)アルキレン-O-である、前記本発明のいずれかの化合物。

[本発明1012]

Lが、非存在または-O-である、前記本発明のいずれかの化合物。

50

[本発明1013]

各 L^1 が独立に、 (C_1-C_4) アルキル、F、または CF_3 である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

各 L^1 が独立に、メチルまたはエチルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

2つの L^1 が、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル環を形成する、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1016]

各 R^1 がHである、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

10

[本発明1017]

各 R^1 が独立に、F、メチル、エチル、または CF_3 である、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R^2 が、1つまたは複数の (C_1-C_4) アルコキシで置換された (C_1-C_4) アルキルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R^2 が (C_1-C_4) アルコキシである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1020]

R^2 が、 $NR^3C(O)R^4$ または $C(O)NR^3R^4$ である、本発明1001～1017のいずれかの化合物

20

。

[本発明1021]

R^2 が、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1022]

R^2 が、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい (C_3-C_8) シクロアルキルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R^2 が、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよいヘテロシクリルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

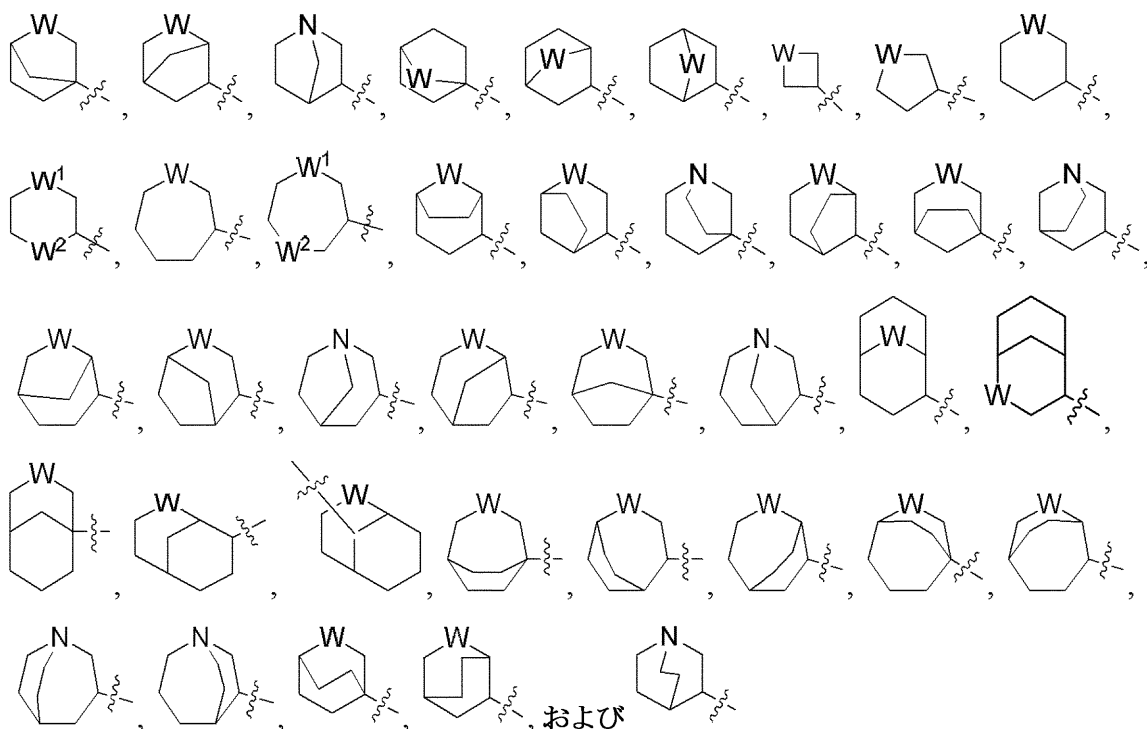
30

[本発明1024]

R^2 が下記：

40

50



から選択されるヘテロシクリルであり、

式中、W、W¹、およびW²はそれぞれ独立に、1つまたは複数のR⁵でそれぞれ置換されていてもよい、CH₂、CHR⁵、C(R⁵)₂、O、S、NH、またはNR⁵である、

本発明1001～1017および1023のいずれかの化合物。

[本発明1025]

R²が、1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよいヘテロアリアルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1026]

R^{2'}が、1つまたは複数の(C₁-C₄)アルコキシで置換された(C₁-C₄)アルキルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1027]

R^{2'}が(C₁-C₄)アルコキシである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1028]

R^{2'}がNR³C(O)R⁴またはC(O)NR³R⁴である、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1029]

R^{2'}が、1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよいヘテロシクリルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1030]

R^{2'}が下記：

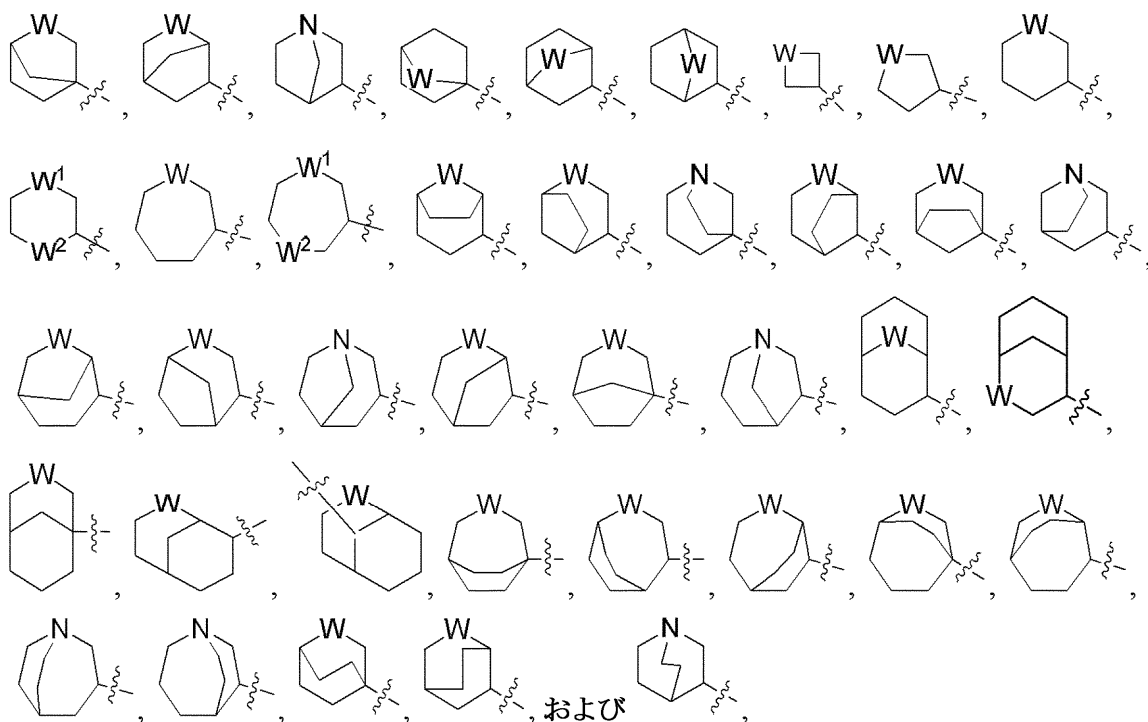
10

20

30

40

50



から選択されるヘテロシクリルであり、

式中、W、W¹、およびW²はそれぞれ独立に、1つまたは複数のR⁵でそれぞれ置換されていてもよい、CH₂、CHR⁵、C(R⁵)₂、O、S、NH、またはNR⁵である、

本発明1001～1017および1029のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R³がHである、本発明1001～1030のいずれかの化合物。

[本発明1032]

R⁴が、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチルである、本発明1001～1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R⁴が、1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよい(C₃-C₁₀)シクロアルキルである、本発明1001～1031のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R³およびR⁴が、それらが結合している(1つまたは複数の)原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよい、3～6員環

を形成する、本発明1001～1030のいずれかの化合物。

[本発明1035]

少なくとも1つのR⁵が、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R^{7'}、NR³C(O)R⁷、NR³S(O)₂R⁴、S(O)₂R⁴、または1つもしくは複数のヒドロキシもしくはR⁶で置換された(C₁-C₄)アルキルである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1036]

少なくとも1つのR⁵が、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、または1つもしくは複数のヒドロキシもしくはR⁶で置換された(C₁-C₄)アルキルである、本発明1001～1035のいずれかの化合物。

[本発明1037]

少なくとも1つのR⁵が、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、またはシアノである、本発明1001～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

10

20

30

40

50

少なくとも1つの R^5 が、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NR^3C(O)R^7$ 、 $NR^3S(O)_2R^4$ 、または $S(O)_2R^4$ である、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1039]

少なくとも1つの R^5 が、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、または $NR^3C(O)R^7$ である、本発明1001～1035および1038のいずれかの化合物。

[本発明1040]

少なくとも1つの R^5 が、

1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または

1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含み、かつ1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1041]

少なくとも2つの R^5 が、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を任意に含む、3～5員飽和または5もしくは6員芳香環

を形成する、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1042]

少なくとも2つの R^5 が、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、フェニル環を形成する、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1043]

少なくとも2つの R^5 が、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を任意に含む、3～5員飽和環を形成する、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1044]

$R^{5'}$ がHである、本発明1001～1043のいずれかの化合物。

[本発明1045]

$R^{5'}$ が、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、またはシアノである、本発明1001～1043のいずれかの化合物。

[本発明1046]

少なくとも1つの R^6 が $NR^3C(O)R^7$ である、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1047]

少なくとも1つの R^6 が $C(O)NR^3R^7$ である、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1048]

少なくとも1つの R^7 が、 (C_1-C_4) アルコキシ、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、 CF_3 、F、または (C_3-C_{10}) シクロアルキルである、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1049]

少なくとも1つの R^7 がメチルまたはエチルである、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1050]

少なくとも1つの R^7 が、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキルである、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1051]

少なくとも1つの R^7 が、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1052]

R^7 および $R^{7'}$ が、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含む、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

10

20

30

40

50

を形成する、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1053]

R^3 および R^7 が、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、
NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の
 R^8 で置換されていてもよい、3～6員環
を形成する、本発明1001～1030、1032、および1036～1047のいずれかの化合物。

[本発明1054]

少なくとも1つの R^8 が、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシである、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1055]

pが0または1である、本発明1001～1054のいずれかの化合物。

[本発明1056]

pが0である、本発明1001～1055のいずれかの化合物。

[本発明1057]

pが1である、本発明1001～1055のいずれかの化合物。

[本発明1058]

XがFである、本発明1001～1057のいずれかの化合物。

[本発明1059]

XがClである、本発明1001～1057のいずれかの化合物。

[本発明1060]

mが、0、1、または2である、本発明1001～1059のいずれかの化合物。

[本発明1061]

mが0である、本発明1001～1060のいずれかの化合物。

[本発明1062]

mが1である、本発明1001～1060のいずれかの化合物。

[本発明1063]

mが2である、本発明1001～1060のいずれかの化合物。

[本発明1064]

nが1または2である、本発明1001～1063のいずれかの化合物。

[本発明1065]

nが1である、本発明1001～1064のいずれかの化合物。

[本発明1066]

nが2である、本発明1001～1064のいずれかの化合物。

[本発明1067]

表1から選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1068]

本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1069]

SSAOを調節する方法であって、それを必要としている対象に、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1070]

SSAO媒介性障害を処置する方法であって、それを必要としている対象に、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1071]

SSAO媒介性障害の処置においてまたはSSAOの調節において使用するための、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラ

10

20

30

40

50

ツグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1072]

SSAO媒介性障害の処置におけるまたはSSAOの調節における、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用。

[本発明1073]

SSAO媒介性障害を処置するかまたはSSAOを調節するための薬剤の製造において使用するための、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1074]

SSAO媒介性障害を処置するかまたはSSAOを調節するための薬剤の製造における、本発明1001～1067のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用。

[本発明1075]

SSAO媒介性障害が、炎症、肝臓炎、神経炎症、線維症、肝線維症、肺線維症、腎線維症、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、卒中もしくはその合併症、心筋梗塞、腎疾患、自己免疫疾患、代謝性疾患、または疼痛である、本発明1070の方法、本発明1071もしくは1073の使用のための化合物、または本発明1072もしくは1074の使用。

【発明を実施するための形態】

【0032】

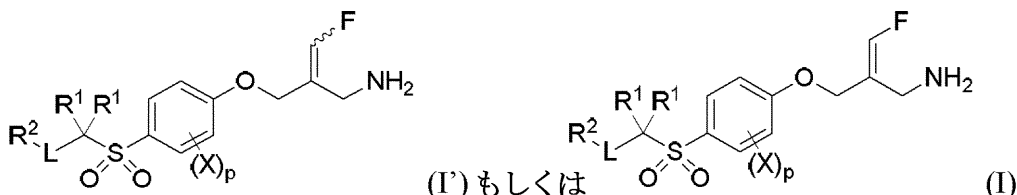
詳細な説明

本出願の化合物

本出願は、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ（SSAO）の活性を調節し得る化合物およびその組成物に関する。本出願は、SSAOが役割を果たす疾患または障害を処置、予防、または改善する方法であって、それを必要としている対象に、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の治療的有効量を投与することによる方法の特徴とする。本出願の化合物は、SSAOの活性を阻害することにより、様々なSSAO媒介性疾患および障害の処置において使用することができる。SSAOの阻害は、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、心血管疾患、代謝性疾患、炎症、および疼痛を含むが、それらに限定されない、疾患の処置、予防、または改善を提供する。

【0033】

本出願の第一の局面において、式（I'）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を記載する：



式中、

各Xは独立にClまたはFであり；

pは、0、1、2、または3であり；

Lは、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、-O-(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-であり、ここで置換(C₁-C₄)アルキレン、置換-O-(C₁-C₄)アルキレン、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-は1つまたは複数のL¹で置換されており；

各L¹は独立に、(C₁-C₄)アルキル、F、またはCF₃であるか；または2つのL¹は、それらが結合している原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し；

各 R^1 は独立に、H、F、メチル、エチル、または CF_3 であり；

R^2 は、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシで置換された (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $NR^3C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^3R^4$ 、フェニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1つもしくは2つの5～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここでフェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルは、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよく；

R^3 は、H、メチル、またはエチルであり；

R^4 は、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_1-C_4) アルキルまたは (C_3-C_{10}) シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、3～6員環を形成し；

各 R^5 は独立に、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NR^3C(O)R^7$ 、 $NR^3S(O)_2R^4$ 、 $S(O)_2R^4$ 、1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換された (C_1-C_4) アルキル、1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または1つもしくは2つの3～6員環とNおよびOから選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換されていてもよいヘテロシクリルであるか；または2つの R^5 は、それらが結合している1つもしくは複数の原子と一緒に、NおよびOから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を任意に含む3～5員飽和または5もしくは6員芳香環を形成し；

各 R^6 は独立に、 $NR^3C(O)R^7$ または $C(O)NR^3R^7$ であり；

各 R^7 は独立に、

OH、 (C_1-C_4) アルコキシ、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、F、もしくは (C_3-C_{10}) シクロアルキルで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニル

であり；

各 $R^{7'}$ は独立にH、メチル、またはエチルであるか；または

R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

を形成するか；または

R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、

NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含み、かつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環

を形成し；かつ

各 R^8 は独立に、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、OH、またはFである。

【0034】

いくつかの態様において、式 (I') または (I) の化合物において、各 R^7 は独立に、

(C_1-C_4) アルコキシ、1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシ、 CF_3 、F、もしくは (C_3-C_{10}) シクロアルキルで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル、または

1つもしくは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニル

である。

【0035】

いくつかの態様において、式 (I') または (I) の化合物は、式 (Ia)、(Ia-0)、(Ia')

、(Ia'-0)、(Ia1)、(Ia1-0)、(Ia1')、(Ia1'-0)、(Ia2)、(Ia2-0)、(

10

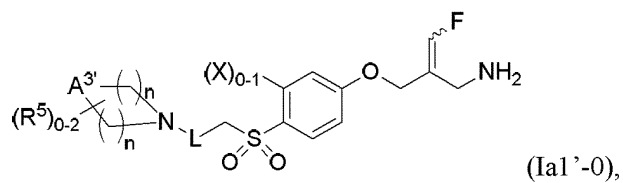
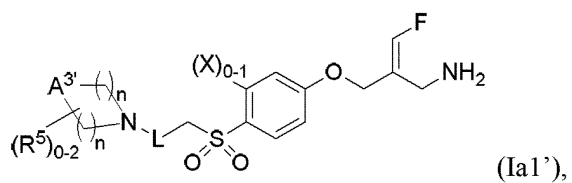
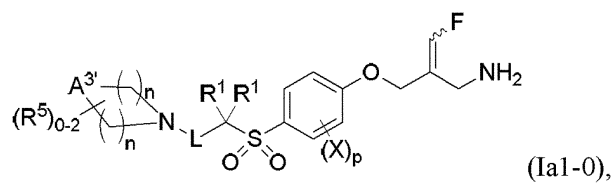
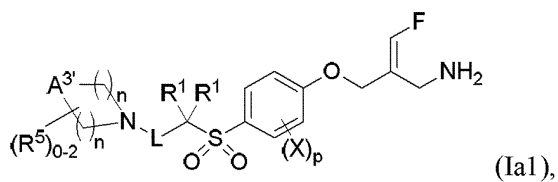
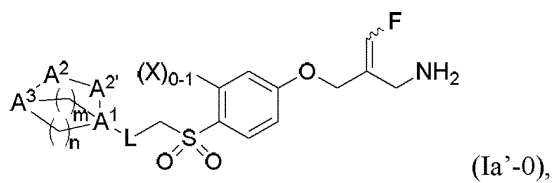
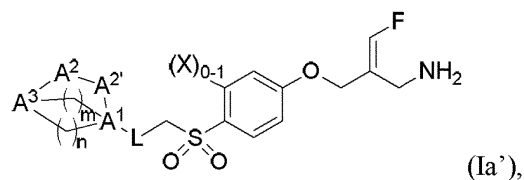
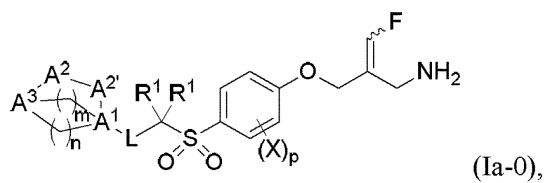
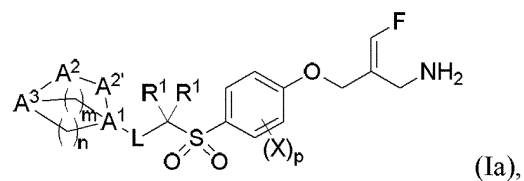
20

30

40

50

1a2'), (1a2'-0), (1a3), (1a3-0), (1a3'), もしくは (1a3'-0) の構造 :



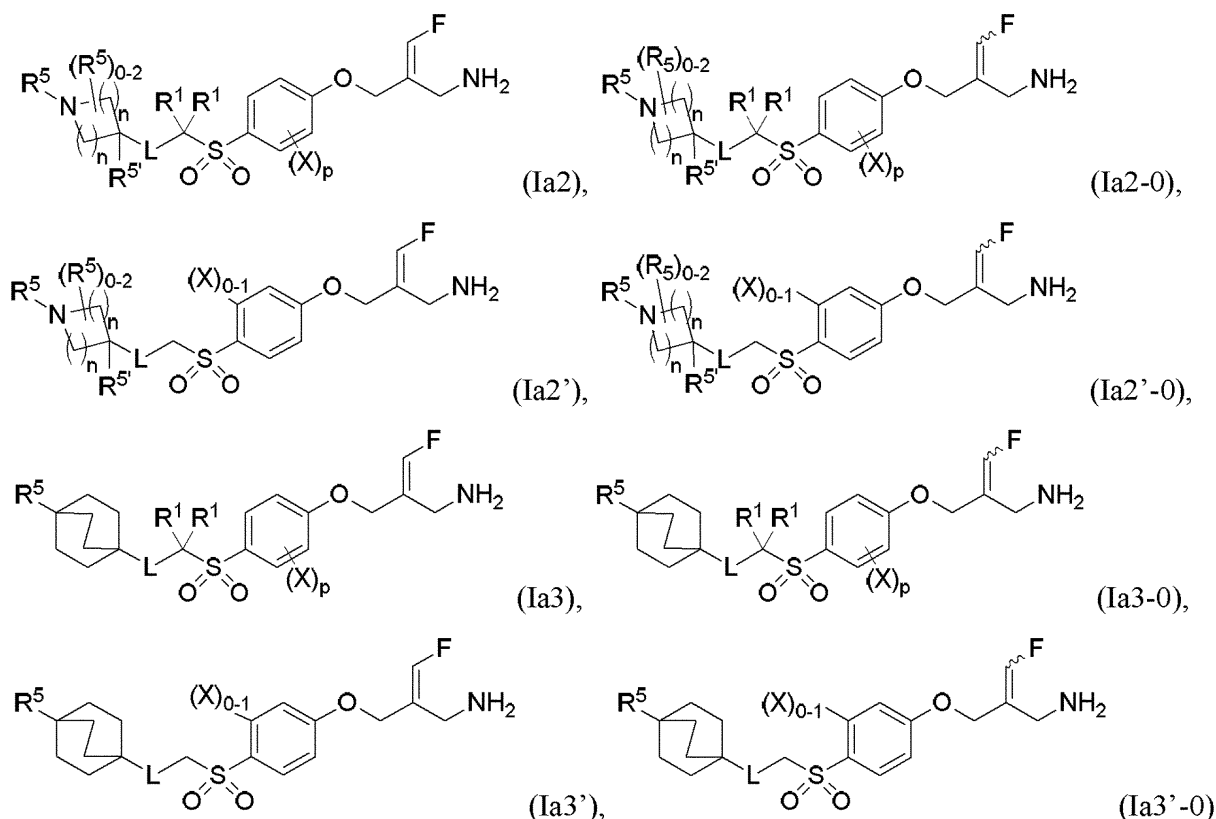
10

20

30

40

50



、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を有し、 式中、

A^1 はNまたは $CR^{5'}$ であり；

$R^{5'}$ は、H、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ、またはシアノであり；

A^2 および $A^{2'}$ はそれぞれ独立に、非存在、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、またはOであり、ただし A^2 および $A^{2'}$ の少なくとも1つは非存在ではなく、かつ $A^2-A^{2'}$ は、O-O、O-NH、O- NR^5 、NH-O、NH-NH、NH- NR^5 、 NR^5 -O、 NR^5 -NH、および NR^5 - NR^5 ではなく；

A^3 は、mが0である場合、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、もしくはOであるか、またはmが1もしくは2である場合、CHもしくは CR^5 であり、ただし A^2-A^3 は、O-O、O-NH、O- NR^5 、NH-O、NH-NH、NH- NR^5 、 NR^5 -O、 NR^5 -NH、および NR^5 - NR^5 ではなく；

$A^{3'}$ は、 CH_2 、 CHR^5 、 $C(R^5)_2$ 、NH、 NR^5 、またはOであり；

mは、0、1、または2であり；かつ

nは1または2である。

【0036】

いくつかの態様において、式 (I') または (I) の化合物は式 (Ib)、(Ib-0)、(Ib')、または (Ib'-0) の構造：

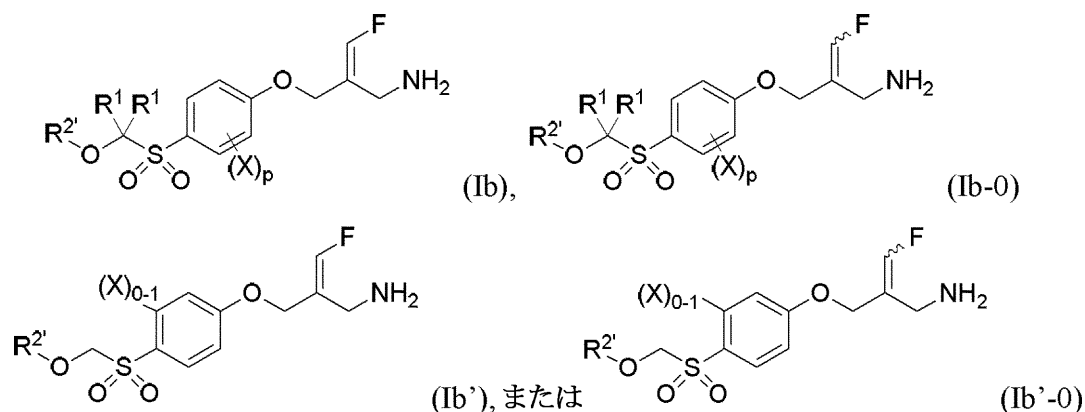
10

20

30

40

50



10

、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体を有し、

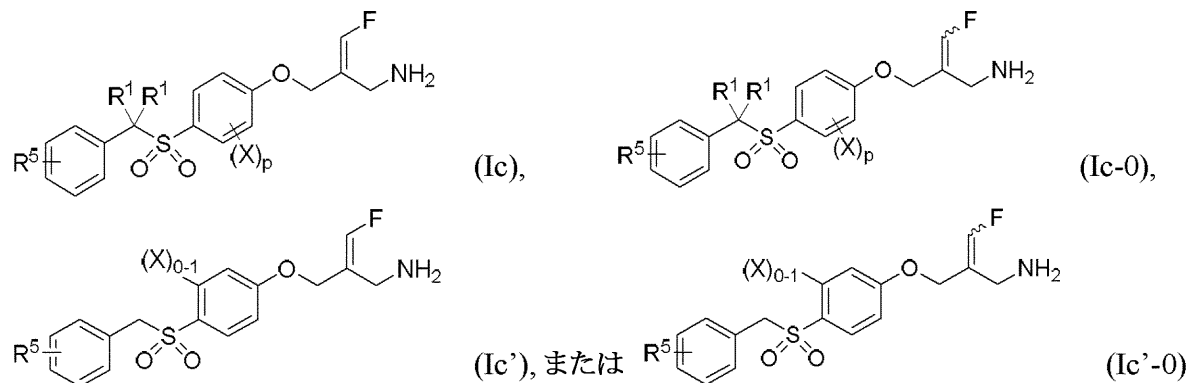
式中、 R^2' は1つもしくは複数の (C_1-C_4) アルコキシで置換された (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $NR^3C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^3R^4$ 、または1つもしくは2つの3~6員環とNおよびOから選択される1~3つのヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい。

【0037】

いくつかの態様において、式 (I') または (I) の化合物は、式 (Ic)、(Ic-0)、(Ic')

20

、または (Ic'-0) の構造：



30

、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体を有する。

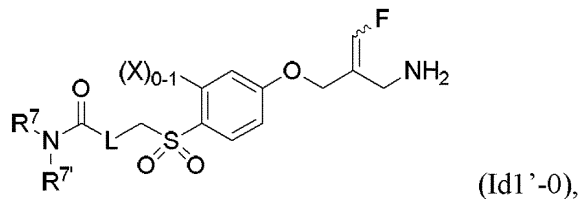
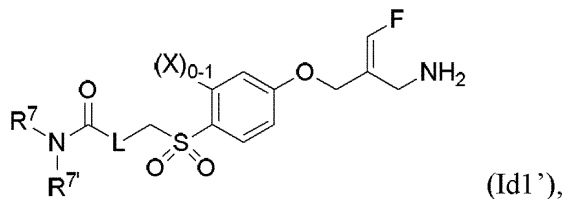
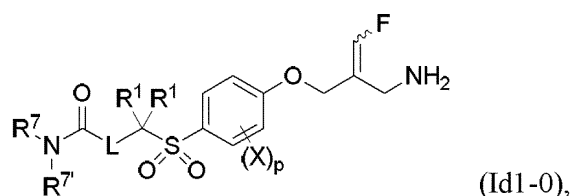
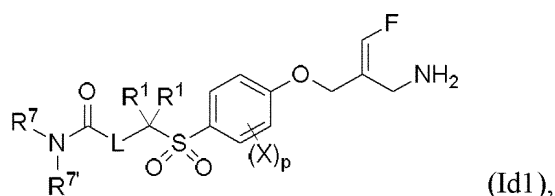
【0038】

いくつかの態様において、式 (I') または (I) の化合物は式 (Id1)、(Id1-0)、(Id1')

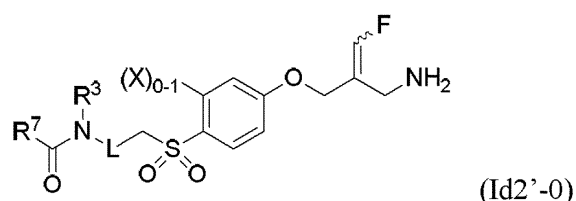
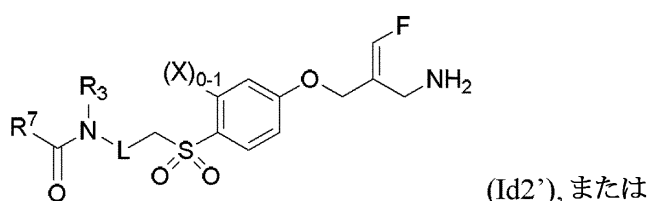
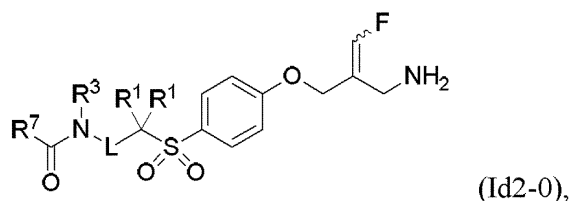
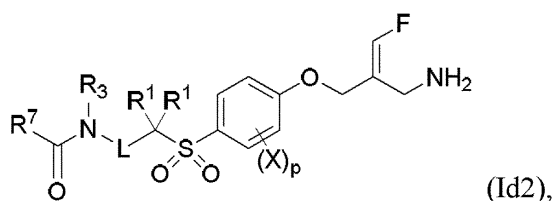
d1')、(Id1'-0)、(Id2)、(Id2-0)、(Id2')、または (Id2'-0) の構造：

40

50



10



20

、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、および互変異性体を有する。

【0039】

前述の式について、該当する場合、

いくつかの態様において、Lは、非存在、-O-、(C₁-C₄)アルキレン、置換(C₁-C₄)アルキレン、(C₁-C₄)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₄)アルキレン-O-である。

【0040】

いくつかの態様において、Lは、非存在、-O-、(C₁-C₂)アルキレン、置換(C₁-C₂)アルキレン、(C₁-C₂)アルキレン-O-、または置換(C₁-C₂)アルキレン-O-である。

【0041】

いくつかの態様において、Lは非存在または-O-である。

【0042】

いくつかの態様において、Lは非存在である。

【0043】

いくつかの態様において、Lは-O-である。

【0044】

いくつかの態様において、Lは、1つまたは複数のL¹で置換された(C₁-C₂)アルキレンである。

【0045】

いくつかの態様において、Lは、(C₁-C₂)アルキレン-O-または1つもしくは複数のL¹で置換された(C₁-C₂)アルキレン-O-である。

【0046】

いくつかの態様において、各L¹は独立に、(C₁-C₄)アルキル、F、またはCF₃である。

【0047】

いくつかの態様において、各L¹は独立に、メチル、エチル、F、またはCF₃である。

【0048】

いくつかの態様において、各L¹は独立にメチルまたはエチルである。

30

40

50

【0049】

いくつかの態様において、2つの L^1 は、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル環を形成する。

【0050】

いくつかの態様において、2つの L^1 は、それらが結合している原子と一緒に、シクロプロピル環を形成する。

【0051】

いくつかの態様において、各 R^1 はHである。

【0052】

いくつかの態様において、各 R^1 は独立に、F、メチル、エチル、または CF_3 である。

10

【0053】

いくつかの態様において、各 R^1 は独立にメチルまたはエチルである。

【0054】

いくつかの態様において、各 R^1 は独立にメチルまたは CF_3 である。

【0055】

いくつかの態様において、 R^2 は、1つまたは複数の(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）で置換された(C_1 - C_4)アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル）である。

20

【0056】

いくつかの態様において、 R^2 は、メトキシまたはエトキシで置換されたメチルまたはエチルである。

【0057】

いくつかの態様において、 R^2 は、(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）である。

【0058】

いくつかの態様において、 R^2 はメトキシまたはエトキシである。

【0059】

いくつかの態様において、 R^2 は $NR^3C(O)R^4$ または $C(O)NR^3R^4$ である。

30

【0060】

いくつかの態様において、 R^2 は、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよいフェニルである。

【0061】

いくつかの態様において、 R^2 は、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、(C_3 - C_8)シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、もしくはシクロオクチル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。

【0062】

いくつかの態様において、 R^2 は、1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、スピロ、架橋、または縮合ヘテロシクリル）である。

40

【0063】

いくつかの態様において、 R^2 は下記から選択されるヘテロシクリルである：



【 0 0 6 4 】

【 0 0 6 5 】

30

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

【 0 0 6 8 】

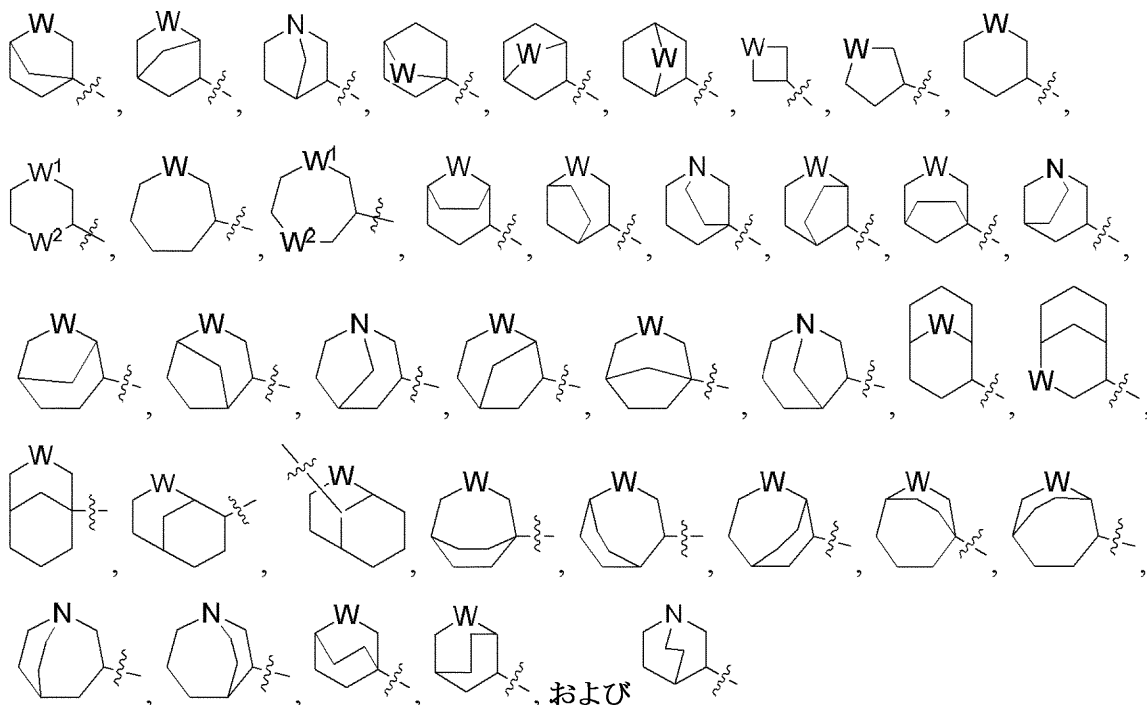
【 0 0 6 9 】

40

【 0 0 7 0 】

【 0 0 7 1 】

50



10

20

式中、W、W¹およびW²はそれぞれ独立に、1つまたは複数のR⁵でそれぞれ置換されていてもよい、CH₂、CHR⁵、C(R⁵)₂、O、S、NH、またはNR⁵である。

【0072】

いくつかの態様において、R³はHである。

【0073】

いくつかの態様において、R³はメチルまたはエチルである。

【0074】

いくつかの態様において、R⁴は、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチルである。

【0075】

いくつかの態様において、R⁴はメチルまたはエチルである。

【0076】

いくつかの態様において、R⁴は、1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよい(C₃-C₁₀)シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、もしくはシクロオクチル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。いくつかの態様において、R⁴は、1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよい(C₃-C₆)シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。いくつかの態様において、R⁴は、1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルである。

30

40

【0077】

いくつかの態様において、R³およびR⁴は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよい、3～6員環を形成する。いくつかの態様において、各R⁵は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

【0078】

いくつかの態様において、R³およびR⁴は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数のR⁵で置換されていてもよい、4～6員環を形成する。いくつかの態様において、各R⁵は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

50

【0079】

いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、3員環を形成する。いくつかの態様において、各 R^5 は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

【0080】

いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、4員環を形成する。いくつかの態様において、各 R^5 は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

10

【0081】

いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、5員環を形成する。いくつかの態様において、各 R^5 は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

【0082】

いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^5 で置換されていてもよい、6員環を形成する。いくつかの態様において、各 R^5 は独立に、メチル、エチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択される。

20

【0083】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、 (C_1-C_4) アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル）、 (C_1-C_4) アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NR^3C(O)R^7$ 、 $NR^3S(O)_2R^4$ 、 $S(O)_2R^4$ 、または1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換された (C_1-C_4) アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル）である。

【0084】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、 (C_1-C_4) アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル）、 (C_1-C_4) アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、または1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換された (C_1-C_4) アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル）である。

30

【0085】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、またはシアノである。

【0086】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $NR^3C(O)R^7$ 、 $NR^3S(O)_2R^4$ 、または $S(O)_2R^4$ である。

40

【0087】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、または $NR^3C(O)R^7$ である。

【0088】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい (C_3-C_{10}) シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、もしくはシクロオクチル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。いくつかの態様において、少

50

なくとも1つの R^5 は、1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい(C_3-C_6)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル)である。いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0089】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、1つまたは2つの3～6員環とNおよび0から選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、1つの3～6員環とNおよび0から選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、1つの3～6員環とNおよび0から選択される1～2つのヘテロ原子とを含みかつ1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、2つの3～6員環とNおよび0から選択される1～3つのヘテロ原子とを含みかつ1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、2つの3～6員環とNおよび0から選択される1～2つのヘテロ原子とを含みかつ1つまたは複数のヒドロキシまたは R^6 で置換されていてもよい、ヘテロシクリルである。

【0090】

いくつかの態様において、少なくとも2つの R^5 は、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、Nおよび0から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を任意に含む、3～5員飽和または5もしくは6員芳香環を形成する。

【0091】

いくつかの態様において、少なくとも2つの R^5 は、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、フェニル環を形成する。

【0092】

いくつかの態様において、少なくとも2つの R^5 は、それらが結合している1つまたは複数の原子と一緒に、Nおよび0から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を任意に含む、3～5員飽和環を形成する。

【0093】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^5 は、(C_1-C_4)アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、(C_1-C_4)アルコキシ(すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、または1つもしくは複数のヒドロキシもしくは R^6 で置換された(C_1-C_4)アルキルである。

【0094】

いくつかの態様において、 $R^{5'}$ はHである。

【0095】

いくつかの態様において、 $R^{5'}$ は、(C_1-C_4)アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、(C_1-C_4)アルコキシ(すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、ヒドロキシ、またはシアノである。

【0096】

いくつかの態様において、 $R^{5'}$ は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、またはシアノである。

【0097】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^6 は $NR^3C(O)R^7$ である。

【0098】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^6 は $C(O)NR^3R^7$ である。

【0099】

いくつかの態様において、各 R^7 は独立に

(C_1 - C_4)アルコキシ、1つもしくは複数の(C_1 - C_4)アルコキシで置換されていてもよい(C_1 - C_6)アルキル、 CF_3 、F、または(C_3 - C_{10})シクロアルキル、

1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい(C_3 - C_{10})シクロアルキル、あるいは

1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニル

である。

【0100】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 は、(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）、1つもしくは複数の(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）で置換されていてもよい(C_1 - C_6)アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル）、 CF_3 、F、または(C_3 - C_{10})シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、またはシクロオクチル）である。

【0101】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 は、(C_1 - C_6)アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル）または1つもしくは複数の(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）で置換された(C_1 - C_6)アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル）、 CF_3 、F、または(C_3 - C_{10})シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、もしくはシクロオクチル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。

【0102】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 は、(C_1 - C_6)アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル）または1つもしくは複数の(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ）で置換された(C_1 - C_6)アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル）、 CF_3 、F、または(C_3 - C_6)シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。

【0103】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 はメチルまたはエチルである。

【0104】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 は、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい(C_3 - C_{10})シクロアルキル（例えば、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、シクロヘプチル、もしくはシクロオクチル、またはスピロ、架橋、もしくは縮合シクロアルキル）である。

【0105】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^7 は、1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニルである。

【0106】

いくつかの態様において、各 R^7 はHである、

【0107】

いくつかの態様において、少なくとも1つの $R^{7'}$ はメチルまたはエチルである。

【0108】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環を形成する。

【0109】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、4～6員環を形成する。

【0110】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3または4員環を形成する。

【0111】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3員環を形成する。

【0112】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、4員環を形成する。

【0113】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、5員環を形成する。

【0114】

いくつかの態様において、 R^7 および $R^{7'}$ は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、6員環を形成する。

【0115】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3～6員環を形成する。

【0116】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、4～6員環を形成する。

【0117】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3または4員環を形成する。

【0118】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、3員環を形成する。

【0119】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、NおよびOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、4員環を形成する。

【0120】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、 N および O から選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、5員環を形成する。

【0121】

いくつかの態様において、 R^3 および R^7 は、それらが結合している（1つまたは複数の）原子と一緒に、 N および O から選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含みかつ1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよい、6員環を形成する。

【0122】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^8 は(C_1 - C_4)アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、または*t*-ブチル）または(C_1 - C_4)アルコキシ（すなわち、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、または*t*-ブトキシ）である。

10

【0123】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^8 はメチルまたはメトキシである。

【0124】

いくつかの態様において、少なくとも1つの R^8 は CF_3 または F である。

【0125】

いくつかの態様において、 p は0である。

【0126】

いくつかの態様において、 p は1である。

20

【0127】

いくつかの態様において、 X は F である。

【0128】

いくつかの態様において、 X は Cl である。

【0129】

いくつかの態様において、 m は0である。

【0130】

いくつかの態様において、 m は1である。

【0131】

いくつかの態様において、 m は2である。

30

【0132】

いくつかの態様において、 n は1である。

【0133】

いくつかの態様において、 n は2である。

【0134】

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^8 、 A^1 、 A^2 、 $A^{2'}$ 、 A^3 、 $A^{3'}$ 、 X 、 L 、 L^1 、 m 、 n 、および p の任意の1つに関する本明細書に記載の任意の部分は、 R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^8 、 A^1 、 A^2 、 $A^{2'}$ 、 A^3 、 $A^{3'}$ 、 X 、 L 、 L^1 、 m 、 n 、および p の残りの1つまたは複数に関する本明細書に記載の任意の部分と組み合わせることができる。

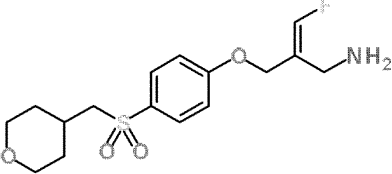
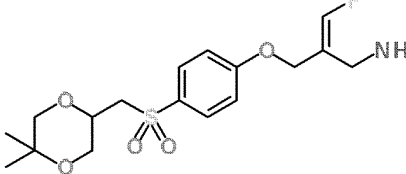
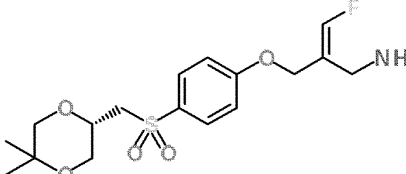
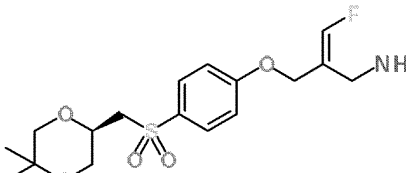
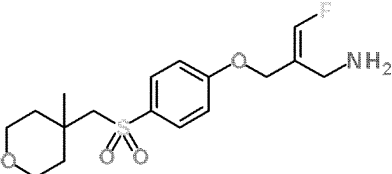
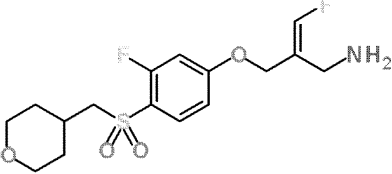
40

【0135】

本出願の非限定的例示的化合物には表1のものが含まれる。

【0136】

(表1)

化合物 番号	構造	化学名
1		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
2		(E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
3		(S,E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
4		(R,E)-2-((4-(((5,5-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
5		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
6		(E)-3-フルオロ-2-((3-フルオロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
7		(E)-3-フルオロ-2-((3-フルオロ-4- (((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
8		(E)-2-((3-クロロ-4-(((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ -2-エン-1-アミン
9		(E)-3-フルオロ-2-((2-フルオロ-4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
10		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H- ピラン-4-オール
11		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
12		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H- ピラン-4-カルボニトリル

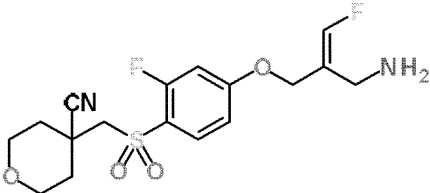
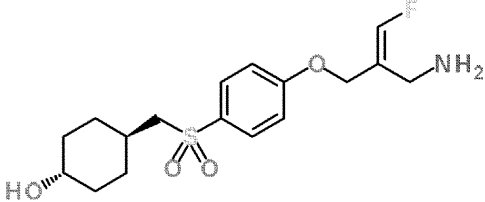
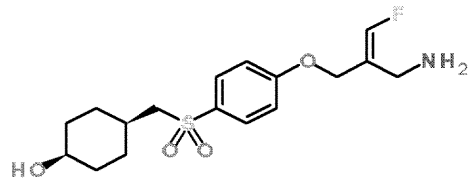
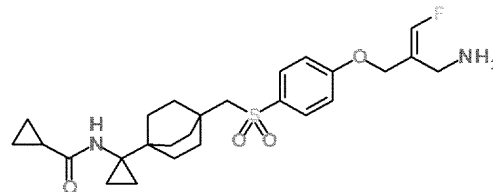
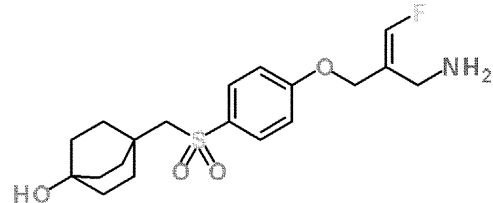
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
13		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル
14		(1r, 4r)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキサン-1-オール
15		(1s, 4s)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキサン-1-オール
16		(E)-N-(1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロピル)シクロプロパンカルボキサミド
17		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-オール

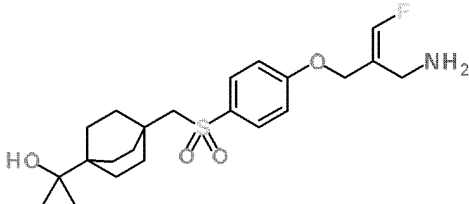
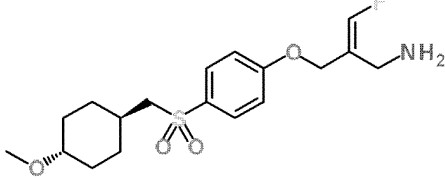
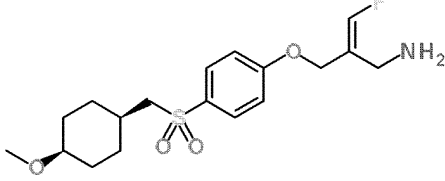
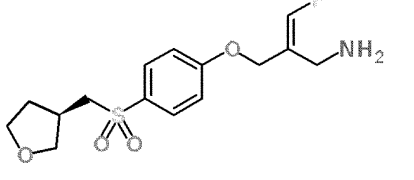
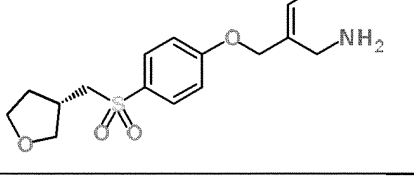
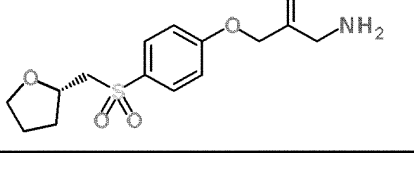
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
18		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン-1-オール
19		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
20		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
21		(R,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
22		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
23		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
24		(R,E)-3-フルオロ-2-((4- (((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
25		(E)-3-フルオロ-2-((4-((3-メトキシ -2-(メトキシメチル)プロピル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
26		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ)メチル)スルホニル)フェノキシ) メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
27		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)ピペリジン -1-イル)(シクロペンチル)メタノン
28		(E)-3-フルオロ-2-((4- ((メトキシメチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
29		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((2-メトキシエトキシ)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
30		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メトキシ)メチル) スルホニル)フェノキシ)メチル) プロパ-2-エン-1-アミン
31		(E)-3-フルオロ-2-((4- (((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)メトキシ)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン -1-アミン
32		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4- カルボニトリル
33		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル)-4- メチルピペリジン-1-イル)-2- メチルプロパン-1-オン
34		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル)-4- メチルピペリジン-1-イル)-2,2- ジメチルプロパン-1-オン
35		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メトキシ)メチル) ピペリジン-1-イル) (1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル)メタノン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
36		(E)-2-((4-(((1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)オキシ)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
37		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
38		(E)-3-フルオロ-2-((4-(((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
39		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン
40		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-(3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノン
41		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
42		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
43		(E)-アダマンタン-1-イル(4-(((4-((2- (アミノメチル)-3-フルオロアリル) オキシ)フェニル)スルホニル)メチル) ピペリジン-1-イル)メタノン
44		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) (シクロプロピル)メタノン
45		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) イソブチルアミド
46		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) (ピロリジン-1-イル)メタノン
47		(E)-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)フェニル) (ピロリジン-1-イル)メタノン
48		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) -2-シクロプロピルエタン-1-オン
49		(E)-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル) (1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル)メタノン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
50		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(シクロブチル)メタノン
51		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノン
52		(E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
53		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
54		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
55		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノン
56		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロブチル)メタノン

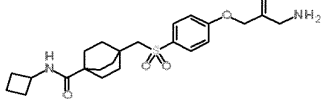
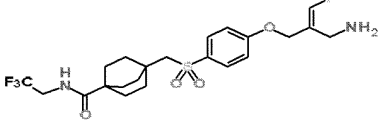
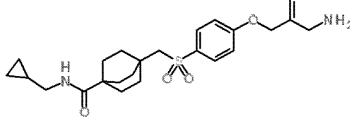
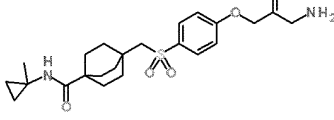
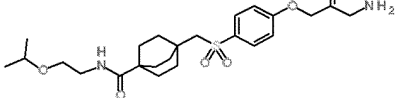
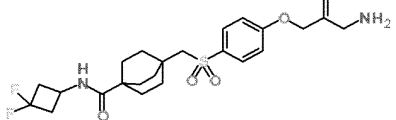
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
64		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
65		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
66		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(シクロプロピルメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
67		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
68		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
69		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
70		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(tert-ブチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
71		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(アゼチジン-1-イル)メタノン
72		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン
73		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロピル-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
74		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N,N-ジエチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
75		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロピルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
76		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド
77		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピパルアミド
78		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド
79		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド
80		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)イソブチルアミド
81		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド
82		(E)-2-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
83		(E)-1-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-メチルピロリジン-2-オン
84		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
85		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
86		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
87		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル
88		N-((1r,4r)-4-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド
89		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
90		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ピバルアミド
91		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド
92		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド
93		(R,E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン
94		(S,E)-1-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピロリジン-2-オン
95		(E)-3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-N-イソプロピル-N,2,2-トリメチルプロパンアミド
96		(E)-N-(3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N-メチルイソブチルアミド

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
97		(E)-N-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-N-エチルイソブチルアミド
98		(E)-N-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N-エチルイソブチルアミド
99		(E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
100		(E)-3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)(シクロペンチル)メタノン
101		(E)-4-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン
102		(E)-6-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピルピリダジン-3(2H)-オン
103		(E)-3-フルオロ-2-((4-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン
104		(R,E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン

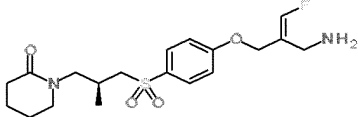
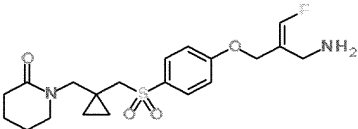
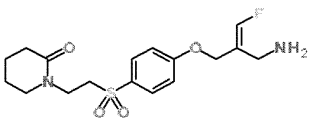
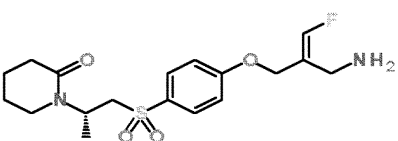
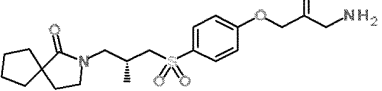
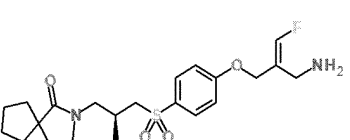
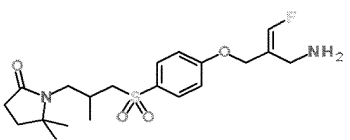
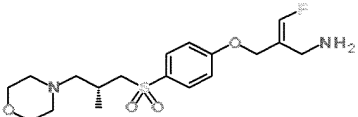
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
105		(S,E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン
106		(E)-1-((1-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-2-オン
107		(E)-1-(2-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン-2-オン
108		(S,E)-1-(1-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-2-オン
109		(R,E)-2-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
110		(S,E)-2-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
111		(E)-1-(3-((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)-2-メチルプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
112		(R,E)-3-フルオロ-2-((4-((2-メチル-3-モルホリノプロピル)スルホニル)フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
113		(S,E)-3-フルオロ-2-((4-((2-メチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
114		(E)-3-フルオロ-2- ((3-フルオロ-4-((2-メチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
115		(E)-2-((4-((2,2-ジメチル-3- モルホリノプロピル)スルホニル) フェノキシ)メチル)-3-フルオロプロパ -2-エン-1-アミン
116		(E)-3-フルオロ-2- ((4-(((1-(モルホリノメチル) シクロプロピル)メチル)スルホニル) フェノキシ)メチル)プロパ-2-エン-1- アミン
117		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)ピロリジン-2-オン
118		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)イソインドリン -1-オン
119		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)-3,4- ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
120		(E)-1'-(((4-((2-(アミノメチル)-3- フルオロアリル)オキシ)フェニル) スルホニル)メチル)スピロ [シクロプロパン-1,3'-インドリン] -2'-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
121		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
122		(E)-N-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-メチルイソブチルアミド
123		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
124		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-クロロフェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン
125		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-3,3-ジメチルピロリジン-2-オン
126		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-オン
127		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

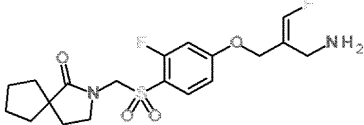
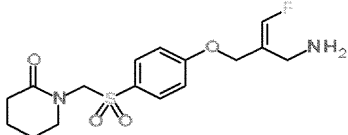
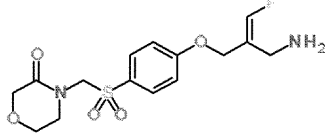
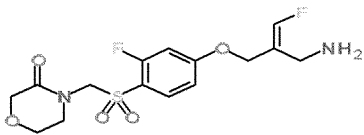
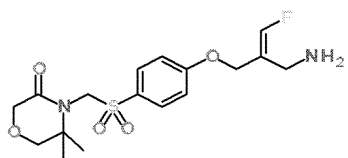
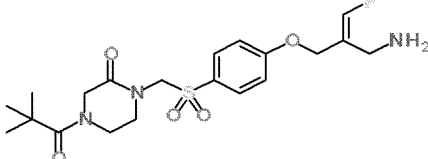
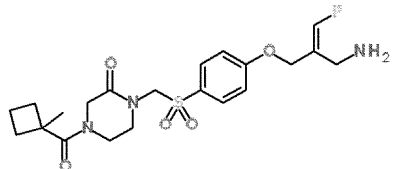
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
128		(E)-2-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
129		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-2-オン
130		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)モルホリン-3-オン
131		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)モルホリン-3-オン
132		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-5,5-ジメチルモルホリン-3-オン
133		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-ピバロイルピペラジン-2-オン
134		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペラジン-2-オン

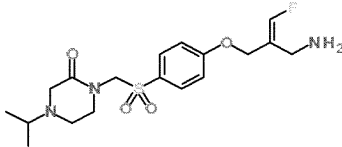
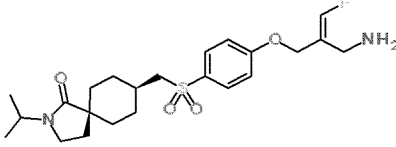
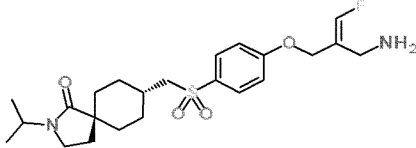
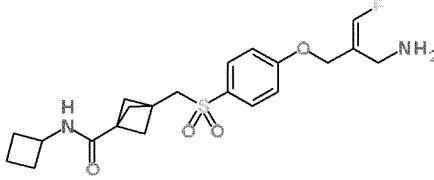
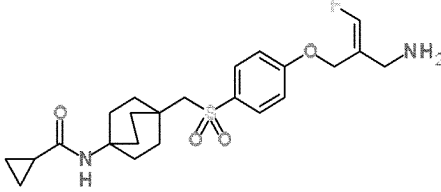
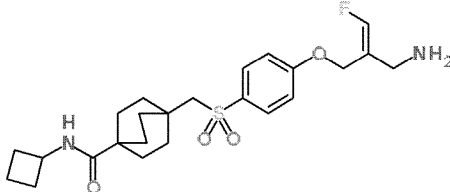
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
135		(E)-1-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-4-イソプロピルピペラジン-2-オン
136		(5r,8r)-8-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン
137		(5s,8s)-8-(((4-((E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-2-イソプロピル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン
138		(E)-3-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロチルビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド
139		(Z)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド
140		(Z)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロプロチルビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

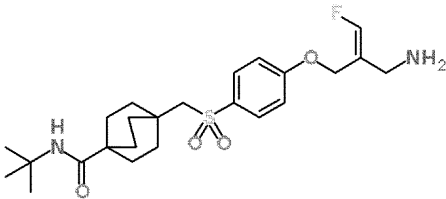
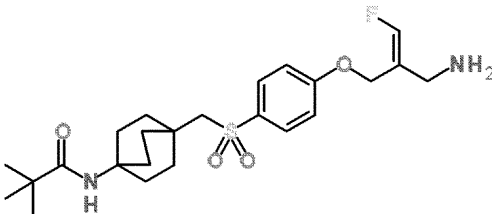
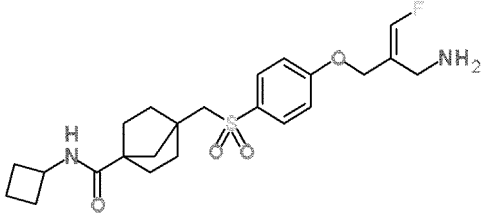
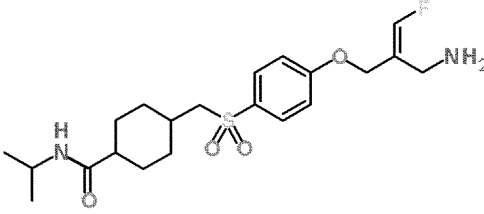
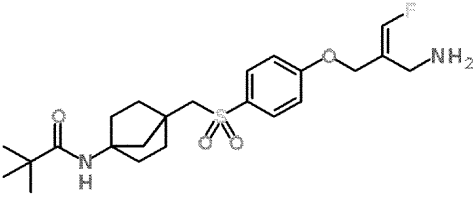
10

20

30

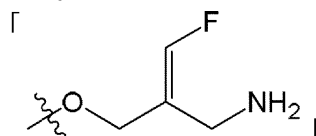
40

50

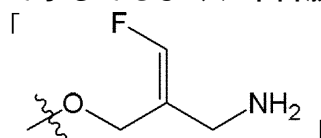
化合物 番号	構造	化学名
141		(Z)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(tert-ブチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド
142		(Z)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ピバルアミド
143		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-シクロブチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド
144		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-イソプロピルシクロヘキサン-1-カルボキサミド
145		(E)-N-(4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)ピバルアミド

化合物 番号	構造	化学名
146		(E)-4-(((4-((2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル)オキシ)フェニル)スルホニル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

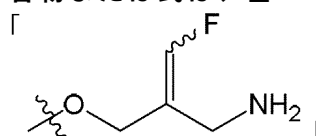
二重結合の存在により、本出願の化合物はシスもしくはトランス、またはZもしくはE立体配置であってもよい。本出願の化合物または式の構造において1つの立体配置を示し得るが、本出願は他の立体配置も包含することが理解される。例えば、本出願の化合物または式は、基



で示してもよく、本出願は基



を有する他の立体配置の化合物または式も包含する。いくつかの例において、本出願の化合物または式は、基



で示してもよく、これは化合物または式がシスもしくはトランス、またはZもしくはE立体配置であってもよいことを意味する。

【0138】

1つの態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は薬学的に許容される塩である。別の態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は溶媒和物である。別の態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は水和物である。

【0139】

本出願の詳細を以下の付随する記載において示す。本明細書に記載のものに類似または等価の方法および材料を本出願の実施または試験において使用し得るが、例示的方法および材料をここで記載する。本出願の他の特徴、目的、および利点は、記載から、および特許請求の範囲から明白であろう。本明細書および添付の特許請求の範囲において、文脈が明らかにそうではないと示さないかぎり、単数形は複数形も含む。特に記載がないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本出願が属する技術の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において引用するすべての特許および出版物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0140】

定義

「a」および「an」なる冠詞は、本出願において、冠詞の文法的目的語の1つまたは複数（すなわち、少なくとも1つ）を指すために用いる。例として、「要素（an element）」は1つの要素または複数の要素を意味する。

【0141】

「および/または」なる用語は、本出願において、特に記載がないかぎり、「および」または「または」のいずれかを意味するために用いる。

【0142】

本出願は、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物も含む。

【0143】

本明細書において用いられる「アルキル」なる用語は、一定の態様において、1～6つの炭素原子を含む飽和、直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。C₁-C₈アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、およびn-オクチルラジカルが含まれるが、それらに限定されない。C₁-C₆アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、およびn-ヘキシルラジカルが含まれるが、それらに限定されない。

【0144】

本明細書において用いられる「アルケニル」なる用語は、一定の態様において、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、2～6つの炭素原子を含む炭化水素部分から誘導される一価の基を指す。二重結合は別の基への結合点であってもよく、または結合点でなくともよい。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0145】

「アルコキシ」なる用語は、-O-アルキルラジカルを指す。

【0146】

本明細書において用いられる「ハル」、「ハロ」、「および「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される元素を指す。

【0147】

本明細書において用いられる「アリール」なる用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを含むが、それらに限定されない、縮合または非縮合の、1つまたは複数の芳香環を有する単環式または多環式炭素環系を指す。

【0148】

本明細書において用いられる「アラルキル」なる用語は、アリール環に結合されたアルキル残基を指す。例には、ベンジル、フェネチルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0149】

本明細書において用いられる「シクロアルキル」なる用語は、単環式または多環式飽和または部分不飽和炭素環化合物（縮合、架橋、またはスピロ環）から誘導される一価の基を指す。C₃-C₈シクロアルキルの例には、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、シクロペンチルおよびシクロオクチルが含まれるが、それらに限定されず；かつC₃-C₁₂シクロアルキルの例には、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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、およびビスシクロ[2.2.2]オクチルが含まれるが、それらに限定されない。同様に企図されるのは、1つの水素原子の除去による、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する単環式または多環式炭素環化合物から誘導される一価の基である。そのような基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0150】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、5～10の環原子を有し、そのうち1つの環原子はS、O、およびNから選択され；0、1、または2つの環原子はS、O、およびNから独立に選択される追加のヘテロ原子であり；かつ残りの環原子は炭素である、少なくとも1つの芳香環を有する単環式または多環式（例えば、二、もしくは三環式またはそれ以上）縮合または非縮合の、ラジカルまたは環系を指す。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0151】

本明細書において用いられる「ヘテロアラルキル」なる用語は、ヘテロアリール環に結合されたアルキル残基を指す。例には、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0152】

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、飽和または不飽和非芳香族3、4、5、6、7、もしくは8員単環式、7、8、9、10、11、もしくは12員二環式（縮合、架橋、またはスピロ環）、または11、12、13、もしくは14員三環式環系（縮合、架橋、またはスピロ環）を指し、ここで (i) 各環は酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1~3つの間のヘテロ原子を含み、(ii) 各5員環は0~1つの二重結合を有し、かつ各6員環は0~2つの二重結合を有し、(iii) 窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、かつ (iv) 窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基には、[1,3]ジオキサニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-ピリドン、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-5-アミン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-5-アミン、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-3-アミン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン、6-アザスピロ[3.4]オクタン-2-アミン、5-アザスピロ[3.4]オクタン-2-アミン、6-アザスピロ[3.4]オクタン-1-アミン、5-アザスピロ[3.4]オクタン-1-アミン、5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-7-アミン、7-アミノ-5-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン5,5-ジオキシド、5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン、8-アミノ-5-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン5,5-ジオキシドなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0153】

「アルキルアミノ」なる用語は、例えば、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ の構造を有する基を指し、ここで $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルは前に定義したとおりである。

【0154】

「ジアルキルアミノ」なる用語は、例えば、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})_2$ の構造を有する基を指し、ここで $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルは前に定義したとおりである。

【0155】

本出願に従い、本明細書に記載の任意のアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは、任意の芳香族基であり得る。芳香族基は置換または無置換であり得る。

【0156】

本明細書に記載のとおり、本出願の化合物は、上で一般に示すもの、または本出願の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示するものなどの、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。「置換されていてもよい」なる語句は、「置換または無置換の」なる語句と交換可能に用いられることが理解されよう。一般に、「置換された」なる用語は、「いてもよい」なる用語が後についても、またはつかなくても、所与の構造における水素ラジカルの、指定の置換基のラジカルによる置き換えを指す。特に記載がないかぎり、置換されていてもよい基は、基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造における複数の位置が指定の基から選択される複数の置換基で置換され得る場合、置換基はすべての位置で同じでも、または異なってもよい。本明細書において用いられる「置換されていてもよい」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されてい

てもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロシクリル」なる用語、および任意の他の置換されていてもよい基は、その上の水素原子の1、2、もしくは3つまたはそれ以上の、下記を含むが、それらに限定されない、置換基による独立の置き換えによって置換された、または置換されていない基を指す：

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保護ヒドロキシ、-NO₂、-CN、-NH₂、保護アミノ、-NH-C₁-C₁₂-アルキル、-NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、

-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH-ヘテロシクロアルキル、-ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、

-ジヘテロアリールアミノ、-O-C₁-C₁₂-アルキル、-O-C₂-C₁₂-アルケニル、-O-C₂-C₁₂-アルケニル、

10

-O-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-C₁-C₁₂-アルキル、-C(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、-C(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、-C(O)-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、

-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-アルキル、-CONH-C₂-C₁₂-アルケニル、

-CONH-C₂-C₁₂-アルケニル、-CONH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-CONH-アリール、-CONH-ヘテロアリール、

-CONH-ヘテロシクロアルキル、-OCO₂-C₁-C₁₂-アルキル、-OCO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、-OCO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、

20

-OCO₂-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-OCO₂-アリール、-OCO₂-ヘテロアリール、-OCO₂-ヘテロシクロアルキル、-OCONH₂、

-OCONH-C₁-C₁₂-アルキル、-OCONH-C₂-C₁₂-アルケニル、-OCONH-C₂-C₁₂-アルケニル、

-OCONH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-OCONH-アリール、-OCONH-ヘテロアリール、-OCONH-ヘテロシクロアルキル、

-NHC(O)-C₁-C₁₂-アルキル、-NHC(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHC(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHC(O)-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHC(O)-アリール、-NHC(O)-ヘテロアリール、-NHC(O)-ヘテロシクロアルキル、

30

-NHCO₂-C₁-C₁₂-アルキル、-NHCO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHCO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHCO₂-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHCO₂-アリール、-NHCO₂-ヘテロアリール、-NHCO₂-ヘテロシクロアルキル、

-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁-C₁₂-アルキル、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHC(O)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHC(O)NH-アリール、

-NHC(O)NH-ヘテロアリール、-NHC(O)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(S)NH₂、

-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-アルキル、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHC(S)NH-アリール、

40

-NHC(S)NH-ヘテロアリール、-NHC(S)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)NH₂、

-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-アルキル、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHC(NH)NH-アリール、-NHC(NH)NH-ヘテロアリール、

-NHC(NH)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)-C₁-C₁₂-アルキル、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-アルケニル、

-NHC(NH)-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHC(NH)-アリール、

50

-NHC(NH)-ヘテロアリール、-NHC(NH)-ヘテロシクロアルキル、-C(NH)NH-C₁-C₁₂-アルキル、
-C(NH)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-アルケニル、C(NH)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、
-C(NH)NH-アリール、-C(NH)NH-ヘテロアリール、-C(NH)NHヘテロシクロアルキル、
-S(O)-C₁-C₁₂-アルキル、-S(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、-S(O)-C₂-C₁₂-アルケニル、
-S(O)-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-S(O)-アリール、-S(O)-ヘテロアリール、-S(O)-ヘテロシクロアルキル-SO₂NH₂、
-SO₂NH-C₁-C₁₂-アルキル、-SO₂NH-C₂-C₁₂-アルケニル、-SO₂NH-C₂-C₁₂-アルケニル、
-SO₂NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-SO₂NH-アリール、-SO₂NH-ヘテロアリール、-SO₂NH-ヘテロシクロアルキル、
-NHSO₂-C₁-C₁₂-アルキル、-NHSO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、-NHSO₂-C₂-C₁₂-アルケニル、
-NHSO₂-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-NHSO₂-アリール、-NHSO₂-ヘテロアリール、-NHSO₂-ヘテロシクロアルキル、
-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル、-ヘテロシクロアルキル、
-C₃-C₁₂-シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、-メトキシメトキシ、-メトキシエトキシ、-SH、
-S-C₁-C₁₂-アルキル、-S-C₂-C₁₂-アルケニル、-S-C₂-C₁₂-アルケニル、-S-C₃-C₁₂-シクロアルキル、-S-アリール、
-S-ヘテロアリール、-S-ヘテロシクロアルキル、またはメチルチオメチル。

【0157】

本出願において用いられる「担体」なる用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を含み、対象の1つの器官、または体の部分から別の器官または体の部分に薬剤を運ぶまたは輸送することに関与する、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの、材料、組成物または媒体を意味する。

【0158】

本出願の化合物は塩を形成してもよく、これらも本出願の範囲内である。本明細書の式の化合物への言及は、特に記載がないかぎり、その塩への言及を含むと理解される。

【0159】

代表的な「薬学的に許容される塩」には、例えば、酢酸塩、アムソネート (amsonate) (4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ジスルホネート)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラリエート (clavulariate)、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フメレート (fumerate)、フィウナレート (fiunarate)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩 (1,1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エインボネート (einbonate))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩 (subacetate)、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート (suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、および吉草酸塩などの、水溶性および水不溶性塩が含まれる。

【0160】

例えば、化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体を含む、本出願の化合物は、他の溶媒分子との溶媒和型または非溶媒和型で存在し得る。

【0161】

「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量いずれかの溶媒を含む溶媒付加型を意味する。いくつかの化合物または塩は、結晶性固体状態中に固定のモル比の溶媒分子を捕捉し、したがって溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水であれば、形成される溶媒和物は水和物であり；溶媒がアルコールであれば、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は水の1つまたは複数の分子と、その中で水がH₂Oとしてのその分子状態を保持する物質の1つの分子との組み合わせによって形成される。

10

【0162】

鏡像異性型（不斉炭素非存在下でも存在し得る）、回転異性型、アトロプ異性体、およびジアステレオマー型を含む、様々な置換基上の不斉炭素により存在し得るものなどの、本発明の化合物（化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグ、ならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルのものを含む）のすべての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）は、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルなどの）と同様に、本出願の範囲内で企図される。例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス型およびトランス型の両方、ならびに混合物は本出願の範囲内に含まれる。本出願の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよく、あるいは、例えば、ラセミ体として、またはすべての他の、もしくは他の選択された立体異性体と混合されてもよい。本出願のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるSまたはR立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

20

【0163】

「異性体」なる用語は、同じ組成および分子量を有するが、物理的および/または化学的性質が異なる化合物を指す。構造上の相違は構成（幾何異性体）または偏光の平面を回転させる能力（立体異性体）の相違であり得る。立体異性体に関して、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は、1つまたは複数の不斉炭素原子を有してもよく、かつラセミ体、ラセミ混合物または個々の鏡像異性体もしくはジアステレオマーとして出現してもよい。

30

【0164】

本明細書において、化合物の構造式は、いくつかの場合には便宜上一定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含む。

【0165】

「異性」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の順序または空間におけるそれらの原子の配列が異なる化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配列が異なる異性体は「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼び、互いの重ね合わせ不可能な鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」または時に光学異性体と呼ぶ。反対の掌性の個々の鏡像異性型の等しい量を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ぶ。

40

【0166】

本出願の化合物は、不斉またはキラル中心を含んでもよく、したがって異なる立体異性型で存在し得る。本出願の化合物のすべての立体異性型ならびにラセミ混合物を含むその混合物は、本出願の一部を形成することが意図される。加えて、本出願は、すべての幾何および位置異性体を含む、例えば、本出願の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス型およびトランス型の両方、ならびに混合物は本出願の範囲内に含まれる。本明

50

細書に開示する各化合物は、化合物の一般構造に一致するすべての鏡像異性体を含む。化合物はラセミ型もしくは鏡像異性的に純粋な型、または立体化学に関する任意の他の型であってもよい。検定結果は、ラセミ型、鏡像異性的に純粋な型、または任意の他の型について収集されたデータを立体化学に関して反映させてもよい。

【0167】

4つの同一でない置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ぶ。

【0168】

「キラル異性体」とは、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。複数のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、または「ジアステレオマー混合物」と呼ぶジアステレオマーの混合物としてのいずれかで存在し得る。1つのキラル中心がある場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置（RまたはS）によって特徴づけられる。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間における配列を指す。考慮中のキラル中心に結合した置換基を、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116) に従って順位づける。

10

【0169】

「幾何異性体」とは、二重結合の周りの回転が妨害されることによって生じるジアステレオマーを意味する。これらの立体配置はシスおよびトランス、またはZおよびEなる接頭辞によりその名称で区別され、これらはCahn-Ingold-Prelog順位則によって基が分子の二重結合の同じ側または反対側にあることを示す。

20

【0170】

本出願の別の態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は鏡像異性体である。いくつかの態様において、化合物は(S)-鏡像異性体である。他の態様において、化合物は(R)-鏡像異性体である。さらに他の態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は(+)または(-)鏡像異性体であってもよい。化合物は複数の立体中心を含んでもよい。

【0171】

本出願の別の態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）はジアステレオマーである。いくつかの態様において、化合物はsynジアステレオマーである。他の態様において、化合物はantiジアステレオマーである。

30

【0172】

ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィおよび/または分別結晶化などの当業者には周知の方法によって、それらの物理化学的相違に基づき、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、鏡像異性体混合物を適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物などのキラル補助剤）との反応によりジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、かつ個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。鏡像異性体はキラルHPLCカラムを用いて分離することもできる。

40

【0173】

本出願の化合物は異なる互変異性型で存在することも可能で、すべてのそのような型は本出願の範囲内に含まれる。同様に、例えば、化合物のすべてのケト-エノールおよびイミン-エナミン型は本出願に含まれる。

【0174】

「互変異性体」は、平衡で存在し、1つの異性型から別のものへと容易に変換される、複数の異性体の1つである。この変換は隣接する共役二重結合のスイッチを伴う水素原子

50

のホルマール移動を生じる。互変異性体は溶液中で互変異性の組の混合物で存在する。固体形態では、通常は1つの互変異性体が主となる。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に到達することになる。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念を互変異性と呼ぶ。

【0175】

可能な様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移行が起こる。環鎖互変異性は、グルコースにより示されるとおり、糖鎖分子中のアルデヒド基（-CHO）が同じ分子中のヒドロキシ基（-OH）の1つと反応して環状（環の形状）形態になる結果として生じる。

10

【0176】

一般的な互変異性体の対は下記である：複素環（例えば、グアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基）中のケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミンおよびエナミン-イミン。

【0177】

本出願は、SSAOの調節に関連する疾患および障害の処置のために有用である、SSAOの阻害が可能な本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。本出願はさらに、SSAOを阻害するのに有用である、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

20

【0178】

いくつかの態様において、本出願は、BI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤に比べて、脳透過性の低下、すなわち、血液脳関門を通過しての透過性の低下などの、有利な特徴を有する、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）を提供する。

【0179】

いくつかの態様において、本出願は、SSAOの活性を阻害する際に、BI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤と少なくとも同程度に効力があり、かつBI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤に比べて、脳透過性の低下、すなわち、血液脳関門を通過しての透過性の低下などの、さらなる有利な特徴を有する、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）を提供する。

30

【0180】

いくつかの態様において、本出願は、SSAOの活性を阻害する際に、BI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤よりも効力が高い、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）を提供する。

40

【0181】

いくつかの態様において、本出願は、SSAOの活性を阻害する際に、BI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤よりも効力が高く、かつBI 1467335（PXS-4728A）を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の公知のSSAO阻害剤に比べて、脳透過性の低下、すなわち、血液脳関門を通過しての透過性の低下などの、さらなる有利な特徴を有する、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）を提供する。

【0182】

阻害剤の効力はIC₅₀値によって判定することができる。実質的に類似の条件下で判定して、より低いIC₅₀値を有する化合物は、より高いIC₅₀値を有する化合物よりも効力が高い

50

阻害剤である。脳透過性はBrain Kpuu値によって判定することができる。実質的に類似の条件下で判定して、より低い脳Kpuu値を有する化合物は脳透過性が低い。

【0183】

本出願の化合物を、酸化剤（例えば、3-クロロ過安息香酸(m-CPBA) および/または過酸化水素）での処理によりN-オキシドに変換して、本出願の他の化合物を得ることができる。したがって、すべての表示および特許請求する窒素含有化合物は、原子価および構造が許容する場合、表示の化合物およびそのN-オキシド誘導体（ $N \rightarrow O$ または N^+-O^- と示すことができる）の両方を含むと考えられる。さらに、他の例において、本出願の化合物中の窒素をN-ヒドロキシまたはN-アルコキシ化合物に変換することができる。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、m-CPBAなどの酸化剤による親アミンの酸化によって調製することができる。すべての表示および特許請求する窒素含有化合物は、原子価および構造が許容する場合、表示の化合物およびそのN-ヒドロキシ（すなわち、N-OH）およびN-アルコキシ（すなわち、N-OR、ここでRは置換または無置換 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルキニル、3～14員炭素環または3～14員複素環）誘導体の両方を包含するとも考えられる。

10

【0184】

本出願において用いられる「プロドラッグ」なる用語は、インビボで代謝的手段によって（例えば、加水分解によって）開示する化合物に変換可能な化合物を意味する。

【0185】

プロドラッグは薬剤の多くの望ましい性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造性など）を強化することが公知であるため、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体をプロドラッグ型で送達することができる。したがって、本出願は、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含む組成物を包含することが意図される。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳動物対象に投与すると、本出願の活性親薬物をインビボで放出する任意の共有結合担体を含むことが意図される。プロドラッグは、修飾が日常的操作で、またはインビボで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製する。プロドラッグは、本出願のプロドラッグを哺乳動物対象に投与すると、開裂してそれぞれ遊離ヒドロキシルまたは遊離アミノ基を形成する任意の基にヒドロキシルまたはアミノ基が結合した、本出願の化合物を含む。プロドラッグの例には、本明細書に記載の各式の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体中のアルコールおよびアミノ官能基の酢酸、ギ酸、および安息香酸誘導体が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0186】

「結晶多形」、「多形」または「結晶形」なる用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が異なる結晶充填配置で結晶化し得る結晶構造を意味し、これらはすべて同一の元素組成を有する。異なる結晶形は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的性質、安定性ならびに溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の因子によって1つの結晶形が優勢になり得る。

40

【0187】

本明細書において用いられる「類縁体」なる用語は、別の化合物と構造的に類似であるが、組成がわずかに異なる（1つの原子の異なる元素の原子による置き換え、または特定の官能基の存在、または1つの官能基の別の官能基による置き換えのような）化合物を指す。したがって、類縁体は、基準化合物に対して機能および外観は類似または同等であるが、構造または起源は異なる化合物である。

【0188】

50

本出願はまた、自然界に最も一般的に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で1つまたは複数の原子が置き換えられているという事実を除いて、本明細書に記載の各式において列挙されるものと同一である、同位体標識化合物も包含する。本出願の化合物に組み入れることができる同位体の例には、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^2H および ^{18}F などの、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体が含まれる。

【0189】

前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、本出願の範囲内である。本出願の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられたものは、薬物および/または基質組織分布検定において有用である。トリチウム標識、すなわち ^3H 、および炭素14、すなわち ^{14}C 同位体は、調製の容易さおよび検出ゆえに有用である。 ^{11}C および ^{18}F 同位体はPET（陽電子放出断層撮影）において有用である。PETは脳画像法において有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換によって、代謝安定性の増大により得られる一定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または必要な用量の減少を得ることができ、したがっていくつかの状況において好ましいことがあり、本出願の同位体標識化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は一般に、容易に入手可能な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、本明細書に記載のスキームおよび/または実施例に開示する手順を行うことによって調製することができる。1つの態様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、同位体標識されていない。

【0190】

本出願において用いられる「投与する」、「投与すること」、または「投与」なる用語は、開示する化合物もしくは開示する化合物の薬学的に許容される塩または組成物を対象に直接投与すること、あるいは対象の体内で等量の活性化合物を生成し得る、化合物もしくは化合物の薬学的に許容される塩または組成物のプロドラッグ、誘導体または類縁体を対象に投与することを指す。

【0191】

「患者」または「対象」は哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、またはサル、チンパンジー、ヒヒもしくはアカゲザルなどの非ヒト霊長類である。

【0192】

化合物または薬学的組成物に関連して用いられる場合、「有効量」または「治療的有效量」は、本明細書に記載の対象の疾患を処置または予防するのに有効な量である。

【0193】

対象に関して「処置すること」なる用語は、対象の障害の少なくとも1つの症状を改善することを指す。処置することには、障害を治癒すること、改善すること、または少なくとも部分的に寛解させることが含まれる。

【0194】

本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、疾患、状態または障害を予防するために用いることもできる。本明細書において用いられる「予防すること」または「予防する」は、疾患、状態または障害の症状または合併症の発症を軽減または排除することを記載する。

【0195】

「障害」なる用語は、本出願において、特に記載がないかぎり、疾患、状態、または病気になる用語を意味するために用いられ、かつこれらと交換可能に用いられる。

【0196】

10

20

30

40

50

本明細書において用いられる「SSAO媒介性」疾患または障害なる用語は、SSAOまたはその変異体が役割を果たすことが公知の、任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本出願の別の態様は、SSAOまたはその変異体が役割を果たすことが公知の、1つまたは複数の疾患を処置することまたはその重症度を低減することに関する。具体的には、本出願は、肝疾患、肝臓炎、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アテローム性動脈硬化症、卒中およびその合併症、慢性腎疾患、アルツハイマー病、心血管疾患、代謝性疾患、炎症、疼痛、および骨関節炎に関連する疼痛、神経炎症から選択される疾患または状態を処置するまたはその重症度を低減する方法であって、それを必要としている対象に、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の組成物を投与する段階を含む方法に関する。

10

【0197】

化合物の調製法

本出願の化合物は、標準の化学を含む様々な方法によって作製してもよい。適切な合成経路を以下のスキームに示す。

【0198】

本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）は、部分的に以下の合成スキームによって示す、有機合成の分野において公知の方法によって調製してもよい。以下に記載するスキームにおいて、感受性または反応性基の保護基を必要に応じ、一般的な原理または化学に従って用いることはよく理解される。保護基は有機合成の標準法に従って操作する（T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999）。これらの基は、化合物合成の都合のよい段階で、当業者には容易に明らかとなる方法を用いて除去する。選択の工程、ならびに反応条件およびそれらの実行順序は、本出願の化合物の調製と一致するものである。

20

【0199】

当業者であれば、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）中に立体中心が存在するかどうかを理解するであろう。したがって、本出願は、両方の可能な立体異性体を含み（合成中に指定されないかぎり）、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体および/またはジアステレオマーも含む。化合物が単一の鏡像異性体またはジアステレオマーとして望まれる場合、立体特異的合成によって、または最終生成物もしくは任意の好都合な中間体の分割によって得てもよい。最終生成物、中間体、または出発原料の分割は、当技術分野において公知の任意の適切な方法によって行ってもよい。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) 参照。

30

【0200】

本明細書に記載の化合物は、市販の出発原料から作製してもよく、または公知の有機、無機、および/もしくは酵素的工程を用いて合成してもよい。

【0201】

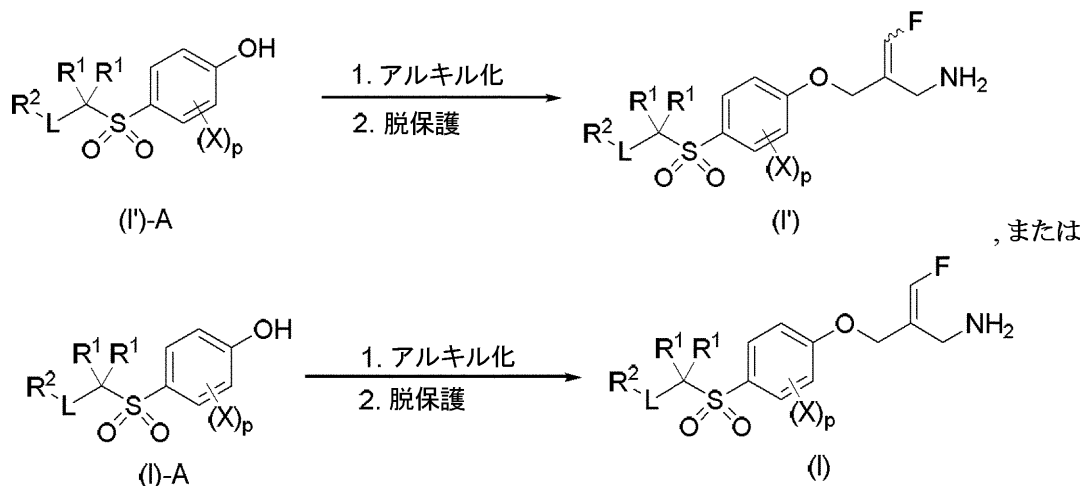
本出願の化合物は、有機合成の当業者には周知のいくつかの様式で調製することができる。例として、本出願の化合物は、当業者には理解されるとおり、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野において公知の合成法、またはその変形と共に用いて合成することができる。好ましい方法には、以下に記載の方法が含まれるが、それらに限定されない。本出願の化合物（すなわち、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物））は、一般スキーム1に概略を示す段階に従って合成することができる。出発原料は市販されているか、または報告された文献中の公知の手順により、もしくは例示のとおり作製する。

40

【0202】

一般スキーム1

50



10

スキーム1は、式 (I') または (I) の化合物の一般合成を示す。具体的には、化合物 (I) -Aまたは化合物 (I') -Aのヒドロキシル基を適切に保護したアミンで、典型的には塩基性条件下でアルキル化することができ、これを脱保護して式 (I') または (I) の化合物を得ることができる。

【0203】

前述の工程から得た鏡像異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体の混合物は、分離の特性に応じて、キラル塩技術、順相、逆相もしくはキラルカラムを用いてのクロマトグラフィにより、それらの単一の成分に分離することができる。

20

【0204】

分析法、材料、および機器

特に記載がないかぎり、試薬および溶媒は商業的供給元から受け取ったままで用いた。プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルはBrukerまたはVarian分光計のいずれかにより400MHzで得た。スペクトルはppm (δ) で示し、カップリング定数Jはヘルツで報告した。テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用いた。液体クロマトグラフィ-質量分析 (LC/MS) はSHIMADZU LCMS-2020EVまたはAgilent 1260-6125B LCMSを用いて収集した。純度および低分解能質量スペクトルデータはAgilent 1260-6125B LCMSシステム (Diode Array Detector、およびAgilent G6125BA Mass spectrometerと共に) を用いて、またはWaters Acquity UPLCシステム (Diode Array Detector、およびWaters 3100 Mass Detectorと共に) を用いて測定した。純度はUV波長214nm、220nm、254nmおよびESIで特徴づけた。カラム: poroshell 120 EC-C18 2.7 μm 4.6 $\times$ 100mm; 流速0.8mL/分; 溶媒A (100/0.1 水/ギ酸)、溶媒B (100 アセトニトリル); 勾配: 5%Bを0.3分まで保持、5~95%Bを0.3~2分、95%Bを4.8分まで保持、95~5%Bを4.8~5.4分、次いで5%Bを6.5分まで保持。または、カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 $\times$ 50mm; 流速0.5mL/分; 溶媒A (0.1%ギ酸水)、溶媒B (アセトニトリル); 勾配: 5%Bを0.2分間保持、5~95%Bを0.2~2.0分、95%Bを3.1分まで保持、次いで3.5分で5%B。

30

40

【0205】

以下の実施例および本明細書の他所で用いる略語は下記である:

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

IPA イソプロピルアルコール

IPE ジイソプロピルエーテル

MeCN アセトニトリル

AMMN アンモニア、7.0M溶液/MeOH

THF テトラヒドロフラン

50

m-CPBA 3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸

FCC フラッシュカラムクロマトグラフィ

DCM ジクロロメタン

LC/MS 液体クロマトグラフィ-質量分析

MeOH メタノール

MS 質量分析

n-BuOH n-ブチルアルコール

NMP N-メチルピロリジノン

NMR 核磁気共鳴

ppm 百万分率

TEA トリエチルアミン

【0206】

生物検定

本出願の化合物の生物活性を、当技術分野において公知の方法および検定により査定することができる。例えば、本出願の化合物の効力を、SSAO活性検定により評価することができる。簡単に言うと、本出願の化合物を組換えhSSAO、hMAO-A、およびhMAO-Bアイソフォームに適用することができ、発光基質を添加し、続いて酸化した後に酵素のアミノキシダーゼ活性を測定する（例えば、PromegaのMAO-Glo検定キットにより）。IC₅₀を、例えば、4-パラメーター非線形回帰ルーチンを用いて用量反応曲線を当てはめることにより、算出することができる。

【0207】

加えて、本出願の化合物は、脳透過性の低下などのさらなる有利な生物活性を有し、これは当技術分野において公知の方法および検定により評価することができる。例えば、血液脳関門（BBB）検定およびタンパク質結合検定からなるBrain K_{puu}検定を用いることができる。タンパク質結合検定は、それぞれf_u(脳)およびf_u(血漿)を計算するための脳溶解物および血漿に対する平衡透析を含む。BBB検定は、実験動物において1mg/kg IV投薬で行うことができる。本出願の化合物の投与後、血漿および脳試料を回収して、化合物濃度（C_{血漿}およびC_脳）を分析することができる。試験化合物のK_{puu}値は、以下の式：

$$K_{puu} = \frac{C_{脳}}{C_{血漿}} \times \frac{f_{u(脳)}}{f_{u(血漿)}} \quad (1)$$

で算出することができる。

【0208】

化合物の使用法

本発明の化合物は、膜結合型SSAO/VAP-1または可溶性SSAO/VAP-1などの、アミノキシダーゼ酵素を調節（例えば、阻害）するのに有用である。化合物の相対的阻害効力は、様々な様式で、例えば、組換えヒトタンパク質もしくは組換え非ヒト酵素でのインビトロ検定で、正常な酵素を発現する細胞検定で、またはインビボ試験で、SSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性を阻害するのに必要な量により判定することができる。したがって、本出願は、疾患または障害の処置のために、膜結合型SSAO/VAP-1または可溶性SSAO/VAP-1などの、アミノキシダーゼ酵素を調節（例えば、阻害）する方法に関する。

【0209】

本出願の化合物は、SSAOに関連する疾患または障害（例えば、SSAOの過剰発現、調節不全、または異常活性）の処置のために有用である。SSAOに関連する疾患または障害には、炎症または炎症性疾患、線維症または線維性疾患、肝疾患、心血管疾患、自己免疫疾患、および代謝性疾患が含まれるが、それらに限定されない。

【0210】

炎症または炎症性疾患（例えば、SSAOに関連する炎症または炎症性疾患）には、関節炎、滑膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸疾患、喘息（例えば、好酸球性喘息、重症喘息、ウイルス性悪化性喘息）、慢性疼痛、骨関節炎由来の慢性疼痛、慢性閉塞性肺

10

20

30

40

50

疾患、嚢胞性線維症、気管支拡張症、肝自己免疫疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、自己免疫性胆管炎、アルコール性肝疾患、NAFLD、NASH、神経炎、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患、卒中およびその合併症、心筋梗塞およびその合併症、卒中後の炎症性細胞性組織破壊、乾癬、接触皮膚炎、糖尿病による炎症、皮膚炎症、肺炎症、肝臓炎などが含まれるが、それらに限定されない。

【0211】

線維症または線維性疾患（例えば、SSAOに関連する線維性疾患）には、嚢胞性線維症、肺線維症（例えば、特発性肺線維症）、肝線維症、腎線維症、肺線維症、他の臓器および組織の線維症、放射線誘発性線維症、および過剰な線維症が疾患病態に寄与する他の疾患などが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0212】

肝疾患（例えば、SSAOに関連する肝疾患）には、肝臓炎、肝線維症、NASH、NAFLD、肝硬変、肝自己免疫疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、自己免疫性胆管炎、およびアルコール性肝疾患が含まれるが、それらに限定されない。

【0213】

呼吸器疾患（例えば、SSAOに関連する呼吸器疾患）には、肺線維症、肺炎症、喘息（例えば、好酸球性喘息、重症喘息、ウイルス性悪化性喘息）、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、および気管支拡張症が含まれるが、それらに限定されない。

【0214】

本出願の別の局面は、SSAOの調節（例えば、SSAOの阻害）に関連する疾患または障害を処置、予防、阻害、または排除する方法に関する。方法は、SSAOの調節に関連する疾患または障害の処置を必要としている対象に、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体あるいは本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む。1つの態様において、SSAO媒介性障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

20

【0215】

本出願の別の局面は、SSAOを調節する方法であって、それを必要としている対象に、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）の薬学的組成物の治療的有效量を投与する段階を含む方法に関する。1つの態様において、SSAOを調節することはSSAOを阻害することである。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

30

【0216】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性障害の処置法において用いるための、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。1つの態様において、SSAO媒介性障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

40

【0217】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性障害の処置法において用いるための、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物に関する。1つの態様において、SSAO媒介性障害は本明細書に記載の疾患

50

または障害である。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

【0218】

本出願の別の局面は、SSAOを調節する際に用いるための、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。1つの態様において、SSAOを調節することはSSAOを阻害することである。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

【0219】

本出願の別の局面は、SSAOを調節する際に用いるための、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物に関する。1つの態様において、SSAOを調節することはSSAOを阻害することである。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

10

【0220】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用に関する。1つの態様において、SSAO媒介性障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

20

【0221】

本出願の別の局面は、SSAO媒介性疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物の使用に関する。1つの態様において、SSAO媒介性障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

【0222】

本出願の別の局面は、SSAOを調節するための薬剤の製造における、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用に関する。1つの態様において、SSAOを調節することはSSAOを阻害することである。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

30

【0223】

本出願の別の局面は、SSAOを調節するための薬剤の製造における、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物の使用に関する。1つの態様において、SSAOを調節することはSSAOを阻害することである。いくつかの態様において、SSAOは野生型SSAOである。他の態様において、SSAOは変異体SSAOである。

40

【0224】

開示する本出願の化合物は、対象において障害を処置もしくは予防する、および/またはその発生を予防するための有効量で投与することができる。

【0225】

本出願の化合物は、1つまたは複数の治療剤（薬学的組み合わせ）または治療法、例えば、非薬物療法との併用療法において、治療的有效量で投与することができる。例えば、他の抗増殖、抗癌、免疫調節または抗炎症物質との相乗作用が起こり得る。いくつかの態

50

様において、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）を、抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、神経向性因子、心血管疾患処置剤、肝疾患処置剤、肺疾患処置剤、腎疾患処置剤、眼疾患処置剤、皮膚疾患処置剤、抗ウイルス剤、血液障害処置剤、糖尿病処置剤、および免疫不全障害処置剤から選択されるさらなる治療剤との組み合わせで投与する。本出願の化合物を他の治療法と共に投与する場合、同時投与する化合物の用量は当然のことながら、用いる共薬の種類、用いる具体的薬物、処置中の状態などに応じて変動することになる。

【0226】

併用療法は、本化合物の、他の生物活性成分（抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、神経向性因子、心血管疾患処置剤、肝疾患処置剤、抗ウイルス剤、血液障害処置剤、糖尿病処置剤、免疫不全障害処置剤、および疼痛処置剤などであるが、それらに限定されない）および非薬物療法（手術または放射線処置などであるが、それらに限定されない）とのさらなる組み合わせでの投与を含む。例えば、本出願の化合物は、他の薬学的活性化合物、好ましくは本出願の化合物の効果を増強することができる化合物との組み合わせで使用することができる。本出願の化合物は、他の薬物療法または処置法と同時（単一調製物または別々の調製物として）または逐次に投与することができる。一般に、併用療法は、単一の治療サイクルまたは治療過程の間に複数の薬物の投与を想定する。

【0227】

薬学的組成物

本出願は、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体との組み合わせで含む薬学的組成物も提供する。

【0228】

「薬学的組成物」は、本出願の化合物を対象への投与に適した形態で含む製剤である。1つの態様において、薬学的組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル剤、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一のポンプ、またはバイアルを含む、任意の様々な形態である。組成物の単位用量中の活性成分（例えば、開示する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の製剤）の量は、有効量であり、関与する特定の処置に応じて変動する。当業者であれば、患者の年齢および状態に応じて、用量に日常的変動を加えることが時に必要であることを理解するであろう。用量は投与経路にも依存することになる。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などを含む、様々な経路が企図される。本出願の化合物の局所または経皮投与のための剤形には、散剤、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、液剤、パッチおよび吸入剤が含まれる。1つの態様において、活性化合物を薬学的に許容される担体、および必要とされる任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と、無菌条件下で混合する。

【0229】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される」なる語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織と接触しての使用に適し、妥当な損益比に見合う、化合物、材料、組成物、担体、および/または剤形を指す。

【0230】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般に安全、非毒性で、かつ生物学的にもそれ以外でも有害でない薬学的組成物を調製する際に有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトの薬学的使用のために許容される賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲において用いられる「薬学的に許容される賦形剤」は、1つおよび複数両方のそのような賦形剤を含む。

【0231】

本出願の薬学的組成物を、その意図される投与経路に適合するように製剤する。投与経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、および経粘膜投与が含まれる。非経口、皮内、または皮下適用のために用いられる液剤または懸濁剤は以下の成分を含み得る：注射用水、食塩液、固定油、ポリエチルエングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性の調節剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調節することができる。非経口調製物はガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数用量バイアル中に封入することができる。

10

【0232】

本出願の化合物または薬学的組成物を、化学療法処置のために現在用いられている多くの周知の方法において対象に投与することができる。選択した用量は、有効な処置となるのに十分であるが、許容されない副作用を引き起こすほど高くないものであるべきである。疾患状態および患者の健康の状況は、好ましくは処置中および処置後の適切な期間、詳しくモニタリングすべきである。

【0233】

本明細書において用いられる「治療的有效量」なる用語は、特定された疾患もしくは状態を処置、改善、もしくは予防する、または検出可能な治療もしくは阻害効果を示すための薬剤の量を指す。効果は当技術分野において公知の検定法によって検出することができる。対象にとっての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康；状態の特性および程度；ならびに投与のために選択された治療または治療の組み合わせに依存することになる。所与の状況のための治療的有效量は、医師の技術および判断の範囲内である日常の実験によって決定することができる。1つの態様において、疾患または障害は本明細書に記載の疾患または障害である。

20

【0234】

任意の化合物について、治療的有效量は最初は、例えば、新生細胞の細胞培養検定、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタのいずれかで推定することができる。動物モデルは適切な濃度範囲および投与経路を決定するためにも用い得る。次いで、そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定することができる。治療的/予防的有效性および毒性は、細胞培養または実験動物における標準の薬学的手順、例えば、ED₅₀（集団の50%で治療的に有効な用量）およびLD₅₀（集団の50%に致死的な用量）によって決定してもよい。毒性効果と治療効果との間の用量比が治療指数で、LD₅₀/ED₅₀の比で表すことができる。大きい治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。用量は、用いる剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

30

【0235】

用量および投与は、活性剤の十分なレベルを提供するため、または所望の効果を維持するように調節する。考慮し得る因子には、疾患状態の重症度、対象の全身の健康、対象の年齢、体重、および性別、食餌、投与の時間および頻度、薬物の組み合わせ、反応感受性、ならびに治療に対する耐容性/反応が含まれる。長期作用型薬学的組成物を、特定の製剤の半減期および排出速度に応じて、3～4日毎、毎週、または2週間に1回投与してもよい。

40

【0236】

本出願の活性化合物（すなわち、本出願の化合物（例えば、本明細書に開示する任意の式の化合物または任意の個々の化合物））を含む薬学的組成物は、一般に公知の様式で、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、水ひ、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥工程により製造してもよい。薬学的組成物は、活性化合物の薬学的に使用し得る調製物への加工を容易にする、賦形剤および/または補助剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される担体を用いて、通常の様式で製剤してもよい。当然のことながら、適切な製

50

剤は選択した投与経路に依存する。

【0237】

注射用に適した薬学的組成物には、無菌水性液剤（水溶性の場合）または分散剤および無菌注射液剤または分散剤の即時調製のための無菌散剤が含まれる。静脈内投与のために、適切な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標) (BASF, Parsippany, N.J.) またはリン酸緩衝食塩水 (PBS) が含まれる。すべての場合に、組成物は無菌でなければならない、容易にシリンジ操作ができる程度に流動性であるべきである。製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびその適切な混合物を含む、溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散剤の場合は必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましいであろう。注射用組成物の長期吸収は、組成物中に吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによって得ることができる。

10

【0238】

無菌注射液剤は、必要な量の活性化合物を適切な溶媒中に、適宜前述の成分の1つまたは組み合わせと共に組み込み、続いて過滅菌して調製することができる。一般に、分散剤は、活性化合物を、基礎となる分散媒および前述のものから必要な他の成分を含む無菌媒体中に組み込むことによって調製する。無菌注射液剤の調製のための無菌散剤の場合、調製法は、そのあらかじめ滅菌ろ過した溶液から活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。

20

【0239】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容される担体を含む。それらはゼラチンカプセル中に封入するか、または圧縮して錠剤とすることができる。経口治療的投与のために、活性化合物を賦形剤と共に組み込み、錠剤、トローチ、またはカプセル剤の形態で 사용할ことができる。経口組成物は、洗口剤として用いるための流動性担体を用いて調製することもでき、ここで流動性担体中の化合物を口腔に適用し、すすぎ、吐き出すか、または飲み込む。薬学的に適合する結合剤、および/または補助材料を、組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどは、任意の以下の成分、または同様の性質の化合物を含むことができる：微結晶セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などのすべり剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料などの着香剤。

30

【0240】

吸入による投与のために、化合物をエアロゾル噴霧剤の形態で、適切な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーから送達する。

【0241】

全身投与は経粘膜または経皮手段によるものでもあり得る。経粘膜または経皮投与のために、透過する閥門に適した浸透剤を製剤中で用いる。そのような浸透剤は一般に当技術分野において公知で、例えば、経粘膜投与のために、洗浄剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は鼻噴霧剤または坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与のために、活性化合物を当技術分野において一般に公知の軟膏、膏薬、ゲ

40

50

ル、またはクリームに製剤する。

【0242】

活性化合物は、植込錠およびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤などの、体からの急速な排出に対して化合物を保護する、薬学的に許容される担体と共に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの、生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製法は、当業者には明白であろう。材料はAlza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Incから市販もされている。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により感染細胞を標的とするリポソームを含む）を薬学的に許容される担体として使用することもできる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載の、当業者には公知の方法に従って調製することができる。

10

【0243】

投与を容易にし、用量を均一にするために、経口または非経口組成物を単位剤形で製剤することが特に有利である。本明細書において用いられる単位剤形とは、処置する対象のための単位用量として適する物理的に別々の単位を指し；各単位は必要な薬学的担体と共に所望の治療効果を生ずるように計算した所定の量の活性化合物を含む。本出願の単位剤形の明細は、活性化合物の独特の特徴および達成すべき特定の治療効果によって規定され、これらに直接依存する。

【0244】

治療的適用において、本出願に従って用いる薬学的組成物の用量は、選択した用量に影響をおよぼす因子の中でも、作用物質、受容患者の年齢、体重、および臨床状態、ならびに治療を投与する臨床家または医師の経験および判断に応じて変動する。用量は約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であり得る。薬剤の有効量は、臨床家または他の資格のある観察者によって留意される、客観的に特定可能な改善を提供するものである。本明細書において用いられる「用量効果的様式」なる用語は、対象または細胞において所望の生物効果を生じる活性化合物の量を指す。

20

【0245】

薬学的組成物は、投与の説明書と共に、容器、パック、またはディスペンサーに含まれ得る。

【0246】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作製することにより修飾されている、本出願の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが含まれるが、それらに限定されない。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される、親化合物の通常为非毒性塩または4級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常为非毒性塩には、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル (glycollyarsanilic) 酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル (napsylic) 酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリシクリック (salicyclic) 酸、ステアリン酸、スバセチン (subacetic) 酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般に見られるアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機および有機酸由来のものが含まれるが、それらに限定されない。

30

40

【0247】

50

薬学的に許容される塩の他の例には、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ムコン酸などが含まれる。本出願は、親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられる；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位する場合に形成される塩も包含する。

【0248】

薬学的に許容される塩へのすべての言及は、同じ塩の、本明細書において定義する溶媒付加形態（溶媒和物）または結晶形（多形）を含むことが理解されるべきである。

【0249】

本出願の化合物は、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製することもできる。例えば、化合物中のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えば、メチル、エチルまたは他のエステルに変換することができる。また、化合物中のアルコール基を、その対応するエステル、例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステルまたは他のエステルに変換することもできる。

【0250】

本出願の化合物は、プロドラッグ、例えば、薬学的に許容されるプロドラッグとして調製することもできる。「プロ-ドラッグ」および「プロドラッグ」なる用語は、本明細書において交換可能に使用され、インビボで活性な親薬物を放出する任意の化合物を指す。プロドラッグは薬剤の多くの望ましい性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造性など）を強化することが公知であるため、本出願の化合物をプロドラッグ型で送達することができる。したがって、本出願は、本出願の特許請求する化合物、それを送達する方法、およびそれを含む組成物を包含することが意図される。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを対象に投与すると、本出願の活性親薬物をインビボで放出する任意の共有結合担体を含むことが意図される。本出願のプロドラッグは、修飾が日常的操作で、またはインビボで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製する。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシまたはカルボニル基が、インビボで開裂されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、遊離スルフヒドリル、遊離カルボキシまたは遊離カルボニル基を形成し得る任意の基に結合した、本出願の化合物を含む。

【0251】

プロドラッグの例には、本出願の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸塩、ジアルキルアミノ酢酸塩、ギ酸塩、リン酸塩、硫酸塩および安息香酸塩誘導体）およびカルバメート（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシル官能基のエステル（例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル）、アミノ官能基のN-アシル誘導体（例えば、N-アセチル）N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基およびエナミノン、ケトンおよびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステルなどが含まれるが、それらに限定されず、Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)を参照されたい。

【0252】

化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、代謝物、多形、類縁体もしくは誘導体を、経口、鼻腔内、経皮、肺、吸入、頬側、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、くも膜下腔内および非経口で投与する。1つの態様において、化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を経口投与する。当業者であれば、一定の投与経路の利点を理解するであろう。

【0253】

10

20

30

40

50

化合物を用いての投薬法は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置する状態の重症度；投与経路；患者の腎および肝機能；ならびに用いる特定の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を含む様々な因子に従って選択する。通常の技術を有する医師または獣医師は、状態の進行を予防、対抗または停止するために必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0254】

開示する本出願の化合物の製剤および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)において見出すことができる。1つの態様において、本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体は、薬学的に許容される担体または希釈剤との組み合わせで薬学的調製物において使用する。適切な薬学的に許容される担体には、不活性固体充填剤または希釈剤および無菌水性または有機溶液が含まれる。化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、本明細書に記載の範囲の所望の投与量を提供するのに十分な量でそのような薬学的組成物中に存在することになる。

【0255】

本明細書において用いられるすべての百分率および比率は、特に記載がないかぎり、重量比率である。本出願の他の特徴および利点は、異なる実施例から明らかである。提供する実施例は、本出願を実施する上で有用な異なる構成要素および方法を示す。実施例は特許請求する本出願を制限するものではない。本出願に基づいて、当業者であれば、本出願を実施するのに有用な他の構成要素および方法を特定し、使用することができる。

【実施例】

【0256】

本出願を以下の実施例および合成スキームによってさらに例示するが、これらは本出願の範囲または精神を本明細書に記載の特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。実施例は、一定の態様を例示するために提供されること、およびそれによって本出願の範囲に対する制限が意図されないことが理解されるべきである。さらに、本出願の精神および/または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者に示唆し得るその様々な他の態様、改変、および等価物に頼らざるを得ないことも理解されるべきである。

【0257】

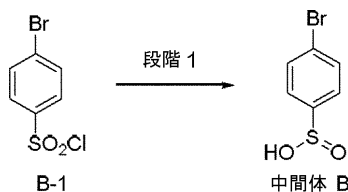
実施例1：中間体Aの合成



中間体Aは、WO 2013/163675 A1に記載の方法などの、当技術分野において公知の方法に従って合成することができる。

【0258】

実施例2：中間体Bの合成



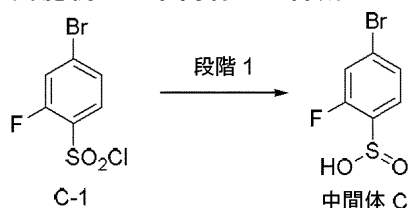
段階1：中間体B

H₂O (10mL) 中のB-1 (1.5g、5.87mmol)、NaHCO₃ (902.48mg、10.74mmol) およびNa₂SO₃ (1.38g、10.92mmol) の混合物を100℃で1時間加熱した。室温まで

冷却した後、反応混合物をH₂O（30ml）で希釈し、濃HClでpH=1まで酸性化した。白色固体をろ取し、H₂Oで洗浄して、中間体B（1.2g、粗製）を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 219 (M-1)。

【0259】

実施例3：中間体Cの合成



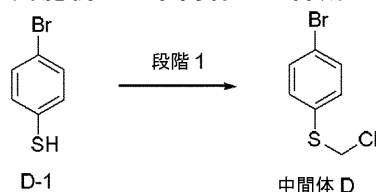
10

段階1：中間体C

H₂O（20mL）中のC-1（1.5g、5.48mmol）、NaHCO₃（843.12mg、10.04mmol）およびNa₂SO₃（1.29g、10.26mmol）の混合物を100℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をH₂O（30ml）で希釈し、濃HClでpH=1まで酸性化した。白色固体をろ取し、H₂Oで洗浄して、中間体C（1.2g、粗製）を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 237 (M-1)。

【0260】

実施例4：中間体Dの合成



20

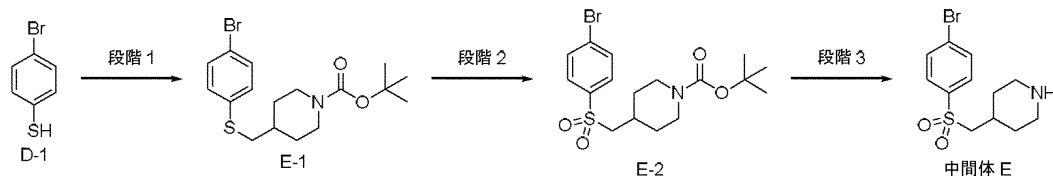
段階1：中間体D

トルエン（30mL）中のD-1（1.5g、7.93mmol）、2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン（1.21g、7.93mmol、1.18mL）の混合物にブromo(クロロ)メタン（20.53g、158.67mmol）を20℃で加えた。反応溶液を20℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル0～5%）で精製して、中間体D（1.1g、粗製）を得た。

30

【0261】

実施例5：中間体Eの合成



40

段階1：E-1

DMF（10mL）中のD-1（500mg、2.64mmol）の溶液に、NaH（126.92mg、3.17mmol、純度60%）を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、4-(ブromoメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（882.79mg、3.17mmol）を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル0～20%）で精製して、E-1（920mg、2.38mmol、収率90.05%）を得た。MS: m/z = 386 (M+1)。

【0262】

50

段階2：E-2

DCM (30mL) 中のE-1 (450mg、1.16mmol) の混合物に、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (709.42mg、3.49mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、E-2 (450mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 418 (M+1)。

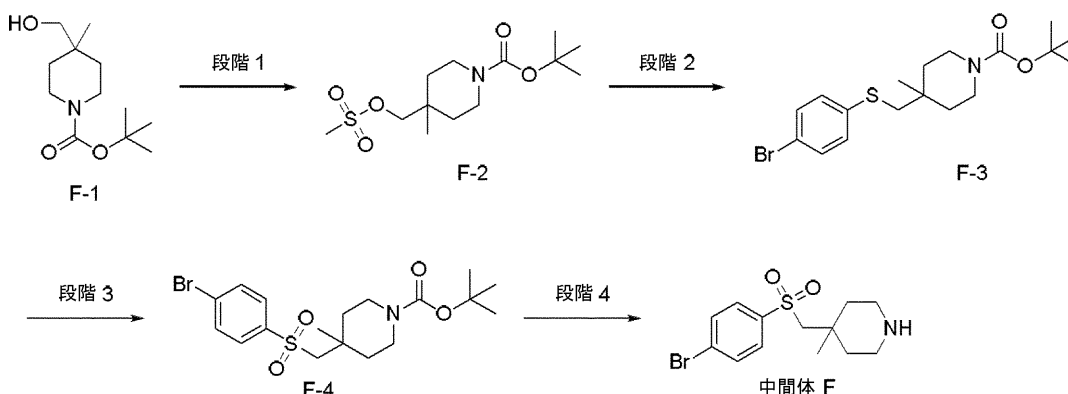
【0263】

段階3：中間体E

DCM (20mL) 中のE-2 (450mg、1.08mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、中間体E (380mg、粗製、HCl塩) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 318 (M+1)。

【0264】

実施例6：中間体Fの合成



段階1：F-2

DCM (30mL) 中のF-1 (2.0g、8.72mmol)、Et₃N (2.65g、26.16mmol) の混合物に塩化メタンスルホニル (1.10g、9.59mmol、742.55μL) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル0~50%) で精製して、F-2 (2.5g、8.13mmol、収率93.25%) を得た。MS: m/z = 308 (M+1)。

【0265】

段階2：F-3

DMF (15mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (500mg、2.64mmol) の溶液に、NaH (116.35mg、2.91mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、F-2 (975.51mg、3.17mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル0~10%) で精製して、F-3 (150mg、374.65μmol、収率14.17%) を得た。MS: m/z = 400 (M+1)。

【0266】

段階3：F-4

DCM (20mL) 中のF-3 (150mg、374.65μmol) の混合物に、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (228.19mg、1.12mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、F-4 (170mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 432 (M+1)。

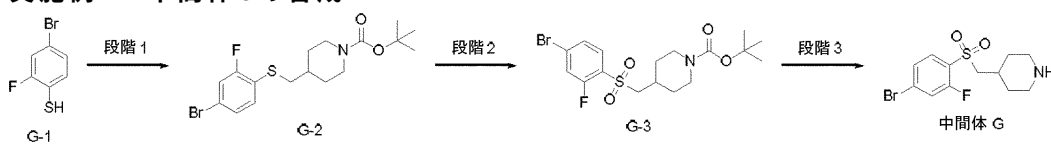
【0267】

段階4：中間体F

DCM (15mL) 中のF-4 (170mg、393.18 μ mol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M、2mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、中間体F (160mg、粗製、HCl塩) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: $m/z = 332$ ($M+1$)。

【0268】

実施例7：中間体Gの合成



10

段階1：G-2

DMF (20mL) 中のG-1 (1g、4.83mmol)、NaH (386.32mg、9.66mmol、純度60%) の混合物に、4-メチル-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.61g、5.80mmol) を0℃で加えた。反応溶液を50℃で12時間攪拌した。混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) および酢酸エチル (100mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL $\times$ 3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル10%~80%) で精製して、G-2 (1.3g、3.22mmol、収率66.57%) を得た。MS: $m/z = 404.3$ ($M+1$)。

20

【0269】

段階2：G-3

DCM (20mL) 中のG-2 (600mg、1.48mmol) およびm-CPBA (903.78mg、4.45mmol、純度85%) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (14g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=30/1~3/1、v/v) で精製して、G-3 (500mg、1.15mmol、収率77.22%) を得た。MS: $m/z = 436.3$ ($M+1$)。

【0270】

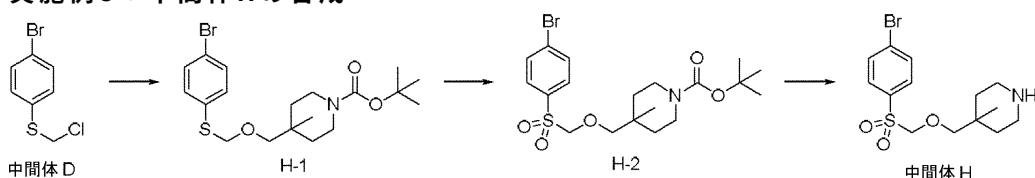
段階3：中間体G

20℃のHCl/ジオキサン (4M、4.0mL) 中のG-3 (500mg、1.15mmol) の混合物、および反応混合物を30℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、中間体G (600mg、粗製、HCl塩) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: $m/z = 372.6$ ($M+1$)。

30

【0271】

実施例8：中間体Hの合成



40

段階1：H-1

DMF (15mL) 中のF-1 (1.74g、7.58mmol) の混合物に、NaH (328.33mg、8.21mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.5g、6.31mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~10%) で精製して、H-1 (420mg、975.84 μ mol、収率15.45%) を得た。MS: $m/z = 430$ ($M+1$)。

【0272】

50

段階2：H-2

DCM (30mL) 中のH-2 (420mg、975.84 μ mol) の混合物に、m-CPBA (594.34mg、2.93mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、H-3 (510mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 462 (M+1)。

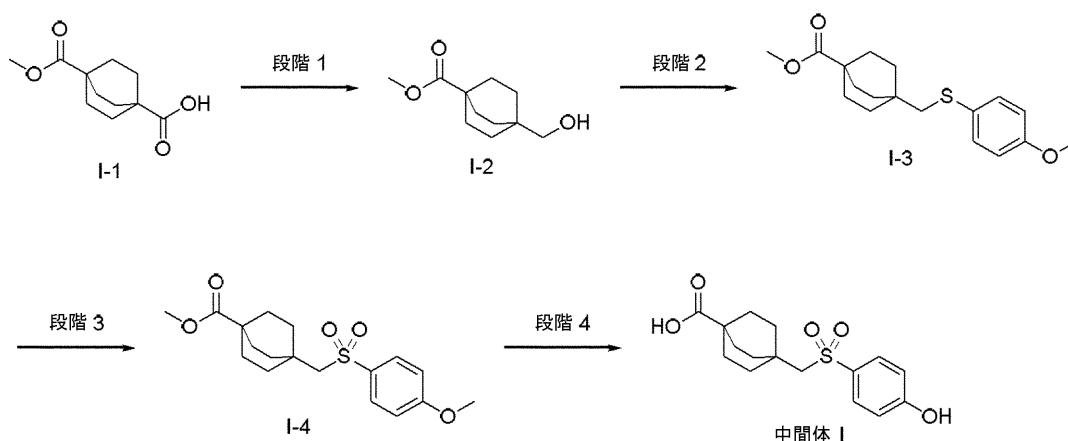
【0273】

段階3：中間体H

DCM (20mL) 中のH-3 (510mg、1.10mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、中間体H (450mg、粗製、HCl塩) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 362 (M+1)。

【0274】

実施例9：中間体Iの合成



段階1：I-2

無水テトラヒドロフラン (100mL) 中のI-1 (5g、23.56mmol) の混合物に、0℃でボラン-テトラヒドロフラン複合体のテトラヒドロフラン溶液 (1M、47.12mL) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、I-2 (4.5g、粗製) を得た。粗生成物を次の段階のために直接用いた。LC/MS: m/z = 199.2 (M+1)。

【0275】

段階2：I-3

アセトニトリル (20mL) 中のI-2 (1.78g、8.98mmol) および1-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)ジスルファニル]ベンゼン (3.00g、10.77mmol) の混合物に、トリブチルホスフィン (2.54g、12.57mmol、3.1mL) を25℃、窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=0~10体積%) で精製して、I-3 (2.1g、6.55mmol、収率72.99%) を得た。LC/MS: m/z = 321.1 (M+1)。

【0276】

段階3：I-4

DCM (10mL) 中のI-3 (2.1g、6.55mmol) の混合物に、m-CPBA (3.39g、19.66mmol) を20℃で加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン/石油エーテルで再結晶させて、I-4 (1.94

g、5.50mmol、収率83.86%)を得た。LC/MS: $m/z = 353.1$ ($M+1$)。

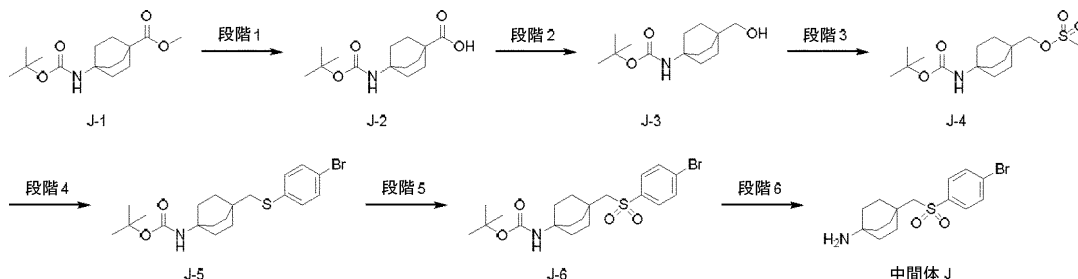
【0277】

段階4：中間体I

I-4 (1.9g、5.39mmol) および三臭化ホウ素 (1M/DCM、20mL) の混合物を20℃で攪拌した。混合物を氷中に加え、25℃まで加温した。混合物をろ過した。ケーキを石油エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、中間体I (1.74g、5.36mmol、収率99.50%) を得た。LC/MS: $m/z = 325.0$ ($M+1$)。

【0278】

実施例10：中間体Jの合成



10

段階1：J-2

テトラヒドロフラン (30mL) および水 (30mL) 中のJ-1 (5.9g、20.82mmol) の混合物に、水酸化リチウム水和物、98% (4.37g、104.11mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をクエン酸でpH約6に調節し、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、J-2 (5.6g、粗製) を得た。

20

【0279】

段階2：J-3

無水テトラヒドロフラン (50mL) 中のJ-2 (5.6g、20.79mmol) の混合物に、ボラン-テトラヒドロフラン複合体 (1M/テトラヒドロフラン、62.38mL) を0℃、窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物に、MeOH (20mL) を0～25℃で滴加した。反応混合物を室温 (約25℃) で0.5時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して、粗製J-3 (5.5g、粗製) を得た。生成物をそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

30

【0280】

段階3：J-4

DCM (100mL) 中のJ-3 (5.5g、21.54mmol)、トリエチルアミン (6.54g、64.62mmol、9.01mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (5.63g、32.31mmol、3.56mL) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=0～40体積%) で精製して、J-4 (6.2g、18.59mmol、収率86.33%) を得た。

40

【0281】

段階4：J-5

DMF (50mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (8.79g、46.48mmol)、炭酸セシウム (18.17g、55.78mmol) およびヨウ化カリウム (1.54g、9.30mmol) の混合物に、J-4 (6.2g、18.59mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を55℃で2時間加熱した。酢酸エチル (100mL) および水 (50mL) を加え、有機層を食塩水 (50mL×4) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (120g、酢酸エチル/石油エーテル=0～15体積%) で精製して、J-5 (6.9g、16.18mmol、収率87.03%) を得た。

【0282】

50

段階5：J-6

DCM (100mL) 中のJ-5 (6.9g、16.18mmol) およびm-CPBA (9.85g、48.54mmol、純度85%) の混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、亜硫酸ナトリウム (5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液にDCM (100mL) および水 (100mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (50mL×3)、食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (80g、酢酸エチル/石油エーテル=0~20体積%) で精製して、J-6 (7g、15.27mmol、収率94.38%) を得た。

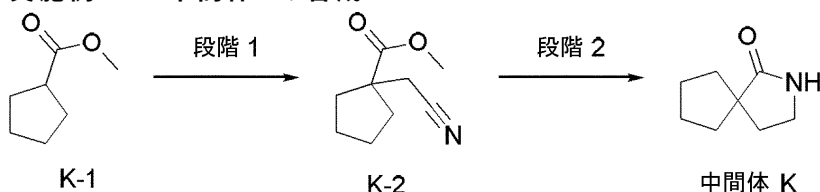
【0283】

段階6：中間体J

DCM (20ML) 中のJ-6 (4g、8.73mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (15mL、4M) を20℃に加え、20℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、中間体J (3.5g、粗製、HCl塩) を得た。

【0284】

実施例11：中間体Kの合成



段階1：K-2

テトラヒドロフラン (100mL) 中のK-1 (10g、78.02mmol) の混合物に、リチウムジイソプロピルアミド (2M/THF、78.02mL) をアルゴン雰囲気下、-30℃で滴加した。-30℃で1時間攪拌した後、2-クロロアセトニトリル (7.07g、93.63mmol) を前述の混合物に-30℃で加えた。得られた混合物を-30℃で30分間攪拌し、次いで25℃まで加温し、さらに3時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (150mL) で反応停止した後、得られた混合物を水 (250mL) に加え、酢酸エチル (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル：酢酸エチル=4：1) で精製して、K-2 (4.5g、収率34.49%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 3.82 – 3.74 (m, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 1.90 – 1.59 (m, 8H).

【0285】

段階2：中間体K

EtOH (50mL) 中のK-2 (4.5g、26.91mmol) の混合物に、NH₃·H₂O (5mL) およびラネーニッケル (1.5g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、25℃で48時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) で精製して、中間体K (1.20g、収率32.03%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.96

(s, 1H), 3.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H).

【0286】

実施例12：化合物1の合成

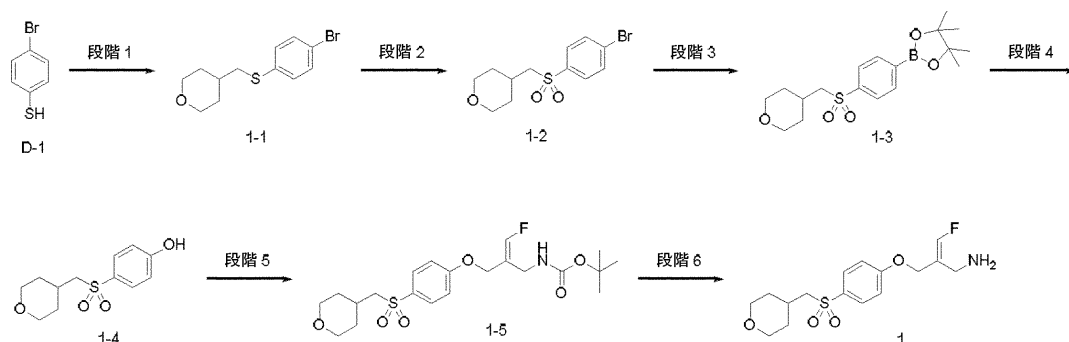
10

20

30

40

50



段階1：1-1

DMF (10mL) 中のD-1 (959.96mg、5.08mmol) の混合物に、NaH (243.68mg、6.09mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、4-(ブROMOMETHYL)テトラヒドロピラン (1.0g、5.58mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~10%) で精製して、1-1 (1.3g、4.53mmol、収率89.15%) を得た。

【0287】

段階2：1-2

DCM (30mL) 中の1-1 (400mg、1.39mmol) の混合物に、m-CPBA (848.24mg、4.18mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、1-2 (400mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。

【0288】

段階3：1-3

ジオキサン (6mL) 中の1-2 (300mg、939.81μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (286.38mg、1.13mmol) およびKOAc (276.70mg、2.82mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (68.77mg、93.98μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留材料をDCM (15mL) に溶解し、H₂O (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、1-3 (410mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。

【0289】

段階4：1-4

THF (15mL) 中の1-3 (410mg、1.12mmol)、酢酸 (525.00mg、8.74mmol、0.5mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、1-4 (300mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 255 (M-1)。

【0290】

段階5：1-5

MeCN (20mL) 中の1-4 (300mg、1.17mmol)、中間体A (100mg、372.96μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (364.56mg、1.12mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、1-5 (210mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 444 (M+1)。

【0291】

段階6：化合物1

10

20

30

40

50

DCM (10mL) 中の1-5 (210mg、473.48 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、3mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物1 (110mg、282.46 μ mol、収率59.66%、HCO₂H塩) を得た。

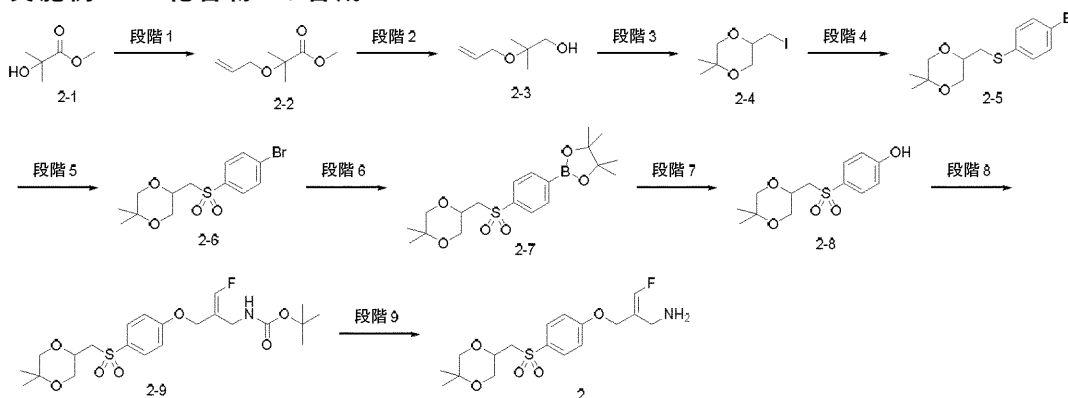
MS: m/z = 344 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ

8.50 (s, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 81.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.37 (td, *J* = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H). MS: m/z = 344.00 (M+1, ESI+).

10

【0292】

実施例13：化合物2の合成



20

段階1：2-2

DMF (30mL) 中の2-1 (2.0g、16.93mmol) の混合物に、NaH (713.59mg、17.84mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、3-ブロモプロパ-1-エン (3.07g、25.40mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をH₂O (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (15mL×2) によって抽出した。合わせた有機層を、H₂O (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~40%) で精製して、2-2 (2.3g、14.54mmol、収率85.88%) を得た。MS: m/z = 159 (M+1)。

30

【0293】

段階2：2-3

THF (60mL) 中の2-2 (2.3g、14.54mmol) の混合物に、LiAlH₄ (201.65mg、5.31mmol) を0℃で0.5時間かけてゆっくり加えた。反応溶液を20℃で18時間攪拌した。次いで、溶液を0℃まで冷却し、H₂O (1.1mL)、NaOH (1.1mL、15%水溶液) およびH₂O (3.3mL) で逐次反応停止した。混合物を0.5時間攪拌し、次いでろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、2-3 (1.9g、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 131 (M+1)。

40

【0294】

段階3：2-4

MeCN (50mL) 中の2-3 (1.9g、14.59mmol) の混合物に、NaHCO₃ (3.68g、43.78mmol) を加え、混合物を0℃まで冷却した。分子ヨウ素 (11.11g、43.78mmol) を加え、反応混合物を25℃まで加温し、6時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリ

50

ウム水溶液で希釈し、減圧下で濃縮して、有機溶媒のほとんどを除去した。残渣を酢酸エチル (30mL×2) で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~20%) で精製して、2-4 (2.3g、8.98mmol、収率61.54%) を得た。MS: m/z = 257 (M+1)。

【0295】

段階4: 2-5

DMF (30mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (1.0g、5.29mmol) の混合物に、NaH (250.0mg、6.25mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間撹拌した。次いで、2-4 (1.23g、4.81mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~30%) で精製して、2-5 (1.1g、3.47mmol、収率72.11%) を得た。MS: m/z = 317 (M+1)。

【0296】

段階5: 2-6

DCM (50mL) 中の2-5 (1.1g、3.47mmol) の混合物に、m-CPBA (2.11g、10.40mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、2-6 (440mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 349 (M+1)。

【0297】

段階6: 2-7

ジオキサン (15mL) 中の2-6 (440mg、1.26mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (383.92mg、1.51mmol) およびKOAc (363.32mg、3.78mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (46.09mg、62.99μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、蒸発させて、2-7 (550mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 397 (M+1)。

【0298】

段階7: 2-8

THF (20mL) 中の2-7 (550mg、1.39mmol)、酢酸 (1.05g、17.49mmol、1mL) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をNa₂SO₃で反応停止し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、2-8 (450mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z = 287 (M+1)。

【0299】

段階8: 2-9

MeCN (50mL) 中の2-8 (450mg、1.57mmol)、中間体A (421.37mg、1.57mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.54g、4.71mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間撹拌した。次いで、混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル0~100%) で精製して、2-9 (330mg、696.86μmol、収率44.34%) を得た。MS: m/z = 474 (M+1)。

【0300】

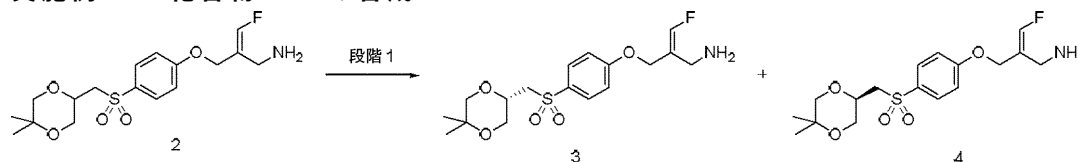
段階9: 化合物2

DCM (20mL) 中の2-9 (330mg、696.86μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物2 (210mg、500.64μmol、収率71.84%、HCO₂H塩) を得た。

MS: $m/z = 374 (M+1)$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ
 7.94-7.84 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 81.0$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 3.6, 1.0$ Hz, 2H),
 3.89-3.84 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.30-3.21 (m,
 2H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

【0301】

実施例14：化合物3 & 4の合成



段階1：化合物3 & 4

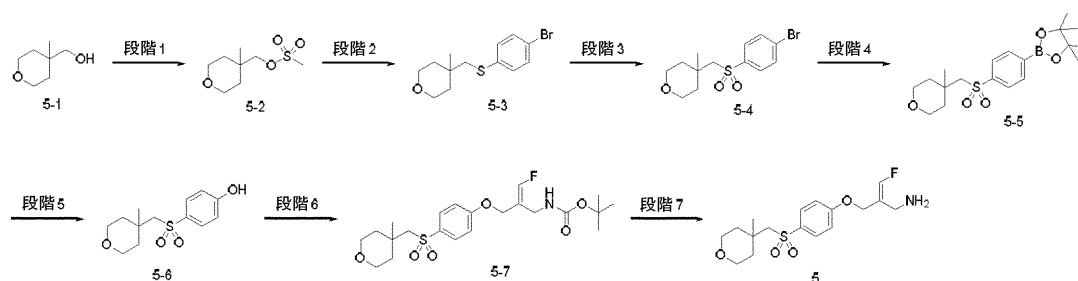
化合物2 (210mg、500.64 μmol) をSFCにより分離して化合物3 & 4 (鏡像異性体1、
 $R_t = 6.220$ 分、67.4mg、180.48 μmol 、収率52.05%、カラム：Chiralpak IG 250mm
 $\times$ 4.6mm 5 μm 、移動相：MeCN : IPA : AMMN = 80 : 20 : 0.2、F : 1mL/分、 $T = 30^\circ\text{C}$) および (鏡像異性体2、 $R_t = 8.083$ 分、53.2mg、142.46 μmol 、収率41.08%、
 カラム：Chiralpak IG 250mm $\times$ 4.6mm 5 μm 、移動相：MeCN : IPA : AMMN = 80 :
 20 : 0.2、F : 1mL/分、 $T = 30^\circ\text{C}$) を得た。

鏡像異性体1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.91-7.81 (m, 2H),

7.23-7.15 (m, 2H), 6.96 (dt, $J = 83.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.86-3.83 (m,
 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H),
 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). 鏡像異性体2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.89-7.85 (m, 2H),
 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 83.2$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.86-3.83 (m,
 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.24 (s, 3H),
 1.07 (s, 3H).

【0302】

実施例15：化合物5の合成



段階1：5-2

DCM (10mL) 中のメタンスルホン酸無水物 (200mg、1.15mmol) およびTEA (58
 2.96mg、5.76mmol、802.98 μL) の混合物に、5-1 (250mg、1.92mmol) を 0°C で
 加えた。反応溶液を 0°C で2時間攪拌した。 H_2O (5mL) を加え、有機相を分離し、 Na_2SO_4
 で乾燥し、濃縮して、5-2 (300mg、1.44mmol、収率75.01%) を得た。MS: m/z
 $= 208.2 (M+1)$ 。

【0303】

段階2：5-3

DMF (10mL) 中の5-2 (300mg、1.44mmol) および4-ブロモベンゼンチオール (326.81mg、1.73mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (1.41g、4.32mmol) を20℃で加えた。反応溶液を100℃で8時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=4/1、v/v) で精製して、5-3 (200mg、663.92 μmol 、収率46.09%) を得た。MS: $m/z=301.2$ ($M+1$)。

【0304】

段階3：5-4

DCM (20mL) 中の5-3 (180mg、597.53 μmol) およびm-CPBA (330.19mg、1.79mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。 Na_2SO_3 (4g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、5-4 (180mg、540.15 μmol 、収率90.40%) を得た。MS: $m/z=333.2$ ($M+1$)。

【0305】

段階4：5-5

ジオキサン (8mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (194.32mg、765.21 μmol)、5-4 (170mg、510.14 μmol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン; ジクロロパラジウム; 鉄 (37.33mg、51.01 μmol) の混合物に、KOAc (154.83mg、1.53mmol) を窒素雰囲気下、30℃で加えた。反応溶液を100℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1、v/v) で精製して、5-5 (150mg、394.42 μmol 、収率7.32%) を得た。MS: $m/z=380.3$ ($M+1$)。

【0306】

段階5：5-6

THF (4mL) 中の5-5 (120mg、315.54 μmol) および酢酸 (1mL) の混合物に、 H_2O_2 (315.54 μmol 、1mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。 Na_2SO_3 (0.5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、5-6 (0.7g、粗製) を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z=270.3$ ($M+1$)。

【0307】

段階6：5-7

MeCN (20mL) 中の5-6 (0.7g) および中間体A (138.85mg、517.86 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (2.53g、7.77mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、5-7 (120mg、粗製) を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z=457.5$ ($M+1$)。

【0308】

段階7：化合物5

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の5-7 (120mg、262.26 μmol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 2~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物5 (22mg、61.55 μmol 、収率23.47%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=80.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.80 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J=6.0, 4.6$ Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). ppm; MS: $m/z=358.7$ ($M+1$, ESI+).

10

20

30

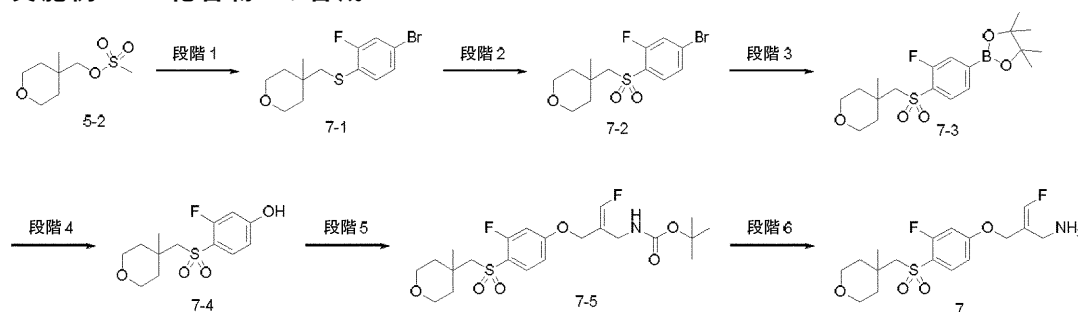
40

50

MS: $m/z = 362$ ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ
 8.49 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 80.9$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 3H), 3.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.16 (dt, $J = 11.4, 6.5$ Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H). MS: $m/z = 362.1$ ($M+1$, ESI+).

【0314】

実施例17：化合物7の合成



段階1：7-1

DMF (20 mL) 中の4-ブromo-2-フルオロ-ベンゼンチオール (547.57 mg、2.64 mmol) および NaH (202.66 mg、5.29 mmol、純度60%) の混合物に、5-2 (550.78 mg、2.64 mmol) を0℃で加えた。反応溶液を50℃で8時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (80 mL × 3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10%~80%) で精製して、7-1 (189 mg、592.05 μmol 、収率22.39%) を得た。

【0315】

段階2：7-2

DCM (20 mL) 中の7-1 (150 mg、469.88 μmol) および m-CPBA (286.18 mg、1.41 mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.3 g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1~1/2、v/v) で精製して、7-2 (120 mg、341.66 μmol 、収率72.71%) を得た。MS: $m/z = 351.2$ ($M+1$)。

【0316】

段階3：7-3

ジオキサン (20 mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (108.45 mg、427.07 μmol)、7-2 (100 mg、284.71 μmol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (20.83 mg、28.47 μmol) の混合物に、KOAc (83.83 mg、854.14 μmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル = 1/10~1/1) で精製して、7-3 (80 mg、200.86 μmol 、収率70.55%) を得た。MS: $m/z = 398.3$ ($M+1$)。

【0317】

段階4：7-4

THF (2 mL) 中の7-3 (80 mg、200.86 μmol) および酢酸 (0.5 mL) の混合物に、H₂O₂ (0.5 mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.2 g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、7-4 (300 mg、粗製) を

得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z = 288.3$ ($M+1$)。

【0318】

段階5：7-5

MeCN (50mL) 中の中間体A (83.69mg、 $312.14 \mu\text{mol}$) および7-4 (300mg) の混合物に、 Cs_2CO_3 (1.02g、 3.12mmol) を 20°C で加えた。反応溶液を 80°C で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、7-5 (209mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 475.5$ ($M+1$)。

【0319】

段階6：化合物7

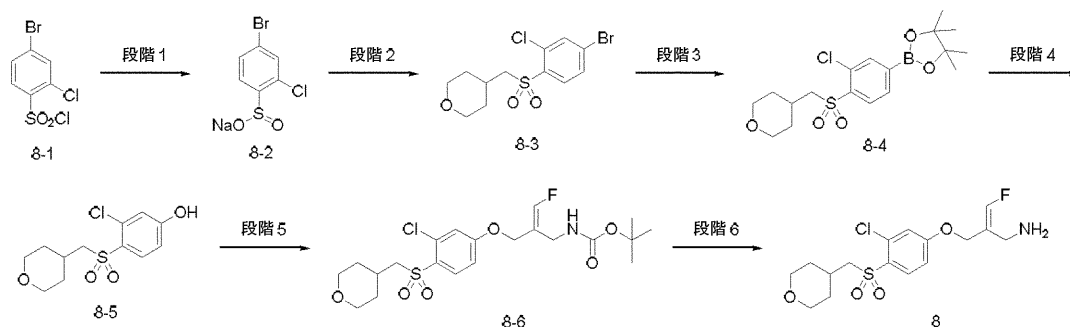
HCl/ジオキサン (4M、5.0mL) 中の7-5 (200mg、 $408.52 \mu\text{mol}$) の混合物を 20°C で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 $5 \mu\text{m}$ $19 \times 150\text{mm}$; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物7 (20mg、 $51.35 \mu\text{mol}$ 、収率12.57%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s,

1H), 7.84 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 80.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 4H), 3.39 (s, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.32 (s, 3H). ppm; MS: $m/z = 376.5$ ($M+1$, ESI+).

【0320】

実施例18：化合物8の合成



段階1：8-2

H_2O (20mL) 中の8-1 (1g、 3.45mmol)、 Na_2SO_3 (812.87mg、 6.45mmol) および NaHCO_3 (533.08mg、 6.35mmol) の混合物を 100°C で1時間加熱した。次いで、混合物を濃縮して、8-2 (2.5g、粗製) を得た。MS: $m/z = 277.5$ ($M+1$)。

【0321】

段階2：8-3

DMF (20mL) 中の8-2 (1g、 3.82mmol) および4-(4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (684.72mg、 3.82mmol) の混合物を 20°C で攪拌した。反応溶液を 100°C で8時間攪拌した。次いで、酢酸エチル(100mL) および H_2O (100mL) を加え、有機物を食塩水 (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~1/1) で精製して、8-3 (300mg、 $848.27 \mu\text{mol}$ 、収率22.18%) を得た。MS: $m/z = 353.6$ ($M+1$)。

【0322】

段階3：8-4

ジオキサン (10mL) 中の8-3 (300.00mg、 $848.27 \mu\text{mol}$)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (323.11mg、 1.27mmol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン; ジクロロパラジ

ウム；鉄（62.07mg、84.83mmol）の混合物に、KOAc（254.88mg、2.54mmol）を窒素雰囲気下、30℃で加えた。反応溶液を100℃で2時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル/酢酸エチル＝10/1～1/1、v/v）で精製して、8-4（200mg、499.10μmol、収率58.84%）を得た。MS: $m/z = 400.7 (M+1)$ 。

【0323】

段階4：8-5

酢酸（1mL）およびTHF（4mL）中の8-4（150mg、344.69μmol）の混合物に、H₂O₂（1mL、純度30%）を加えた。混合物を20℃で1時間撹拌した。Na₂SO₃（0.5g）を混合物に加え、20分間撹拌した。混合物をろ過し、濃縮して、8-5（700mg、粗製）を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z = 290.7 (M+1)$ 。

【0324】

段階5：8-6

MeCN（30mL）中の8-5（700mg）および中間体A（193.65mg、722.24μmol）の混合物に、Cs₂CO₃（705.96mg、2.17mmol）を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、8-6（200mg、粗製）を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z = 477.9 (M+1)$ 。

【0325】

段階6：化合物8

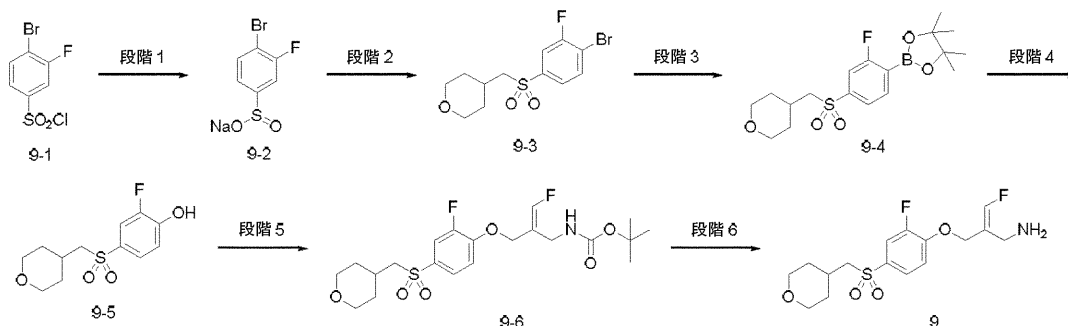
HCl/ジオキサン（4M、1.99mL）中の8-6（100mg、195.15μmol）の混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge@ Prep C18 5μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～40%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物8（21mg、50.93μmol、収率26.10%）を得た。

MS: $m/z = 377.8 (M+1, ESI^+)$. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.14 (s, 1H), 1.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.51-1.35 (m, 2H).ppm; MS: $m/z = 378.7 (M+1, ESI^+)$ 。

【0326】

実施例19：化合物9の合成



段階1：9-2

H₂O（30mL）中の9-1（1g、3.66mmol）、Na₂SO₃（861.77mg、6.84mmol）、およびNaHCO₃（565.15mg、6.73mmol）の混合物を100℃で1時間加熱した。次いで、混合物を濃縮して、9-2（4g、粗製）を得た。MS: $m/z = 261 (M+1)$ 。

【0327】

段階2：9-3

10

20

30

40

50

20℃のDMF (50mL) 中の9-2 (4g、15.32mmol) および4-(ブロモメチル)テトラヒドロピラン (823.10mg、4.60mmol) の混合物。反応溶液を100℃で8時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1、v/v) で精製して、9-3 (400mg、1.19mmol) を得た。MS: $m/z=337$ (M+1)。

【0328】

段階3：9-4

ジオキサン (10mL) 中の9-3 (273.22mg、810.24 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (246.90mg、972.29 μ mol) の混合物に、KOAc (206.75mg、2.43mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~1/1) で精製して、9-4 (200mg、520.47 μ mol、収率64.24%) を得た。MS: $m/z=384$ (M+1)。

【0329】

段階4：9-5

酢酸 (0.5mL) およびTHF (2mL) 中の9-4 (200mg、520.47 μ mol) の混合物に、H₂O₂ (1mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、9-5 (0.8g、粗製) を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z=274$ (M+1)。

【0330】

段階5：9-6

MeCN (80mL) 中の9-5 (500mg) および中間体A (146.62mg、546.83 μ mol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.78g、5.47mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、9-6 (200mg、433.35 μ mol) を得た。MS: $m/z=461$ (M+1)。

【0331】

段階6：化合物9

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の9-6 (150mg、325.01 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5~30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物9 (23mg、63.64 μ mol、収率19.58%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s,

1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=80.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.38 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.76 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H). ppm; MS: $m/z=362.7$ (M+1, ESI+).

【0332】

実施例20：化合物10の合成

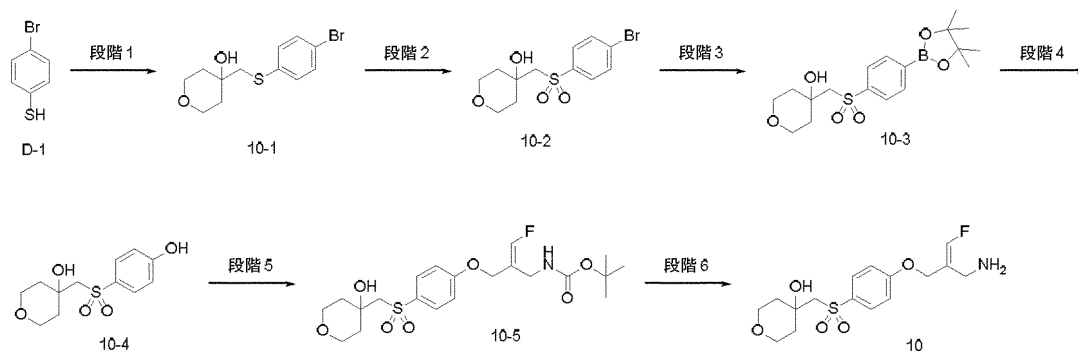
10

20

30

40

50



10

段階1：10-1

MeCN (50mL) 中のD-1 (3g、15.87mmol) およびCs₂CO₃ (7.75g、23.80mmol) の混合物に、1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン (1.81g、15.87mmol) を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をろ過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~1/5、v/v) で精製して、10-1 (4g、13.19mmol、収率83.14%) を得た。MS: m/z=303 (M+1)。

【0333】

段階2：10-2

DCM (20mL) 中の10-1 (500mg、1.65mmol) およびm-CPBA (1.00g、4.95mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.4g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/2、v/v) で精製して、10-2 (400mg、1.19mmol、収率72.36%) を得た。MS: m/z=335 (M+1)。

【0334】

段階3：10-3

ジオキサン (20mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (454.52mg、1.79mmol)、10-2 (400mg、1.19mmol) の混合物に、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (87.31mg、119.33μmol) およびKOAc (351.33mg、3.58mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~1/1) で精製して、10-3 (300mg、784.77μmol、収率65.77%) を得た。MS: m/z=382.2 (M+1)。

【0335】

段階4：10-4

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の10-3 (300mg、784.77μmol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、10-4 (0.6g、粗製) を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: m/z=272 (M+1)。

【0336】

段階5：10-5

MeCN (20mL) 中の10-4 (0.5g) および中間体A (147.69mg、550.83μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.79g、5.51mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、10-5 (280mg、粗製) を得た。MS: m/z=459 (M+1)。

【0337】

段階6：化合物10

HCl/ジオキサン (4M、5mL) 中の10-5 (250mg、544.04μmol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分

50

取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～25%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物10（19mg、52.86 μ mol）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (d, *J* =

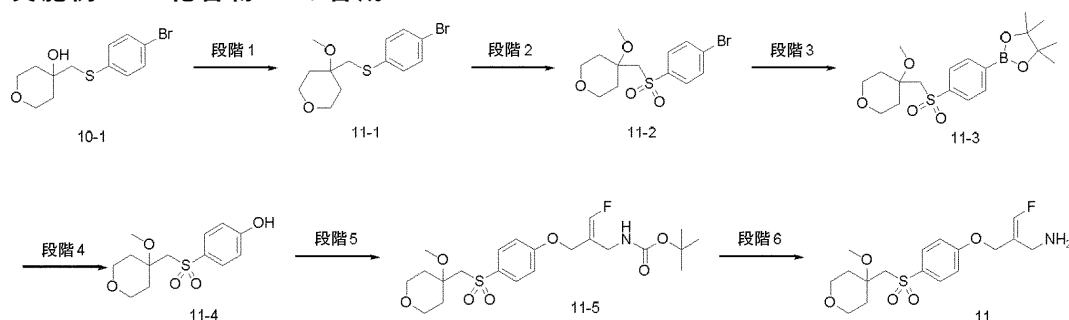
8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.84-

3.79 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H). ppm; MS: *m/z* = 360.6 (M+1, ESI+).

10

【0338】

実施例21：化合物11の合成



20

段階1：11-1

DMF (10mL) 中の10-1 (1g、3.30mmol) の混合物に、NaH (197.86mg、4.95mmol、純度60%) を0℃で加え、1時間攪拌した。MeI (936.22mg、6.60mmol) を加えた。反応溶液を50℃で4時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (150mL) および酢酸エチル (100mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL×3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10%～80%) で精製して、11-1 (700mg、2.21mmol、収率66.91%) を得た。MS: *m/z* = 317 (M+1)。

30

【0339】

段階2：11-2

DCM (20mL) 中の11-1 (700mg、2.21mmol) およびm-CPBA (1.34g、6.62mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/2、v/v) で精製して、11-2 (680mg、1.95mmol、収率88.24%) を得た。MS: *m/z* = 349 (M+1)。

【0340】

段階3：11-3

ジオキサン (20mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (327.20mg、1.29mmol)、11-2 (300mg、859.01 μ mol) の混合物に、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (62.85mg、85.90 μ mol) およびKOAc (252.91mg、2.58mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=1/10～1/1) で精製して、11-3 (200mg、504.66 μ mol、収率58.75%) を得た。MS: *m/z* = 396 (M+1)。

40

【0341】

段階4：11-4

50

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の11-3 (200mg、504.66 μmol) の混合物に、 H_2O_2 (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25°Cで1時間攪拌した。 Na_2SO_3 (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、11-4 (0.6g、粗製) を得、これを次の段階で精製せずに用いた。MS: $m/z = 286$ ($M+1$)。

【0342】

段階5: 11-5

MeCN (50mL) 中の11-4 (0.5g) および中間体A (140.46mg、523.85 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (568.93mg、1.75mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、11-5 (200mg、粗製)。MS: $m/z = 473$ ($M+1$)。

【0343】

段階6: 化合物11

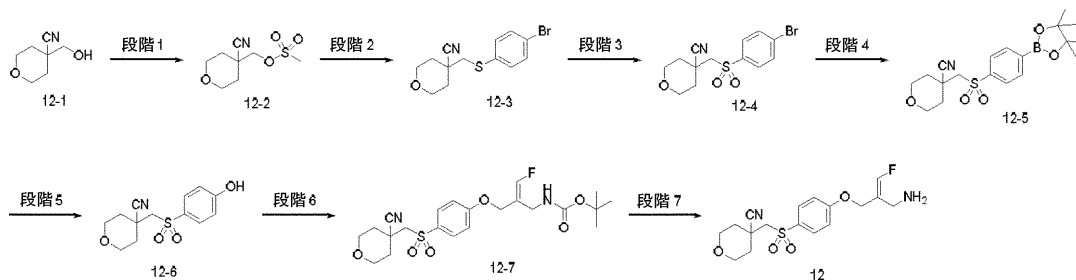
HCl/ジオキサン (4M、5mL) 中の11-5 (200mg、422.34 μmol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30% B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物11 (25mg、66.95 μmol 、収率7.93%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s,

1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H). ppm; MS: $m/z = 374.6$ ($M+1$, ESI+).

【0344】

実施例22: 化合物12の合成



段階1: 12-2

DCM (50mL) 中の12-1 (1g、7.08mmol)、TEA (2.15g、21.25mmol、2.96mL) の混合物に、MsCl (973.75mg、8.50mmol) を0°Cで加えた。反応溶液を0°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=4/1、v/v) で精製して、12-2 (1.4g、6.39mmol、収率90.14%) を得た。

【0345】

段階2: 12-3

DMF (10mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (689.87mg、3.65mmol)、NaH (87.56mg、3.65mmol) の混合物に、12-2 (400mg、1.82mmol) を0°Cで加えた。反応溶液を50°Cで12時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL) および酢酸エチル (120mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (80mL×3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル、10%~80%) で精製して、12-3 (150mg、480.42 μmol 、収率26.33%) を得た。MS: $m/z = 3$

12 (M+1)。

【0346】

段階3：12-4

DCM (20mL) 中の12-3 (100mg、320.28 μ mol) およびm-CPBA (195.07mg、960.85 μ mol、純度85%) の混合物を25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (14g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=30/1~3/1、v/v) で精製して、12-4 (80mg、232.41 μ mol、収率72.56%) を得た。MS: m/z=344 (M+1)。

【0347】

段階4：12-5

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中の12-4 (80mg、232.41 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (88.53mg、348.61 μ mol)、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (170.05mg、232.41 μ mol) およびKOAc (158.58mg、697.22 μ mol) を充填した。反応溶液中にN₂を通気することによりO₂をバージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、12-5 (75mg、191.67 μ mol、収率82.47%) を得た。MS: m/z=391(M+1)。

【0348】

段階5：12-6

THF (1mL) および酢酸 (0.25mL) 中の12-5 (70mg、178.90 μ mol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.3g) を混合物に加え、30分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、12-6 (0.4g、粗製) を得た。MS: m/z=281(M+1)。

【0349】

段階6：12-7

MeCN (50mL) 中の12-6 (0.4g) および中間体A (152.49mg、568.73 μ mol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.39g、4.27mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~5/1) で精製して、12-7 (70mg、149.40 μ mol、収率10.51%) を得た。MS: m/z=468 (M+1)。

【0350】

段階7：化合物12

HCl/ジオキサン (4M、4.0mL) 中の12-7 (70mg、149.40 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5~35%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物12 (12mg、32.57 μ mol、収率21.80%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (d,

$J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=80.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.98–3.88 (m, 2H), 3.82 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J=13.9$ Hz, 4H), 2.07 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 1.88–1.85 (m 2H).ppm; MS: m/z=369.5 (M+1, ESI+).

【0351】

実施例23：化合物13の合成

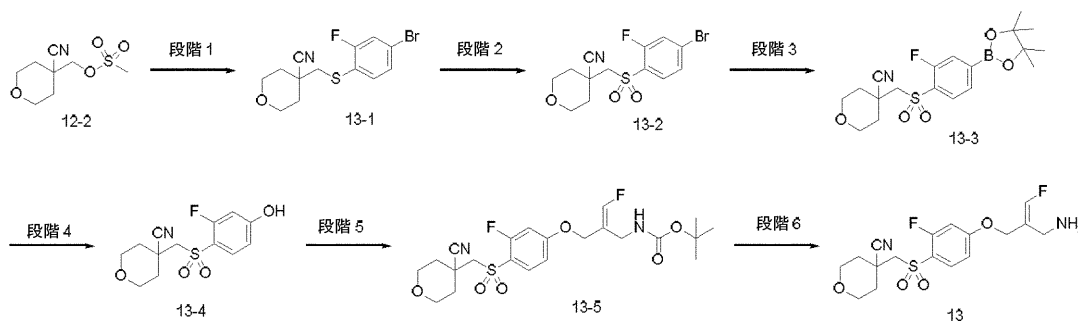
10

20

30

40

50



段階1：13-1

DMF (10mL) 中の4-ブromo-2-フルオロ-ベンゼンチオール (1g、4.83mmol)、NaH (370.10mg、9.66mmol、純度60%) の混合物に、12-2 (423.56mg、1.93mmol) を0℃で加えた。反応溶液を50℃で12時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL) および酢酸エチル (100mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL×3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10%~80%) で精製して、13-1 (200mg、605.67μmol、収率12.54%) を得た。MS: $m/z = 330$ ($M+1$)。

【0352】

段階2：13-2

DCM (20mL) 中の13-1 (200mg、605.67μmol) およびm-CPBA (368.88mg、1.82mmol、純度85%) の混合物を25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (1g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=30/1~10/1、v/v) で精製して、13-2 (120mg、331.30μmol、収率54.70%) を得た。MS: $m/z = 362$ ($M+1$)。

【0353】

段階3：13-3

ジオキサン (4mL) 中の13-2 (110mg、303.69μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (115.68mg、455.53μmol) の混合物に、KOAc (158.58mg、911.06μmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=1/10~1/1) で精製して、13-3 (90mg、219.90μmol、収率72.41%) を得た。MS: $m/z = 409$ ($M+1$)。

【0354】

段階4：13-4

THF (1mL) および酢酸 (0.25mL) 中の13-3 (90mg、219.90μmol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.35g) を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、13-4 (0.4g、粗製) を得た。MS: $m/z = 299$ ($M+1$)。

【0355】

段階5：13-5

MeCN (5mL) 中の13-4 (0.4g) および中間体A (143.33mg、534.55μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.31g、4.01mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=1/10~5/1) で精製して、13-5 (60mg、123.32μmol、収率9.23%) を得た。MS: $m/z = 486$ ($M+1$)。

【0356】

段階6：化合物13

10

20

30

40

50

HCl/ジオキサン (4M、2.25mL) 中の13-5 (60mg、123.32 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物13 (5.3mg、13.72 μ mol、収率11.12%) を得た。

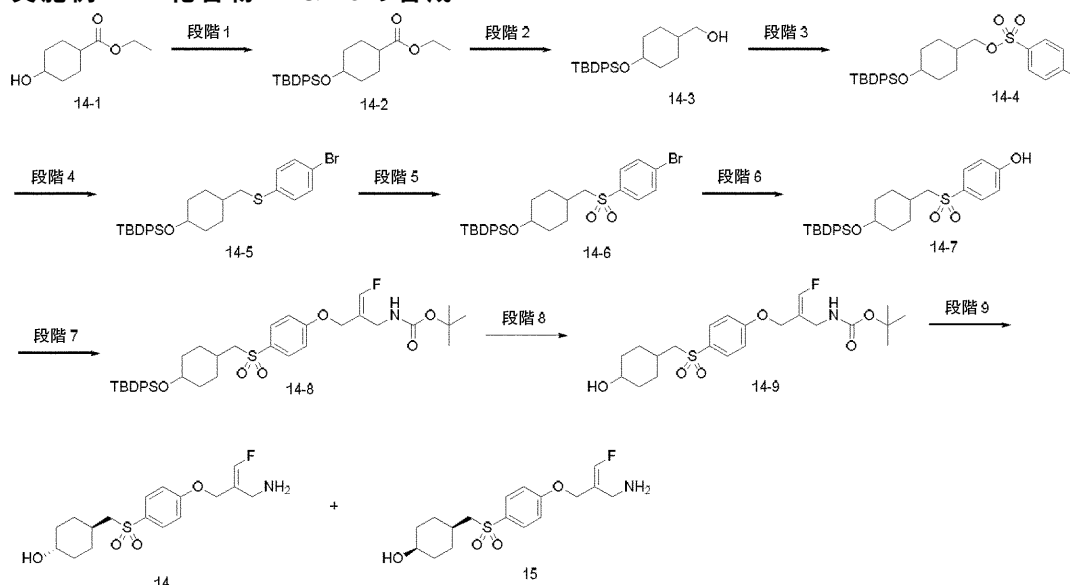
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.50 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.63 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H).ppm; MS: m/z = 387.5 (M+1, ESI+).

10

【0357】

実施例24：化合物14 & 15の合成



20

30

段階1：14-2

DCM (30mL) 中の14-1 (1.55g、9.00mmol) の混合物に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (4.95g、18.0mmol)、イミダゾール (1.53g、22.5mmol) を加えた。25℃で16時間攪拌した後、反応混合物を50mLの水に加え、DCM (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL) および食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (20/1) で溶出して精製し、14-2 (2.8g、収率75.77%) を得た。

【0358】

段階2：14-3

THF (30mL) 中の14-2 (2.8g、6.82mmol) の混合物に、LiAlH₄ (518.24mg、13.64mmol) を0℃で加えた。添加後、混合物を25℃まで加温し、25℃で2時間攪拌した。得られた混合物をNa₂SO₄・10H₂O (2.0g) および氷水 (20mL) で反応停止した。水性混合物を酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (10/1) で溶出して精製し、14-3 (2.3g、収率91.51%) を得た。

【0359】

段階3：14-4

DCM (30mL) 中の14-3 (2.3g、6.24mmol) の混合物に、塩化4-メチルベンゼンス

40

50

ルホニル (1.78g、9.36mmol) およびTEA (1.26g、12.48mmol) を加えた。25℃で16時間攪拌した後、得られた混合物を氷水 (30mL) に加え、DCM (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (50/1) で溶出して精製し、14-4 (3.2g、収率98.10%) を得た。

【0360】

段階4: 14-5

MeCN (30mL) 中の14-4 (3.2g、6.12mmol) の混合物に、4-ブロモチオフェノール (1.39g、7.35mmol) およびK₂CO₃ (1.69g、12.24mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で3時間攪拌した。25℃まで冷却した後、反応混合物を氷水 (50mL) に加え、酢酸エチル (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (50/1) で溶出して精製し、14-5 (3.2g、収率96.87%) を得た。

【0361】

段階5: 14-6

MeOH/H₂O (24mL、4/1) 中の14-5 (2.0g、3.71mmol) の混合物に、オキソン (4.56g、7.41mmol) を加えた。25℃で2時間攪拌した後、得られた混合物を氷水 (50mL) に加え、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して14-6 (2.05g) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階のために直接用いた。

【0362】

段階6: 14-7

ジオキサン/H₂O (30mL、1/1) 中の14-6 (2.05g、3.59mmol) の混合物に、t-Buxphos (304.57mg、0.72mmol)、Pd₂(dba)₃ (328.14mg、0.36mmol) およびKOH (603.66mg、10.76mmol) を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で1時間攪拌した。25℃まで冷却した後、反応混合物を氷水 (50mL) に加え、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (5/1~2/1) で溶出して精製し、14-7 (1.4g、収率76.74%) を得た。MS: m/z=509.3 (M+H、ESI+)。

【0363】

段階7: 14-8

DMF (5mL) 中の14-7 (254mg、0.5mmol) の混合物に、中間体A (160.64mg、0.6mmol) およびK₂CO₃ (275.60mg、2.00mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で5時間攪拌した。25℃まで冷却した後、反応混合物を氷水 (50mL) に加え、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (5/1) で溶出して精製し、14-8 (330mg、収率94.97%) を得た。MS: m/z=696.5 (M+H、ESI+)。

【0364】

段階8: 14-9

THF (10mL) 中の14-8 (330mg、0.47mmol) の混合物に、TABF (1M/THF、0.95mL) を加えた。得られた混合物を40℃で6時間攪拌した。25℃まで冷却した後、反応混合物を氷水 (30mL) に加え、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30mL)、食塩水 (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (1/1) で溶出して精製し、14-9 (195mg、収率89.88%) を得た。MS: m/z=458.2 (M+H、ESI+)。

【0365】

段階9: 化合物14&15

10

20

30

40

50

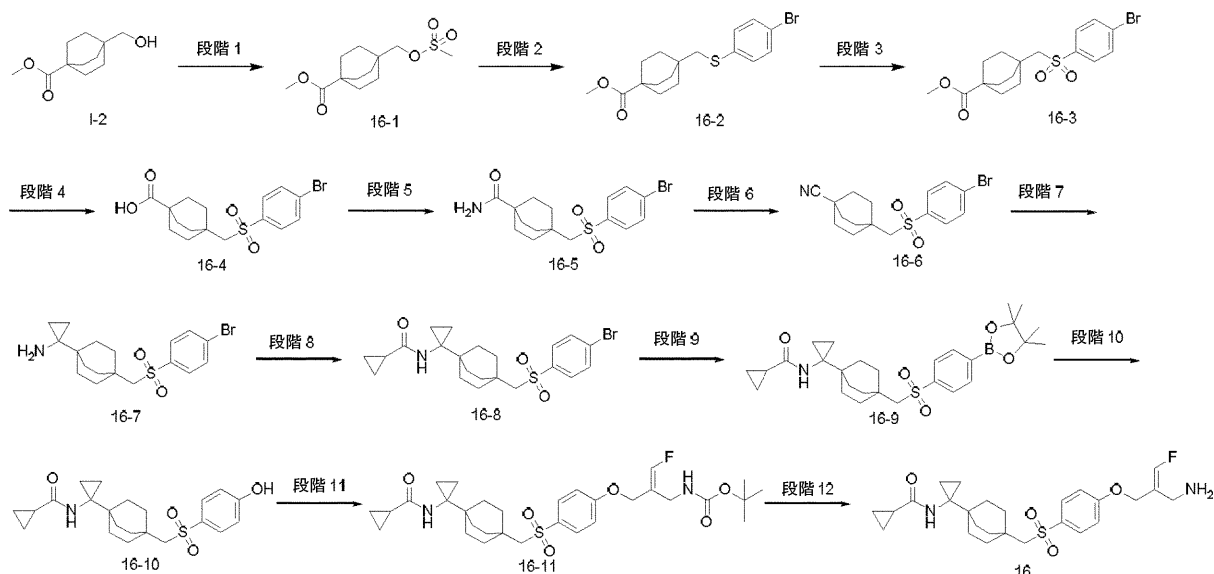
DCM (10mL) 中の14-9 (195mg、0.43mmol) の混合物に、HCl (4M/ジオキサン、2.13mL) を加えた。25℃で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (カラム: Sunfire Prep C18 10 μ m 19 $\times$ 250mm; A: 0.05% HCl水、B: アセトニトリル; 勾配: 10~14%B; GT: 18分; 流速: 20mL/分) で精製して、化合物15 (35mg、収率22.98%) および化合物14 (38mg、収率24.95%) を得た。

化合物15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br, 3H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.27-3.13 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 4H) ppm; MS: m/z = 358.2 (M+H, ESI+).

化合物14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (br, 3H), 7.84-7.83 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.16 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.78-1.36 (m, 9H) ppm; MS: m/z = 358.2 (M+H, ESI+).

【0366】

実施例25: 化合物16の合成



段階1: 16-1

DCM (40mL) 中のI-2 (4g、20.18mmol)、トリエチルアミン (6.12g、60.53mmol、8.44mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (5.27g、30.26mmol、3.34mL) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~30体積%) で精製して、16-1 (4.9g、17.73mmol、収率87.88%) を得た。

【0367】

段階2: 16-2

DMF (30mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (5.03g、26.60mmol)、ヨウ化カリウム (1.47g、8.87mmol、471.70 μ L) の混合物に、16-1 (4.9g、17.73mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を55℃で8時間加熱した。酢酸エチル (150mL) およびH₂O (100mL) を加え、有機層を食塩水 (100mL $\times$ 3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~20体積%) で精製して、16-2 (5.5g、14.89mmol、収率83.99%) を得た。

【0368】

段階3: 16-3

DCM (100mL) 中の16-2 (5.5g、14.89mmol) およびm-CPBA (7.56g、37.23m

mol、純度85%)の混合物を20℃で2時間攪拌した。Na₂SO₃ (1g)を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液に酢酸エチル (20mL) および水 (20mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (30mL×3)、食塩水 (30mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (20g、酢酸エチル/石油エーテル、0~20%) で精製して、16-3 (4.5g、11.21mmol、収率75.29%) を得た。

【0369】

段階4: 16-4

THF (10mL) および水 (10mL) 中の16-3 (1.5g、3.74mmol) および水酸化リチウム水和物 (784.24mg、18.69mmol) の混合物を25℃で16時間攪拌した。完了後、得られた混合物を濃縮して、有機溶媒を除去した。残渣を1M HCl水溶液でpH=5~6まで酸性化し、ろ過して16-4 (1.1g、2.84mmol、収率75.99%) としてのろ過ケーキを得た。MS: m/z=387 (M+H)

【0370】

段階5: 16-5

DMF (10mL) 中の16-4 (1.1g、2.84mmol)、塩化アンモニウム (1.52g、28.42mmol、993.62μL) およびHATU (1.62g、4.26mmol) の混合物に、DIPEA (1.10g、8.52mmol、1.48mL) を加えた。添加後、混合物を25℃で16時間攪拌した。完了後、得られた混合物をH₂O (20mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層をH₂O (20mL×3) および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、16-5 (1g、2.59mmol、収率91.14%) を得た。MS: m/z=386 (M+H)

【0371】

段階6: 16-6

DCM (30mL) 中の16-5 (950mg、2.46mmol) およびバージェス試薬 (1.17g、4.92mmol) の混合物を25℃で3時間攪拌した。完了後、得られた溶液を濃縮した。残渣をFCC (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1) で精製して、16-6 (900mg、2.44mmol、収率99.37%) を得た。MS: m/z=368 (M+H)

【0372】

段階7: 16-7

THF (10mL) 中の16-6 (500mg、1.36mmol) およびTi(OiPr)₄ (3.09g、10.86mmol) の混合物に、ブromo(エチル)マグネシウム (1M/THF、13.6mL) を25℃で滴加した。添加後、得られた混合物を25℃で0.5時間攪拌した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (805.0mg、5.67mmol、700μL) を25℃で加えた。添加後、混合物を25℃で0.5時間攪拌した。完了後、得られた混合物を10%NaOH水溶液で反応停止し、DCM (40mL) で抽出した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をFCC (シリカゲル、DCM/MeOH=100/1~20/1) で精製して、16-7 (170mg、426.75μmol、収率31.43%) を得た。MS: m/z=398 (M+H)

【0373】

段階8: 16-8

DCM (10mL) 中の16-7 (170mg、426.75μmol)、DIPEA (275.77mg、2.13mmol、371.66μL) の混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (134mg、1.28mmol、116.52μL) を加えた。添加後、混合物を25℃で2時間攪拌した。完了後、得られた溶液を水で反応停止した。分離した有機層を濃縮した。残渣をFCC (シリカゲル、DCM/MeOH=20/1) で精製して、16-8 (160mg、343.03μmol、収率80.38%) を得た。MS: m/z=466 (M+H)

【0374】

段階9: 16-9

ジオキサン (5mL) 中の16-8 (160mg、343.03μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (131mg、515.87μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (26mg、35.53μmol) およびKOAc (433mg、

10

20

30

40

50

1.03mmol) の混合物を120℃で30分間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、粗製16-9 (170mg、331.06 μ mol、収率96.51%) を得た。

【0375】

段階10: 16-10

THF (4mL) 中の16-9 (170mg、331.06 μ mol)、 H_2O_2 (1mL、純度30%) および酢酸 (1mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を Na_2SO_3 で反応停止し、ろ過し、濃縮した。残渣をFCC (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1) で精製して、16-10 (120mg、297.37 μ mol、収率89.82%) を得た。MS: m/z = 404 (M+H)

【0376】

段階11: 16-11

MeCN (20mL) 中の16-10 (120mg、297.37 μ mol)、中間体A (88mg、328.21 μ mol) および Cs_2CO_3 (485mg、1.49mmol) の混合物を95℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をFCC (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1~1/4) で精製して、16-11 (130mg、220.06 μ mol、収率74.00%) を得た。MS: m/z = 535 (M+H-56)。

【0377】

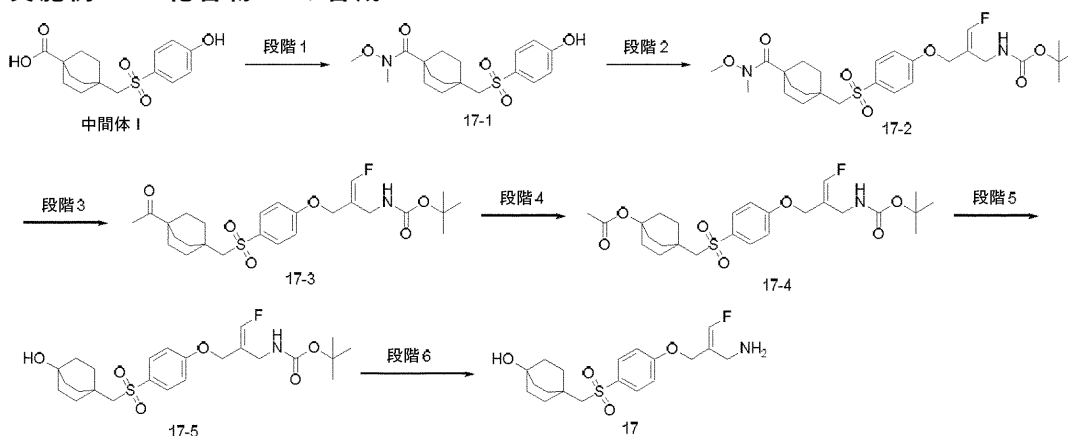
段階12: 化合物16

ジオキサン (2mL) 中の16-11 (130mg、220.06 μ mol) およびHCl/ジオキサン (4M、5.0mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物をろ過して化合物16 (70mg、132.80 μ mol、収率60.35%、HCl塩) としてのろ過ケーキを得た。

^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.24 (s, 0.5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.08 (s, 0.5H), 4.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 7H), 0.74-0.64 (m, 4H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H). MS: m/z = 491 (M+1, ESI+).

【0378】

実施例26: 化合物17の合成



段階1: 17-1

DMF (10mL) 中の中間体I (900mg、2.77mmol)、N-メトキシメタンアミン (405.94mg、4.16mmol、HCl塩) の混合物に、HATU (1.27g、3.33mmol) およびTEA (842.23mg、8.32mmol、1.16mL) を30℃で加えた。反応溶液を30℃で1時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) を加え、反応混合物を H_2O (100mL $\times$ 3) で洗浄し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ

(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v)で精製して、17-1 (220mg、598.71 μ mol、収率21.58%)を得た。

【0379】

段階2: 17-2

MeCN (40mL) 中の17-1 (200mg、544.28 μ mol) および中間体A (145.93mg、544.28 μ mol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (532.01mg、1.63mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=5/1~1/1) で精製して、17-2 (220mg、396.63 μ mol、収率72.87%)を得た。

【0380】

段階3: 17-3

THF (10mL) 中の17-2 (200mg、360.58 μ mol) の混合物に、ブromo(メチル)マグネシウム (1M/THF、1.44mL) を-40°Cで加えた。反応溶液を25°Cで2時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液 (10mL) および酢酸エチル (100mL) を加え、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=4/1~1/1、v/v) で精製して、17-3 (160mg、313.95 μ mol、収率87.07%)を得た。

【0381】

段階4: 17-4

DCM (5mL) 中の17-3 (100mg、196.22 μ mol) およびm-CPBA (79.67mg、392.44 μ mol、純度85%) の混合物を30°Cで12時間攪拌した。 Na_2SO_3 (4g) を混合物に加え、20分攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、17-4 (20mg、37.90 μ mol、収率19.32%)を得た。MS: m/z =348.4 ($M+1$)。

【0382】

段階5: 17-5

MeOH (5mL) 中の17-5 (20mg、37.90 μ mol) の混合物に、 K_2CO_3 (15.72mg、113.71 μ mol) を25°Cで加え、反応溶液を25°Cで2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=4/1~1/1、v/v) で精製して、17-5 (18mg、37.07 μ mol、収率97.9%)を得た。MS: m/z =334.4 ($M+1$)。

【0383】

段階6: 化合物17

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の17-5 (18mg、37.07 μ mol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~95%B; GT: 25分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物17 (4mg、9.27 μ mol、収率25.01%、 HCO_2H 塩)を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール-

d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.24 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 2H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.84-1.80 (m, 6H), 1.66-1.63 (m, 6H). ppm; MS: m/z = 384.5 ($M+1$, ESI+).

【0384】

実施例27: 化合物18の合成

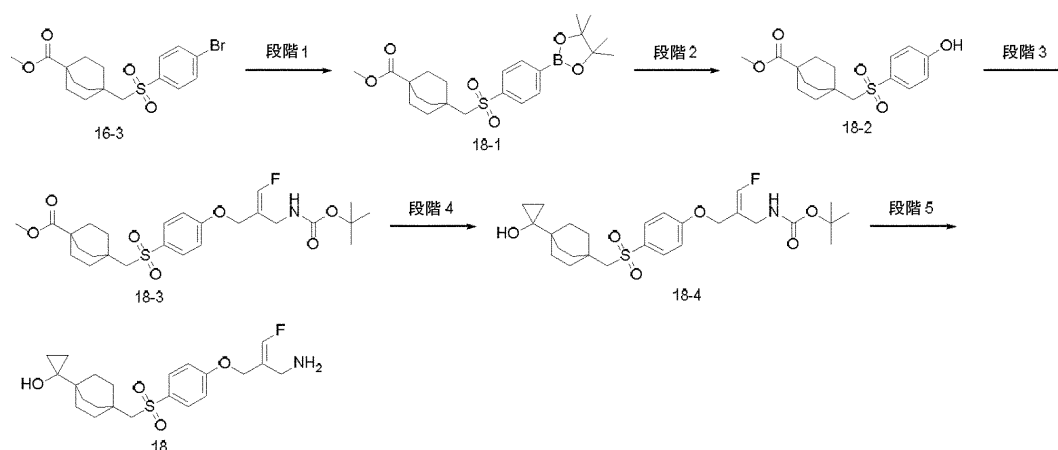
10

20

30

40

50



段階1：18-1

ジオキサン（5mL）中の16-3（590mg、1.47mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（560mg、2.21mmol）、Pd(dppf)Cl₂（108mg、147.60μmol）およびKOAc（433mg、4.41mmol）の混合物を120℃で30分間マイクロ波処理した。得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、粗製18-1（650mg、1.45mmol、収率98.61%）を得た。MS: m/z=448 (M+H)

【0385】

段階2：18-2

THF（4mL）中の18-1（650mg、1.45mmol）、H₂O₂（1mL、純度30%）および酢酸（1.45mmol、1mL）の混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた溶液をNa₂SO₃で反応停止し、ろ過し、濃縮した。残渣をFCC（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1）で精製して、18-2（460mg、1.36mmol、収率93.76%）を得た。MS: m/z=339 (M+H)

【0386】

段階3：18-3

MeCN（20mL）中の18-2（200mg、590.99μmol）およびCs₂CO₃（963mg、2.96mmol）の混合物を95℃で1時間攪拌した。得られた混合物をろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をFCC（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1~1/4）で精製して、18-3（270mg、513.67μmol、収率86.92%）を得た。MS: m/z=470 (M+H-56)。

【0387】

段階4：18-4

THF（20mL）中の18-3（270mg、513.67μmol）およびTi(OiPr)₄（1.17g、4.11mmol）の混合物に、ブromo(エチル)マグネシウム（1M/THF、5.14mL）を25℃で滴加した。添加後、得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。得られた混合物をNH₄Cl水溶液で反応停止し、DCM（40mL）で抽出した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をFCC（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1）で精製して、18-4（100mg、190.97μmol、収率37.18%）を得た。MS: m/z=468 (M+H-56)

【0388】

段階5：化合物18

HCl/ジオキサン（4M、3mL）中の18-4（100mg、190.97μmol）の混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、分取HPLC（勾配：5~95%B、A：0.2%HCO₂H、B：MeCN、GT：18分；流速：15mL/分）で精製して、化合物18（20mg、42.59μmol、収率22.30%、HCO₂H塩）を得た。

10

20

30

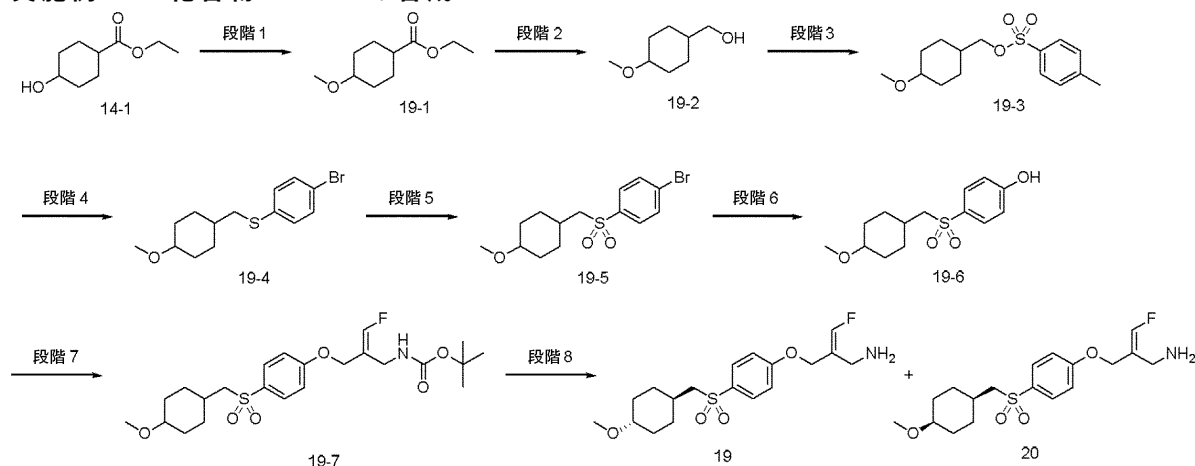
40

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.31 (s, 0.5 H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 0.5 H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.68 (dd, $J = 10.1, 5.7$ Hz, 6H), 1.47 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 6H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H). MS: $m/z = 424$ (M+H, ESI+).

【0389】

実施例28：化合物19 & 20の合成



段階1：19-1

DMF (100mL) 中の14-1 (10g、58.06mmol) の混合物に、NaH (4.64g、116.13mmol、純度60%) を、内部温度を20℃未満に維持しながら加えた。添加後、得られた混合物を25℃まで加温し、30分間攪拌し、次いでヨードメタン (9.89g、69.68mmol) を加えた。反応混合物を25℃でさらに5時間攪拌し、水 (500mL) に加え、酢酸エチル (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル=3/1で溶出して精製し、19-1 (3g、収率27.74%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 4.12 (qd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.25 (tt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.65 (dq, $J = 14.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.25 (td, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 3H) ppm.

【0390】

段階2：19-2

THF (25mL) 中の19-1 (2.5g、13.42mmol) の混合物に、 LiAlH_4 (1.53g、40.27mmol) を、内部温度を0℃未満に維持しながら加えた。添加後、得られた混合物を25℃まで加温し、2時間攪拌した。得られた混合物を氷水 (300mL) で反応停止し、ろ過した。ろ液を酢酸エチル (100mL×3) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル=2/1で溶出して精製し、19-2 (1.5g、収率77.49%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.35 (dt, $J = 17.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.95-0.78 (m, 2H) ppm.

【0391】

段階3：19-3

DCM (10mL) 中の19-2 (500mg、3.47mmol)、塩化4-メチルベンゼンスルホニル (727.10mg、3.81mmol) およびTEA (701.68mg、6.93mmol) の混合物を25℃で5時間攪拌した。得られた混合物を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル=3/1で溶出して精製し、19-3 (760mg、収率70.52%) を得た。MS: m/z=299.1 (M+1, ESI+)。

【0392】

段階4：19-4

MeCN (15mL) 中の19-3 (750mg、2.51mmol)、4-ブロモベンゼンチオール (570.27mg、3.02mmol) およびK₂CO₃ (1.04g、7.54mmol) の混合物を100℃で2時間攪拌した。25℃まで冷却した後、得られた混合物を水 (100mL) に加え、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル/酢酸エチル=10/1で溶出) で精製して、19-4 (590mg、収率72.97%) を得た。MS: m/z=316.03 (M+1, ESI+)。

【0393】

段階5：19-5

MeOH/水 (15mL、4/1) 中の19-4 (590mg、1.83mmol) およびオキソン (2.25g、3.67mmol) の混合物を25℃で3時間攪拌した。得られた混合物を水 (100mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して19-5 (610mg、収率92.91%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。MS: m/z=347.02 (M+1, ESI+)。

【0394】

段階6：19-6

ジオキサン/水 (12mL、1/1) 中の19-5 (600mg、1.68mmol)、Pd₂(dba)₃ (153.47mg、167.59μmol)、t-BuXPhos (142.33mg、335.19μmol) およびKOH (282.11mg、5.03mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。25℃まで冷却した後、得られた混合物を水 (100mL) で希釈し、EA (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=20/1で溶出) で精製し、19-6 (500mg、収率92.91%) を得た。MS: m/z=285.1 (M+1, ESI+)。

【0395】

段階7：19-7

DMF (6mL) 中の19-6 (300mg、1.05mmol)、中間体A (311.15mg、1.16mmol) およびK₂CO₃ (437.42mg、3.16mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を水 (100mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して19-7 (500mg、収率95.48%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。MS: m/z=472.2 (M+1, ESI+)。

【0396】

段階8：化合物19&20

DCM (5mL) 中の19-7 (500mg、954.24μmol) の混合物に、HCl (3M/酢酸エチル、6.36mL) を加えた。25℃で3時間攪拌した後、過剰の溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (カラム：Sunfire Prep C18 10μm 19×250mm；A：0.05% HCl水、B：アセトニトリル；勾配：10～20%B；GT：18分；流速：20mL/分) で精製して、化合物19 (90mg、収率25.14%) および化合物20 (100mg、収率27.65%) を得た。

10

20

30

40

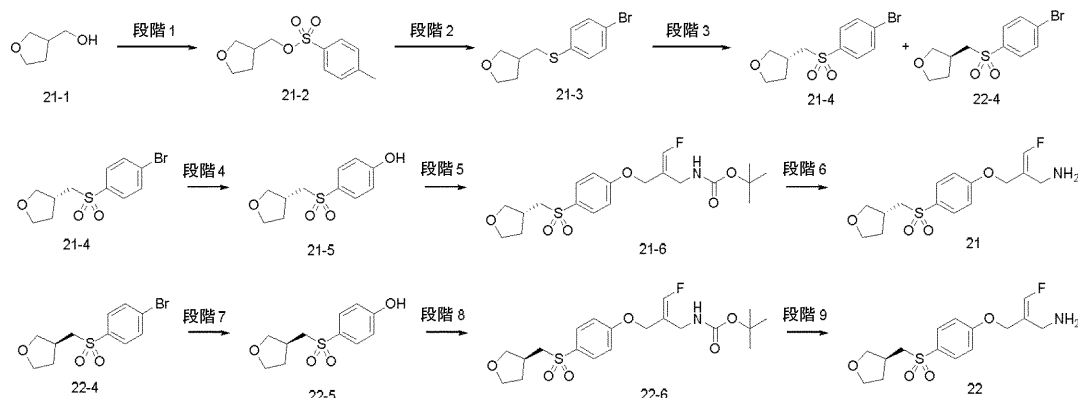
50

化合物 19: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 3H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 4.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.16 (s, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 4H) ppm; MS: $m/z = 372.2$ ($M+1$, ESI+). 化合物 20: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 5H), 1.74 (dd, $J = 47.4, 7.8$ Hz, 3H), 1.55-1.22 (m, 6H) ppm; MS: $m/z = 372.2$ ($M+1$, ESI+).

10

【0397】

実施例29：化合物21&22の合成



20

段階1：21-2

DCM (100mL) 中の21-1 (4.65g、45.53mmol) およびTEA (7.37g、72.85mmol) の混合物に、塩化4-メチルベンゼンスルホニル (10.42g、54.64mmol) を0℃で加えた。添加後、得られた混合物を10℃まで加温し、18時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100mL) に加え、DCM (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィにより酢酸エチル/石油エーテル (30%) で溶出して精製し、21-2 (10.0g、85.69%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.46 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H) ppm.

【0398】

段階2：21-3

MeCN (50mL) 中の21-2 (3.1g、12.09mmol) および4-ブロモベンゼンチオール (2.52g、13.30mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (5.01g、36.28mmol) を加えた。得られた混合物を100℃まで加熱し、4時間攪拌した。その後、反応混合物を10℃まで冷却し、水 (100mL) に加えた。水性混合物をDCM (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにより酢酸エチル/石油エーテル (8%) で溶出して精製し、21-3 (3.0g、90.80%) を得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H) ppm.

【0399】

段階3：21-4 & 22-4

MeOH/ H_2O (35mL、4/1) 中の21-3 (1.5g、5.49mmol) の混合物に、オキソン (6.75g、10.98mmol) を加えた。10°Cで2時間攪拌した後、反応混合物を水 (100mL) に加え、メタノールを減圧下で除去した。残渣に水 (50mL) を加え、水性混合物を酢酸エチル (100mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去してラセミ混合物 (1.5g、89.52%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.68 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 12.7, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 15.3, 12.7, 7.6 Hz, 1H) ppm.

ラセミ混合物300mgをSFC (カラム：Daicel chiralpak OD Prep C18 10 μ m 25 $\times$ 250mm；A：Supercritical CO_2 、B：EtOH；GT：6分；流速：70mL/分) で分離して、21-4または22-4 (145mg、48.33%) および22-4または21-4 (140mg、46.67%) を得た。

【0400】

段階4/7：21-5または22-5

一方の異性体の手順を示した。ジオキサン/ H_2O (6mL、1/1) 中の21-4または22-4 (145mg、475.12 μ mol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.49mg、47.49 μ mol) およびt-BuXphos (40.50mg、95.02 μ mol) の混合物に、KOH (79.98mg、1.43mmol) を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cまで加熱し、1時間攪拌した。10°Cまで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。水性残渣に水 (50mL) を加えた。水性混合物のpH値をHCl (1M/水) で3に調節した。水性混合物を酢酸エチル (50mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによりMeOH/DCM (5%) で溶出して精製し、21-5または22-5 (110mg、95.56%) を得た。MS: m/z = 243 ($M+1$, ESI+)。

【0401】

段階5/8：21-6または22-6

一方の異性体の手順を示した。MeCN (5mL) 中の21-5または22-5 (55mg、227.0 μ mol) および中間体A (60.86mg、227.0 μ mol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (147.91mg、454.0 μ mol) を加えた。得られた混合物を80°Cまで加熱し、15時間攪拌した。10°Cまで冷却した後、反応混合物を水 (50mL) に加え、DCM (50mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、21-6または22-6 (80mg、82.05%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。MS: m/z = 448 ($M+18$, ESI+)。

【0402】

段階6/9：化合物21または22

一方の異性体の手順を示した。DCM (2mL) 中の21-6または22-6 (80mg、186.26 μ mol) の混合物に、HCl (2mL、3M/酢酸エチル) を加えた。得られた混合物を10°Cで1時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (カラム：Sunfire

Prep C18 10 μ m 19 $\times$ 250mm ; A : 0.05% HCl水、B : アセトニトリル ; 勾配 : 15~33%B ; GT : 18分 ; 流速 : 20 mL/分 で精製して、化合物21または22 (30mg、44.02%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 3H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47-7.20 (m, 3H), 4.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.39 (tt, J = 7.5, 5.7 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.96 (dtd, J = 12.4, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ESI+).

10

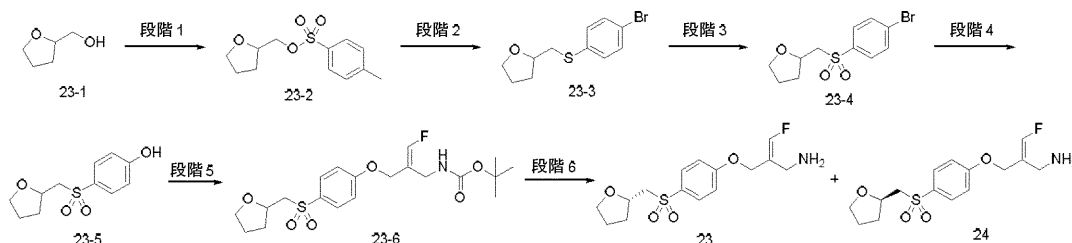
他方の異性体、化合物22または21 (35mg) を同様の経路で得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 3H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.46-7.20 (m, 3H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ES+)

【0403】

実施例30：化合物23 & 24の合成

20



段階1：23-2

DCM (80mL) 中の23-1 (10g、97.91mmol) の混合物に、TEA (24.77g、244.78mmol) および塩化4-メチルベンゼンスルホニル (17.26g、244.78mmol) を加えた。25℃で6時間攪拌した後、得られた混合物を濃縮した。残渣に水 (500mL) を加え、水性混合物を酢酸エチル (500mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (500mL)、食塩水 (500mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (4/1) で溶出して精製し、23-2 (10g、収率39.85%) を得た。

30

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 4.06-3.83 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H), 1.70-1.46 (m, 1H) ppm.

40

【0404】

段階2：23-3

DMF (40mL) 中の23-2 (2.56g、9.99mmol)、4-ブロモベンゼンチオール (2.27g、11.99mmol) および K_2CO_3 (2.07g、14.98mmol) の混合物を100℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を水 (200mL) に加え、酢酸エチル (200mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (200mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにより石油エーテル/酢酸エチル (10/1) で溶出して精製し、23-3 (1.5g、収率54.98%) を得た。MS: m/z = 273 (M+1, ESI+).

50

【0405】

段階3：23-4

MeOHおよびH₂O（35mL、4：1）中の23-3（1g、3.66mmol）の混合物に、オキソン（4.50g、7.32mmol）を加えた。10℃で2時間攪拌した後、得られた混合物を水（100mL）に加え、メタノールを減圧下で除去した。残渣に水（50mL）を加え、水性混合物を酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して23-4（1.1g、98.47%）を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.77

(m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 4.26 (m, *J* = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.3, 5.3 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H) ppm.

10

【0406】

段階4：23-5

ジオキサン/H₂O（20mL、1/1）中の23-4（1.1g、3.60mmol）、*t*-BuXPhos（306.11mg、720.87 μmol）およびPd₂(dba)₃（330.06mg、360.43 μmol）の懸濁液に、KOH（202.24mg、3.60mmol）を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、100℃まで加熱し、1時間攪拌した。10℃まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣に水（50mL）を加えた。得られた混合物のpH値をHCl（1M/水）で3に調節した。水性混合物をDCM（70mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによりMeOH/DCM（5%）で溶出して精製し、23-5（800mg、91.61%）を得た。MS: *m/z* = 243 (*M* + 1, ESI+).

20

【0407】

段階5：23-6

MeCN（5mL）中の23-5（215mg、887.36 μmol）、中間体A（261.71mg、976.10 μmol）の混合物に、Cs₂CO₃（722.80mg、2.22mmol）を加えた。得られた混合物を80℃まで加熱し、15時間攪拌した。10℃まで冷却した後、得られた混合物を水（30mL）に加え、DCM（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにより酢酸エチル/石油エーテル（10%）で溶出して精製し、23-6（300mg、78.71%）を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.88-6.64 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 14.2, 6.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

40

【0408】

段階6：化合物23&24

DCM（3mL）中の23-6（300mg、698.48 μmol）の混合物に、HCl（3mL、3M/酢酸エチル）を加えた。10℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC（カラム：Sunfire Prep C18 10 μm 19×250mm；A：0.05% HCl水、B：アセトニトリル；勾配：10～35%B；GT：18分；流速：20mL/分）およびSFC（カラム：Daicel chiralpak OD Prep C18 10 μm 25×250mm；A：Supercritical CO₂、B：EtOH

50

；GT：14分；流速：70mL/分）で精製して、化合物23または24（41mg、16.04%）を得た。

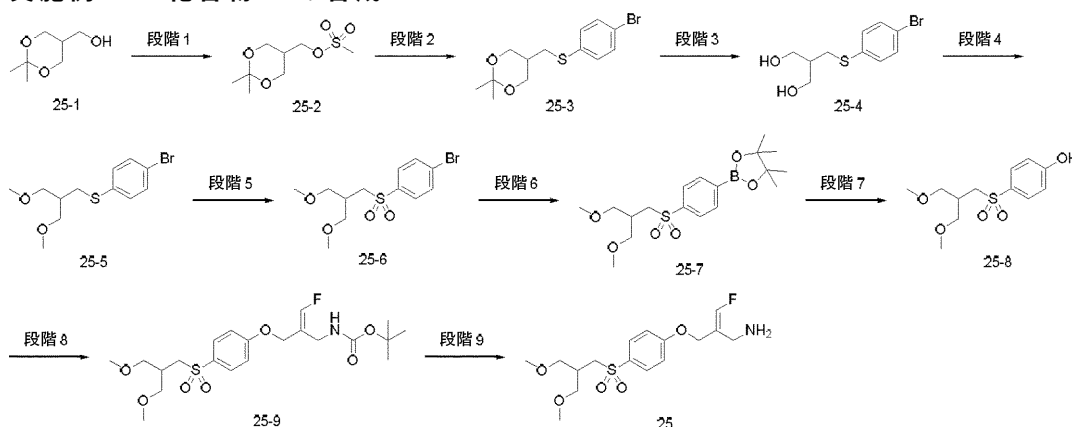
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (br, 3H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 81.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 3H), 3.55-3.43 (m, 3H), 1.94 (td, J = 12.2, 7.5 Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 1H) ppm.

MS: m/z = 330 ($M+1$, ESI+). 化合物24または23 (46 mg, 18.00%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 3H), 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 81.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 6.0, 4.2 Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 ($M+1$, ESI+).

10

【0409】

実施例31：化合物25の合成



20

段階1：25-2

DCM (45mL) 中の25-1 (1.0g、6.84mmol)、 Et_3N (1.38g、13.68mmol) の混合物に塩化メタンスルホニル (861.97mg、7.52mmol、582.41 μL) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル0～50体積%）で精製して、25-2 (1.1g、4.90mmol、収率71.70%) を得た。

30

【0410】

段階2：25-3

DMF (20mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (400mg、2.12mmol) の混合物に、NaH (110.0mg、2.75mmol、純度60%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で0.5時間攪拌した。次いで、25-2 (521.92mg、2.33mmol) を加えた。反応溶液を25℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル0～40%）で精製して、25-3 (410mg、1.29mmol、収率61.09%) を得た。

40

【0411】

段階3：25-4

MeOH (15mL) 中の25-3 (200mg、630.44 μmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、25-4 (180mg、粗製) を得た。

【0412】

段階4：25-5

DMF (10mL) 中の25-4 (180mg、649.40 μmol) の混合物に、NaH (64.93mg、

50

1.62mmol、純度60%)を25℃で加えた。反応溶液を25℃で0.5時間攪拌した。次いで、ヨードメタン(276.53mg、1.95mmol、121.28μL)を加えた。反応溶液を25℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル、0~50%)で精製して、25-5(180mg、589.72μmol、収率90.81%)を得た。

【0413】

段階5: 25-6

DCM(20mL)中の25-5(180mg、589.72μmol)の混合物に、m-CPBA(119.73mg、589.72μmol、純度85%)を25℃で加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液(10mL)、飽和NaHCO₃水溶液(20mL×2)および食塩水(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、25-6(210mg、粗製)を得た。

【0414】

段階6: 25-7

ジオキサン(10mL)中の25-6(210mg、622.72μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(189.76mg、747.27μmol)およびKOAc(183.35mg、1.87mmol)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(45.56mg、62.27μmol)を25℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、25-7(300mg、粗製)を得た。

【0415】

段階7: 25-8

THF(15mL)中の25-7(300mg、780.65μmol)、酢酸(0.4mL)の混合物に、H₂O₂(0.3mL、純度30%)を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液にNa₂SO₃(0.5g)を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、25-8(250mg、粗製)を得た。MS: m/z=273 (M-1)。

【0416】

段階8: 25-9

MeCN(30mL)中の25-8(250mg、911.30μmol)、中間体A(160mg、596.74μmol)の混合物に、Cs₂CO₃(890.76mg、2.73mmol)を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、25-9(230mg、粗製)を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z=462 (M+1)。

【0417】

段階9: 化合物25

DCM(15mL)中の25-9(230mg、498.33μmol)の混合物に、HCl/ジオキサン(4M、4mL)を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC(カラム: XBridge@ Prep C18 5μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分)で精製して、化合物25(67mg、164.44μmol、収率33.0%、HCO₂H塩)を得た。

MS: m/z=362 (M+1). ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ

7.90(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.29-7.21(m, 2H), 7.28(d, J=81.0 Hz, 1H), 4.74(dd, J=3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.92-3.81(m, 2H), 3.47-3.37(m, 4H), 3.26(s, 6H), 3.25(s, 2H), 2.34-2.31(m, 1H).

【0418】

実施例32: 化合物26の合成

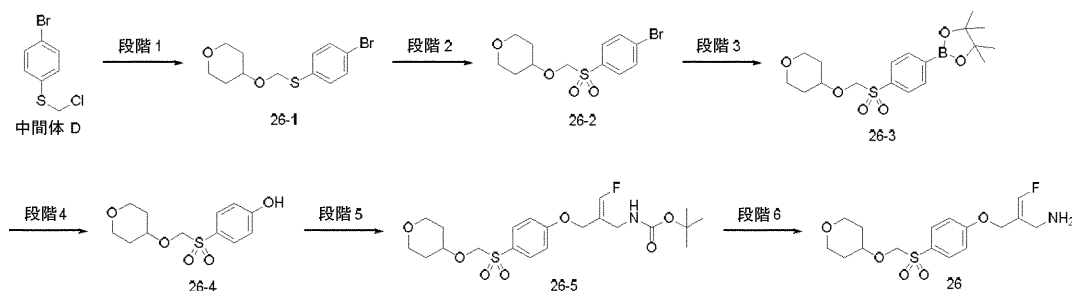
10

20

30

40

50



段階1：26-1

DMF (10mL) 中のテトラヒドロピラン-4-オール (322.46mg、3.16mmol) の混合物に、NaH (126.28mg、3.16mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (500mg、2.10mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～10%) で精製して、26-1 (300mg、989.40 μmol、収率47.01%) を得た。

【0419】

段階2：26-2

DCM (20mL) 中の26-1 (300mg、989.40 μmol) の混合物に、m-CPBA (602.60mg、2.97mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、26-2 (350mg、粗製) を得た。

【0420】

段階3：26-3

ジオキサン (10mL) 中の26-2 (350mg、1.04mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (318.17mg、1.25mmol) およびKOAc (188.10mg、3.13mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (76.40mg、104.41 μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留材料をDCM (15mL) に溶解し、H₂O (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、26-3 (420mg、粗製) を得た。

【0421】

段階4：26-4

THF (10mL) 中の26-3 (420mg、1.10mmol)、酢酸 (0.3mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、26-4 (300mg、粗製) を得た。MS: m/z = 271 (M-1)。

【0422】

段階5：26-5

MeCN (30mL) 中の26-4 (300mg、1.10mmol)、中間体A (100mg、372.96 μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (364.56mg、1.12mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、26-5 (200mg、粗製) を得た。MS: m/z = 460 (M+1)。

【0423】

段階6：化合物26

DCM (15mL) 中の26-5 (200mg、435.23 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 10～40%B; GT

10

20

30

40

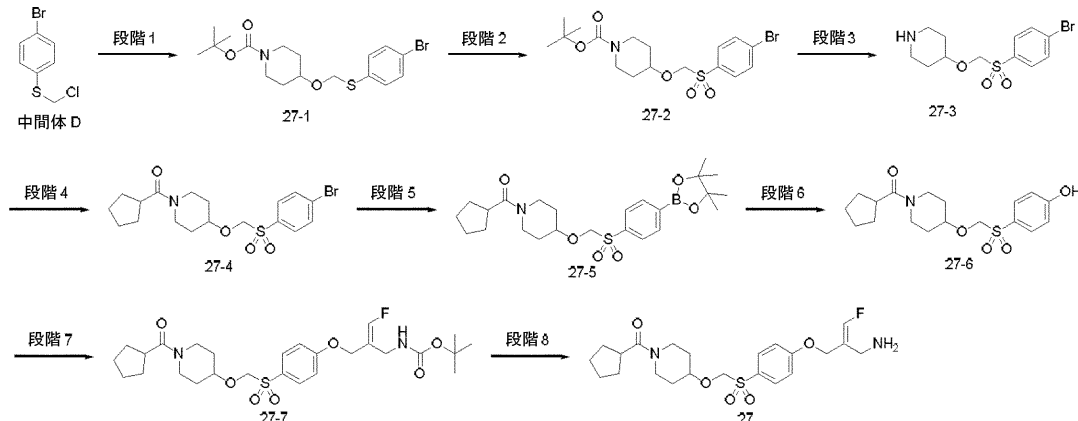
50

：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物26（13mg、36.17 μ mol、収率8.31%）を得た。

MS: $m/z = 360$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 82.9$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). MS: $m/z = 360.13$ (M+1)

【0424】

実施例33：化合物27の合成



段階1：27-1

DMF (20mL) 中の4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (651.74mg、3.24mmol) の混合物に、NaH (194.28mg、4.86mmol、純度60%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.0g、4.21mmol) を加えた。反応溶液を25℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～10%）で精製して、27-1 (800mg、1.99mmol、収率61.40) を得た。MS: $m/z = 402$ (M+1)。

【0425】

段階2：27-2

DCM (20mL) 中の27-1 (200mg、497.09 μ mol) の混合物に、m-CPBA (403.68mg、1.99mmol、純度85%) を25℃で加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (10mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、27-2 (250mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 434$ (M+1)。

【0426】

段階3：27-3

DCM (20mL) 中の27-2 (250mg、575.58 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、2mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、27-3 (220mg、粗製、HCl塩) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: $m/z = 334$ (M+1)。

【0427】

段階4：27-4

DCM (20mL) 中の27-3 (220mg、593.49 μ mol)、 Et_3N (180.16mg、1.78mmol) の混合物に、塩化シクロペンタンカルボニル (86.56mg、652.84 μ mol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～60体積%）で精製して、27-4 (180mg、418.26 μ mol、収率70.47%) を得た。MS: $m/z = 430$ (M+1)。

【0428】

段階5：27-5

ジオキサン（10mL）中の27-4（180mg、418.26 μmol ）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（127.45mg、501.91 μmol ）およびKOAc（123.15mg、1.25mmol）の混合物に、Pd(dppf)Cl₂（30.60mg、41.83 μmol ）を25℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、27-5（220mg、粗製）を得た。MS: $m/z = 478$ (M+1)。

【0429】

段階6：27-6

THF（10mL）中の27-5（220mg、460.81 μmol ）、酢酸（0.5mL）の混合物に、H₂O₂（0.2mL、純度30%）を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液にNa₂SO₃（0.5g）を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、27-6（230mg、粗製）。MS: $m/z = 368$ (M+1)。

【0430】

段階7：27-7

MeCN（20mL）中の27-6（230mg）、中間体A（120mg、447.56 μmol ）の混合物に、Cs₂CO₃（611.81mg、1.88mmol）を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、27-7（250mg、粗製）を得た。MS: $m/z = 555$ (M+1)。

【0431】

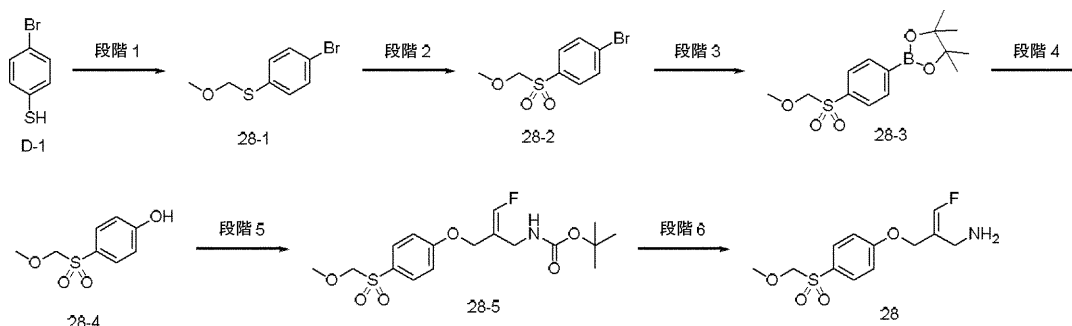
段階8：化合物27

DCM（15mL）中の27-7（250mg、450.72 μmol ）の混合物に、HCl/ジオキサン（4M、3mL）を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物27（85mg、169.80 μmol 、収率37.67%、HCO₂H塩）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 81.0$ Hz, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.78-3.64 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.00-1.40 (m, 12H). MS: $m/z = 455.74$ (M+1, ESI+).

【0432】

実施例34：化合物28の合成



段階1：28-1

MeCN（10mL）中のD-1（1g、5.29mmol）およびクロロ(メトキシ)メタン（511.0mg、6.35mmol）の混合物に、K₂CO₃（2.19g、15.87mmol）を20℃で加えた。反応溶液を40℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、28-1（1g、4.29mmol、収率81.10%）を得、これを精製せずに次の段階で用いた。

【0433】

10

20

30

40

50

段階2：28-2

DCM (50mL) 中の28-1 (1g、4.29mmol) およびm-CPBA (2.37g、12.87mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (6g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、28-2 (800mg、3.02mmol、収率70.34%) を得た。MS: m/z=265 (M+1)。

【0434】

段階3：28-3

ジオキサン (10mL) 中の28-2 (800mg、3.02mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (919.50mg、3.62mmol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (220.79mg、301.75μmol) の混合物に、KOAc (888.42mg、9.05mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (60mL) に溶解し、H₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して、28-3 (300mg、960.96μmol、収率31.85%) を得た。MS: m/z=312 (M+1)。

【0435】

段階4：28-4

MeCN (4mL) および酢酸 (1mL) 中の28-3 (300mg、960.96μmol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、28-4 (300mg、粗製) を得た。MS: m/z=202 (M+1、ESI+)。

【0436】

段階5：28-5

MeCN (10mL) 中の28-4 (300mg、1.48mmol) および中間体A (150mg、559.45μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (483.35mg、1.48mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、28-5 (400mg、粗製) を得た。MS: m/z=389 (M+1、ESI+)。

【0437】

段階6：化合物28

HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の28-5 (200mg、513.56μmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：2~30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物28 (80mg、238.56μmol、収率46.45%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz,

メタノール-d₄) δ 7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=80.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.72 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.82 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H).ppm; MS: m/z = 420.93 (M+1, ESI+).

【0438】

実施例35：化合物29の合成

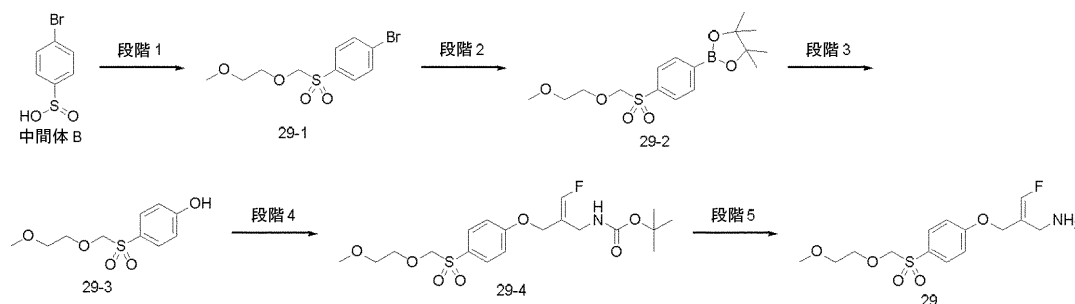
10

20

30

40

50



段階1：29-1

DMF (10mL) 中の中間体B (600mg、2.47mmol) および1-(クロロメトキシ)-2-メトキシ-エタン (369.0mg、2.96mmol) の混合物を20℃で攪拌した。反応溶液を100℃で8時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) およびH₂O (100mL) を加え、有機相を食塩水 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10～1/1) で精製して、29-1 (230mg、743.91μmol、収率30.14%) を得た。

【0439】

段階2：29-2

ジオキサン (13mL) 中の29-1 (200mg、646.88μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (197.12mg、776.26μmol) の混合物に、KOAc (194.37mg、1.94mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10～1/1) で精製して、29-2 (150mg、421.06μmol、収率65.09%) を得た。MS: m/z = 309 (M+1)。

【0440】

段階3：29-3

THF (1mL) および酢酸 (0.25mL) 中の29-2 (120mg、336.85μmol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.2g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、29-3 (350mg、粗製) を得た。MS: m/z = 246 (M+1)。

【0441】

段階4：29-4

MeCN (50mL) 中の29-3 (350mg、1.42mmol) および中間体A (114.31mg、426.34μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.39g、4.26mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、29-4 (230mg、粗製) を得た。MS: m/z = 433 (M+1)。

【0442】

段階5：化合物29

HCl/ジオキサン (4M、5mL) 中の29-4 (200mg、461.37μmol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物29 (42mg、125.98μmol、収率27.31%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.92 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H). ppm; MS: m/z = 334.6 (M+1, ESI+).

10

20

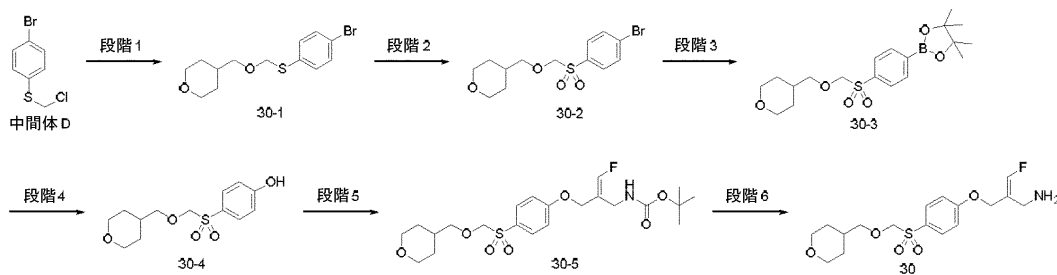
30

40

50

【0443】

実施例36：化合物30の合成



10

段階1：30-1

DMF (15mL) 中のテトラヒドロピラン-4-イルメタノール (586.79mg、5.05mmol) の混合物に、NaH (218.89mg、5.47mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.0g、4.21mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～10%) で精製して、30-1 (1.1g、3.47mmol、収率82.37%) を得た。

【0444】

段階2：30-2

DCM (20mL) 中の30-1 (600mg、1.89mmol) の混合物に、m-CPBA (1.15g、5.67mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、30-2 (660mg、粗製) を得た。

20

【0445】

段階3：30-3

ジオキサン (10mL) 中の30-2 (660mg、1.89mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (575.87mg、2.27mmol) およびKOAc (556.41mg、5.67mmol、354.40uL) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (69.14mg、94.49μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、濃縮して、30-3 (760mg、粗製) を得た。

30

【0446】

段階4：30-4

THF (10mL) 中の30-3 (760mg、1.92mmol)、酢酸 (0.5mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、30-4 (600mg、粗製) を得た。MS: m/z = 285 (M-1)。

【0447】

段階5：30-5

アセトニトリル (30mL) 中の30-4 (600mg、2.10mmol)、中間体A (250mg、93.24μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (682.72mg、2.10mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、30-5 (620mg、粗製) を得た。MS: m/z = 474 (M+1)。

40

【0448】

段階6：化合物30

DCM (15mL) 中の30-5 (620mg、1.31mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4.00mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5～30%B; GT

50

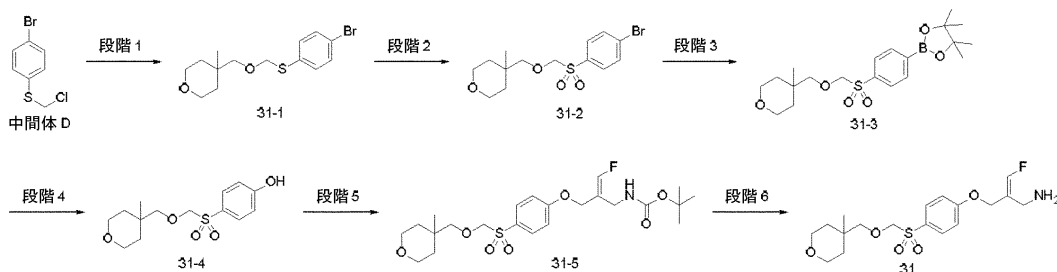
: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物30 (56mg、133.50 μ mol、収率10.20%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 81.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.28 (dtd, *J* = 13.5, 11.8, 4.6 Hz, 3H). MS: *m/z* = 374.6 (M+1, ESI+).

10

【0449】

実施例37: 化合物31の合成



20

段階1: 31-1

DMF (15mL) 中の (4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル)メタノール (822.06mg、6.31mmol) の混合物に、NaH (269.40mg、6.74mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.0g、4.21mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~10%) で精製して、31-1 (410mg、1.24mmol、収率29.40%) を得た。

【0450】

段階2: 31-2

DCM (20mL) 中の31-1 (410mg、1.24mmol) の混合物に、*m*-CPBA (1.01g、4.95mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、31-2 (510mg、粗製) を得た。

【0451】

段階3: 31-3

ジオキサン (10mL) 中の31-2 (510mg、1.40mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (427.81mg、1.68mmol) およびKOAc (413.35mg、4.21mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (102.73mg、140.39 μ mol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、濃縮して、31-3 (320mg、粗製) を得た。

【0452】

段階4: 31-4

THF (15mL) 中の31-3 (320mg、779.86 μ mol)、酢酸 (0.4mL) の混合物に、H₂O₂ (0.3mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、31-4 (180mg、粗製) を得た。MS: *m/z* = 299 (M-1)。

【0453】

段階5: 31-5

MeCN (30mL) 中の31-4 (180mg、599.26 μ mol)、中間体A (150mg、559.45

30

40

50

μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (585.75mg、1.80mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、31-5 (180mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 488$ ($M+1$)。

【0454】

段階6：化合物31

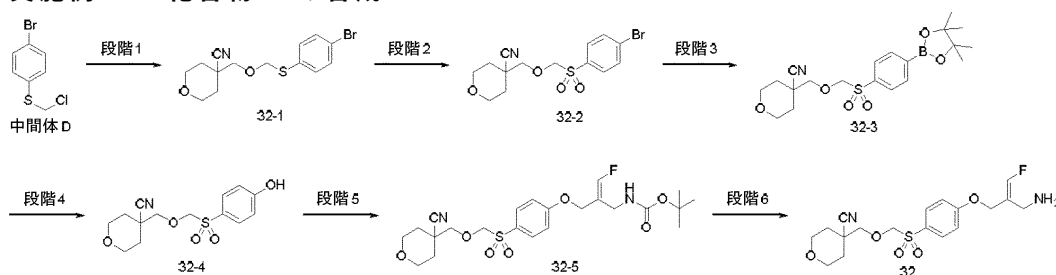
DCM (15mL) 中の31-5 (180mg、369.17 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~35%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物31 (43mg、99.19 μmol 、収率26.87%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H),

7.32-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 80.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.71-3.54 (m, 6H), 1.54 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 4.5$ Hz, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 0.99 (s, 3H). MS: $m/z = 388.59$ ($M+1$, ESI+).

【0455】

実施例38：化合物32の合成



段階1：32-1

DMF (20mL) 中の4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (800mg、5.67mmol) の混合物に、NaH (252.56mg、6.31mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.0g、4.21mmol) を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~30%) で精製して、32-1 (810mg、2.37mmol、収率56.22%) を得た。

【0456】

段階2：32-2

DCM (30mL) 中の32-1 (400mg、1.17mmol) の混合物に、m-CPBA (949.10mg、4.67mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (10mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、32-2 (460mg、粗製) を得た。

【0457】

段階3：32-3

ジオキサン (10mL) 中の32-2 (400mg、1.07mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (325.69mg、1.28mmol) およびKOAc (314.68mg、3.21mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (78.20mg、106.88 μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、32-3 (380mg、粗製) を得た。

【0458】

段階4：32-4

THF (15mL) 中の32-3 (380mg、901.94 μmol)、酢酸 (0.4mL) の混合物に、 H_2O_2 (0.3mL、純度30%) を20°Cで加えた。反応溶液を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液に Na_2SO_3 (0.5g) を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、32-4 (220mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 310$ (M-1)。

【0459】

段階5：32-5

MeCN (30mL) 中の32-4 (220mg、706.59 μmol)、中間体A (120mg、447.56 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (690.66mg、2.12mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を90°Cで1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、32-5 (210mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 499$ (M+1)。

【0460】

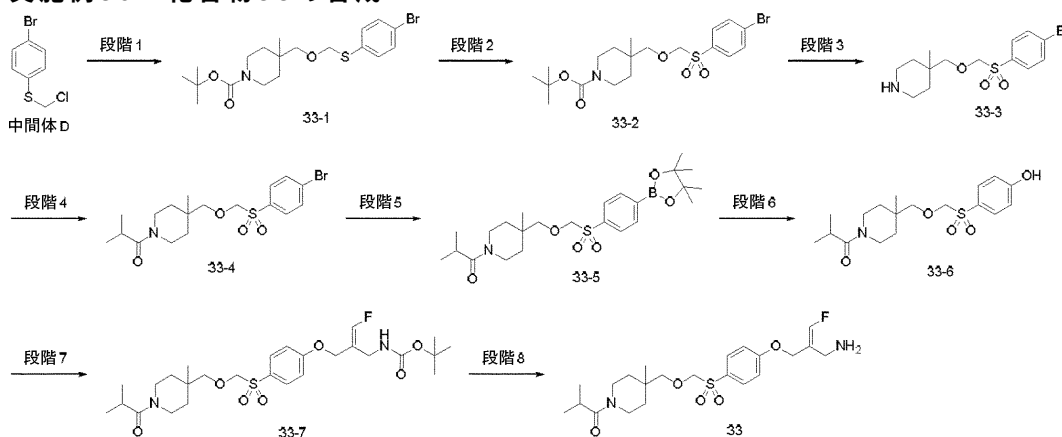
段階6：化合物32

DCM (15mL) 中の32-5 (210mg、421.21 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を20°Cで加え、反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物32 (86mg、193.49 μmol 、収率45.94%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 81.1$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.76-4.73 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 4H), 3.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.63 (td, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 2H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.22 (s, 2H). MS: $m/z = 399.59$ (M+1, ESI+).

【0461】

実施例39：化合物33の合成



段階1：33-1

DMF (15mL) 中の4-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.74g、7.58mmol) の混合物に、NaH (328.33mg、8.21mmol、純度60%) を20°Cで加えた。反応溶液を20°Cで0.5時間攪拌した。次いで、中間体D (1.5g、6.31mmol) を加えた。反応溶液を20°Cでさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~10%) で精製して、33-1 (420mg、975.84 μmol 、収率15.45%) を得た。MS: $m/z = 430$ (M+1)。

【0462】

段階2：33-2

10

20

30

40

50

DCM (30mL) 中の33-1 (420mg、975.84 μ mol) の混合物に、m-CPBA (594.34 mg、2.93mmol、純度85%) を20°Cで加えた。混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、33-2 (510mg、粗製) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階のために用いた。MS: m/z=462 (M+1)。

【0463】

段階3: 33-3

DCM (20mL) 中の33-2 (510mg、1.10mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を20°Cで加え、反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、33-3 (450mg、粗製、HCl塩) を得た。MS: m/z=362 (M+1)。

【0464】

段階4: 33-4

DCM (20mL) 中の33-3 (200mg、501.58 μ mol) およびEt₃N (152.26mg、1.50 mmol) の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル (58.79mg、551.73 μ mol、57.63 μ L) を20°Cで加えた。反応溶液を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をH₂O (15mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~70%) で精製して、33-4 (180mg、416.31 μ mol、収率83.0%) を得た。MS: m/z=432 (M+1)。

【0465】

段階5: 33-5

ジオキサン (10mL) 中の33-4 (180mg、416.31 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (126.86mg、499.57 μ mol) およびKOAc (122.57mg、1.25mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (30.46mg、41.63 μ mol) を20°Cで加えた。反応溶液をマイクロ波下、120°Cで0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、33-5 (220mg、粗製) を得た。MS: m/z=480 (M+1)。

【0466】

段階6: 33-6

THF (20mL) 中の33-5 (220mg、458.87 μ mol)、酢酸 (0.7mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20°Cで加えた。反応溶液を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、33-6 (260mg、粗製) を得た。MS: m/z=370 (M+1)。

【0467】

段階7: 33-7

MeCN (30mL) 中の33-6 (260mg、703.70 μ mol)、中間体A (188.68mg、703.70 μ mol) の混合物に、Cs₂CO₃ (687.84mg、2.11mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を90°Cで1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、33-7 (220mg、395.20 μ mol、収率56.16%) を得た。MS: m/z=557 (M+1)。

【0468】

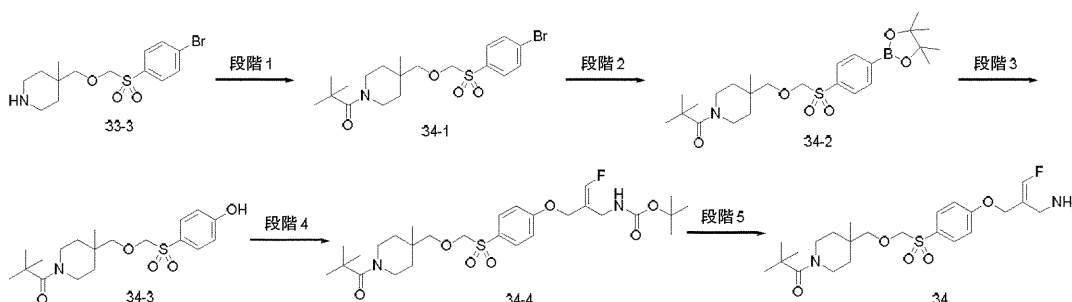
段階8: 化合物33

DCM (15mL) 中の33-7 (220mg、395.20 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を20°Cで加え、反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物33 (23mg、45.76 μ mol、収率11.58%、HCO₂H塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 12.5, 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 81.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 17.5, 8.8$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.44 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.09 (dd, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 6H), 0.99 (s, 3H).
MS: $m/z = 457.73$ ($M+1$, ESI+).

【 0 4 6 9 】

実施例40：化合物34の合成



段階1：34-1

DCM (20mL) 中の33-3 (250mg、626.97 μmol) および Et_3N (190.33mg、1.88 mmol) の混合物に、塩化2,2-ジメチルプロパノイル (83.16mg、689.67 μmol 、84.4 μL) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を H_2O (15mL $\times$ 2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~70%) で精製して、34-1 (210mg、470.43 μmol 、収率75.03%) を得た。MS: $m/z = 446$ ($M+1$)。

【 0 4 7 0 】

段階2：34-2

ジオキサン (10mL) 中の34-1 (210mg、470.43 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (143.35mg、564.52 μmol) およびKOAc (138.51mg、1.41mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.42mg、47.04 μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、34-2 (300mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 494$ ($M+1$)。

【 0 4 7 1 】

段階3：34-3

THF (15mL) 中の34-2 (300mg、607.95 μmol)、酢酸 (0.5mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、34-3 (320mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 384$ ($M+1$)。

【 0 4 7 2 】

段階4：34-4

MeCN (30mL) 中の34-3 (320mg、834.42 μmol)、中間体A (223.73mg、834.42 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (815.61mg、2.50mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、34-4 (230mg、403.01 μmol 、収率48.30%) を得た。MS: $m/z = 571$ ($M+1$)。

【 0 4 7 3 】

段階5：化合物34

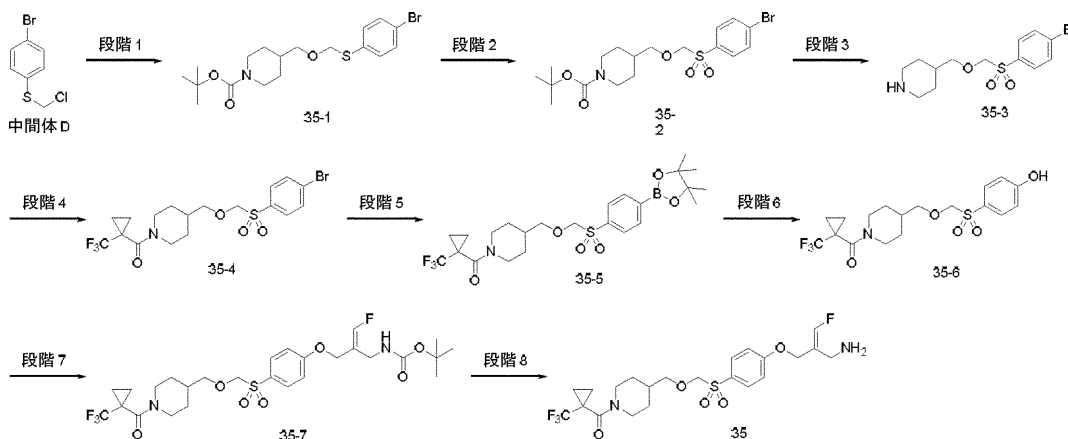
DCM (15mL) 中の34-4 (230mg、403.01 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 10~40%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物34 (54mg、104.53 μ mol、収率25.94%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, *J* =

8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 80.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 0.99 (s, 3H). MS: *m/z* = 471.68 (M+1, ESI+).

【0474】

実施例41：化合物35の合成



段階1：35-1

DMF (30mL) 中の4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.81g、8.42mmol)、NaH (241.95mg、6.31mmol、純度60%) の混合物に、中間体D (1g、4.21mmol) を0℃で加えた。反応溶液を30℃で18時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL) および酢酸エチル (20mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (10mL×3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10%~80%) で精製して、35-1 (500mg、1.20mmol、収率28.53%) を得た。

【0475】

段階2：35-2

DCM (50mL) 中の35-1 (400mg、960.68 μ mol) およびm-CPBA (487.59mg、2.40mmol、純度85%) の混合物を25℃で0.5時間攪拌した。Na₂SO₃ (14g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1、v/v) で精製して、35-2 (400mg、892.12 μ mol、収率92.86%) を得た。

【0476】

段階3：35-3

HCl/ジオキサン (4M、5.0mL) 中の35-2 (400mg、892.12 μ mol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、35-3 (320mg、粗製) を得た。

【0477】

段階4：35-4

DCM (30mL) 中の35-3 (300mg、861.44 μ mol)、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸 (132.74mg、861.44 μ mol) およびTEA (261.51mg、2.58mmol) の混合物に、HATU (491.32mg、1.29mmol) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、H₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、35-4 (280mg、粗製) を得た。MS: m/z = 384 (M+1)。

【0478】

段階5：35-5

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中の35-4 (250mg、516.18 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (196.62mg、774.27 μ mol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (37.77mg、51.62 μ mol) およびKOAc (151.98mg、1.55mmol) を充填した。反応溶液中にN₂を通気することによりO₂をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、35-5 (300mg、粗製) を得た。MS: m/z = 531 (M+1)。

【0479】

段階6：35-6

THF (25mL) および酢酸 (1mL) 中の35-5 (300mg、564.56 μ mol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.7g) を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、35-6 (1.2g、粗製) を得た。MS: m/z = 421 (M+1)。

【0480】

段階7：35-7

MeCN (50mL) 中の35-6 (1g、粗製) および中間体A (254.49mg、949.15 μ mol) の混合物に、Cs₂CO₃ (2.32g、7.12mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、35-7 (300mg、粗製) を得た。MS: m/z = 608 (M+1)。

【0481】

段階8：化合物35

HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の35-7 (200mg、328.60 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物35 (43.2mg、84.95 μ mol、収率25.85%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.20-1.17 (s, 4H). ppm; MS: m/z = 509.5 (M+1, ESI+).

【0482】

実施例42：化合物36の合成

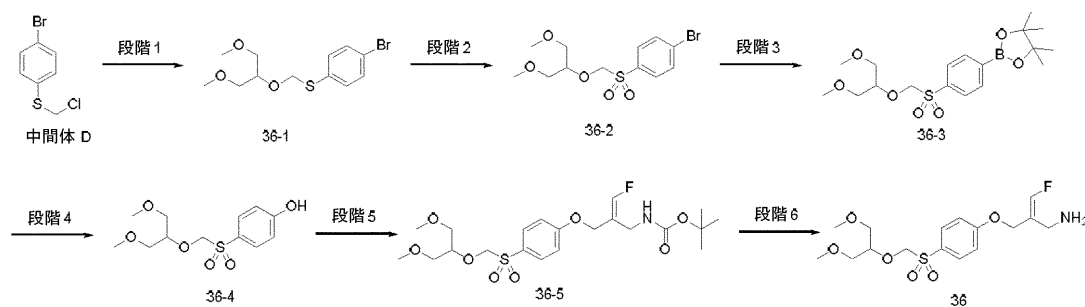
10

20

30

40

50



段階1：36-1

DMF (15mL) 中の1,3-ジメトキシプロパン-2-オール (400mg、3.33mmol) の混合物に、NaH (159.79mg、4.00mmol、純度60%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で0.5時間撹拌した。次いで、中間体D (790.84mg、3.33mmol) を加えた。反応溶液を25℃でさらに18時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~40%) で精製して、36-1 (310mg、965.04 μmol、収率28.99%) を得た。

【0483】

段階2：36-2

DCM (25mL) 中の36-1 (310mg、965.04 μmol) の混合物に、m-CPBA (783.69mg、3.86mmol、純度85%) を25℃で加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、36-2 (360mg、粗製) を得た。

【0484】

段階3：36-3

ジオキサン (9mL) 中の36-2 (360mg、1.02mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (310.57mg、1.22mmol) およびKOAc (300.07mg、3.06mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (74.57mg、101.92 μmol) を25℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、36-3 (360mg、粗製) を得た。

【0485】

段階4：36-4

THF (20mL) 中の36-3 (360mg、899.34 μmol)、酢酸 (0.3mL) の混合物に、H₂O₂ (0.3mL、純度30%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間撹拌した。次いで、溶液にNa₂SO₃ (0.5g) を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、36-4 (330mg、粗製) を得た。MS: m/z=289 (M-1)。

【0486】

段階5：36-5

MeCN (30mL) 中の36-4 (330mg、1.14mmol)、中間体A (180mg、671.33 μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.11g、3.41mmol) を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間撹拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、36-5 (220mg、粗製) を得た。MS: m/z=478 (M+1)。

【0487】

段階6：化合物36

DCM (20mL) 中の36-5 (220mg、460.69 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物36 (86mg、203.09 μmol、収率44.08%、HF) を得た。

10

20

30

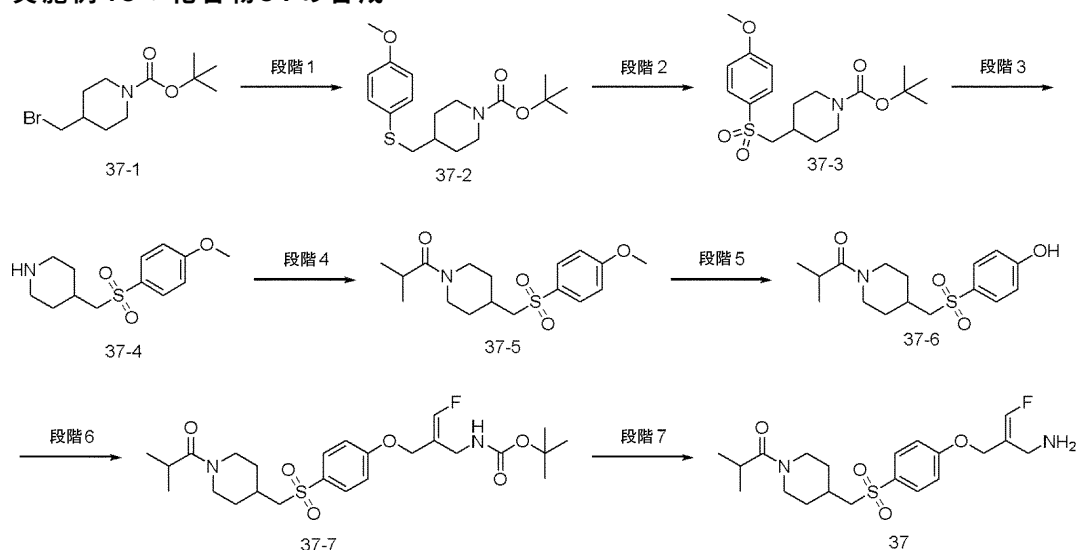
40

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.93 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=81.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.75 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.83 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 7H), 3.33 (s, 6H). MS: $m/z=378.63$ ($M+1$, ESI+).

【0488】

実施例43：化合物37の合成



段階1：37-2

MeCN (10mL) 中の4-メトキシベンゼンチオール (300mg、2.14mmol、263.16 μ L) および37-1 (595.25mg、2.14mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (1.39g、4.28mmol) を30℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、37-2 (700mg、粗製) を得た。

【0489】

段階2：37-3

DCM (10mL) 中の37-2 (700mg、2.07mmol) およびm-CPBA (1.43g、8.30mmol) の混合物を20℃で1時間撹拌した。 Na_2SO_3 (4g) を混合物に加え、20分間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、37-3 (300mg、811.96 μ mol、収率39.15%) を得た。MS: $m/z=370$ ($M+1$)。

【0490】

段階3：37-4

HCl/ジオキサン (4M、2.0mL) 中の37-3 (300mg、811.96 μ mol) の混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、37-4 (290mg、948.27 μ mol、収率116.79%、HCl塩) を得た。MS: $m/z=270$ ($M+1$)。

【0491】

段階4：37-5

DCM (5mL) 中の37-4 (200mg、742.50 μ mol) およびTEA (225.40mg、2.23mmol) の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル (94.94mg、891.00 μ mol) を0℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、 H_2O (100mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、37-5 (200mg、粗製) を得た。MS: $m/z=340$ ($M+1$)。

【0492】

段階5：37-6

10

20

30

40

50

DCM (10mL) 中の37-5 (200mg、589.19 μ mol) の混合物に、 BBr_3 (442.82mg、1.77mmol) を加え、窒素雰囲気下、0°Cで攪拌した。混合物を40°Cで1時間攪拌した。MeOH (4mL) を加え、15分間攪拌した。反応混合物を濃縮して、37-6 (300mg、粗製、HBr塩) を得、これを精製せずに次の段階で用いた。MS: $m/z = 326$ ($M+1$)。

【0493】

段階6：37-7

MeCN (20mL) 中の37-6 (300mg、921.88 μ mol) および中間体A (120mg、447.11 μ mol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (901.10mg、2.77mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、37-7 (300mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 513$ ($M+1$)。

【0494】

段階7：化合物37

HCl/ジオキサン (4M、2.0mL) 中の37-7 (200mg、384.15 μ mol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO_2H 水；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物37 (18mg、42.80 μ mol、収率11.14%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H),

7.23 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.91 (dt, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 12.8, 9.0$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.40-1.14 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm; MS: $m/z = 413.20$ ($M+1$, ESI+).

【0495】

以下の表2の式 (I') または (I) の化合物を化合物37の実施例43に従って作製した。

【0496】

(表2)

化合物番号	^1H NMR および/または LC/MS データ
38	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.65 (dt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (td, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H) ppm; MS: $m/z = 421.07$ ($M+1$, ESI+).

【0497】

実施例44：化合物39の合成

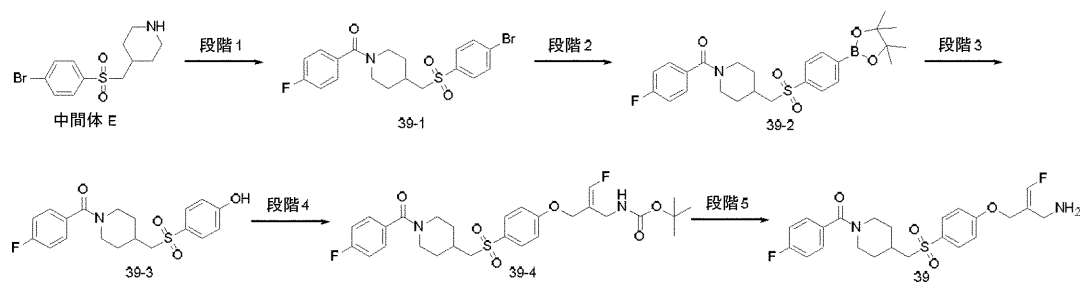
10

20

30

40

50



段階1：39-1

DCM (20mL) 中の中間体E (380mg、1.07mmol、HC)、Et₃N (433.64mg、4.29mmol) の混合物に、塩化4-フルオロベンゾイル (169.87mg、1.07mmol) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～60%) で精製して、39-1 (320mg、726.73 μmol、収率67.83%) を得た。MS: m/z=441 (M+1)。

【0498】

段階2：39-2

ジオキサン (8mL) 中の39-1 (320mg、726.73 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (221.45mg、872.08 μmol) およびKOAc (213.97mg、2.18mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (53.18mg、72.67 μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留材料をDCM (15mL) に溶解し、H₂O (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、39-2 (410mg、粗製) を得た。MS: m/z=488 (M+1)。

【0499】

段階3：39-3

THF (7mL) 中の39-2 (410mg、841.21 μmol)、酢酸 (0.2mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、39-3 (420mg、粗製) を得た。MS: m/z=378 (M+1)。

【0500】

段階4：39-4

MeCN (20mL) 中の39-3 (410mg、1.09mmol)、中間体A (100mg、372.96 μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (364.56mg、1.12mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、39-4 (220mg、粗製) を得た。MS: m/z=565 (M+1)。

【0501】

段階5：化合物39

DCM (20mL) 中の39-4 (220mg、389.63 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、2mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5～30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物39 (35mg、68.55 μmol、収率17.59%、HCO₂H塩) を得た。

10

20

30

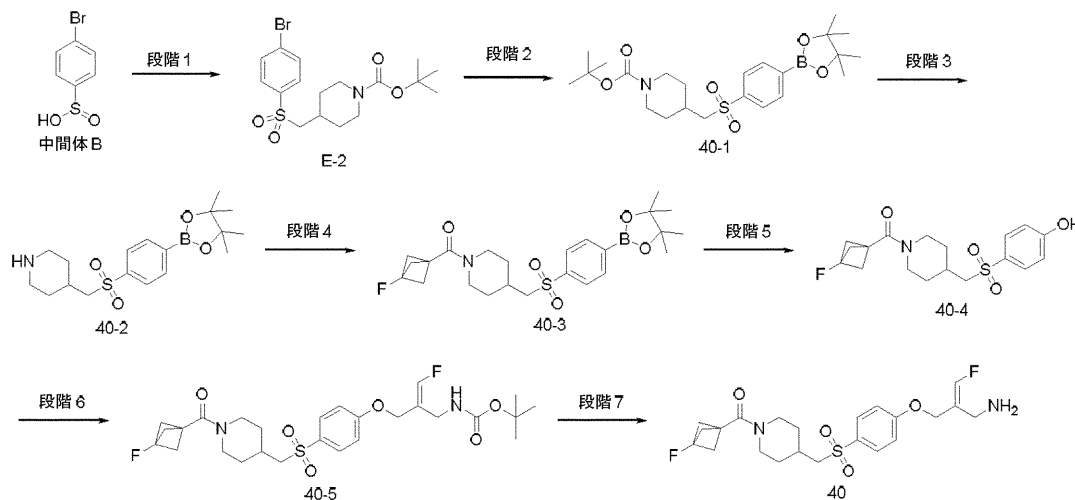
40

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 81.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 34.6$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H). MS: $m/z = 464.90$ ($M+1$, ESI+).

【0502】

実施例45：化合物40の合成



段階1：E-2

MeCN (20mL) 中の中間体B (1g、4.52mmol)、4-(ブロモメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.51g、5.43mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (4.42g、13.57mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=4/1、v/v) で精製して、E-2 (1.2g、2.87mmol、収率63.41%) を得た。

【0503】

段階2：40-1

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中のE-2 (1.2g、2.87mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.09g、4.30mmol) シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (209.89mg、286.84 μmol) およびKOAc (844.55mg、8.61mmol) を充填した。反応溶液中に N_2 を通気することにより O_2 をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、40-1 (1g、2.15mmol、収率74.91%) を得た。MS: $m/z = 465$ ($M+1$)。

【0504】

段階3：40-2

HCl/ジオキサン (4M、15mL) 中の40-1 (1g、2.15mmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して、40-2 (800mg、粗製、HCl塩) を得た。MS: $m/z = 365$ ($M+1$)。

【0505】

段階4：40-3

DCM (10mL) 中の40-2 (300mg、746.72 μmol)、3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (97.16mg、746.72 μmol) の混合物に、TEA (226.68mg、2.2

4mmol) およびHATU (425.89mg、1.12mmol) を30℃で加えた。反応溶液を30℃で1時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) を加え、H₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、40-3 (200mg、418.94 μmol、収率56.10%) を得た。MS: m/z=477 (M+1)。

【0506】

段階5: 40-4

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の40-3 (200mg、418.94 μmol) の混合物に、H₂O₂ (1mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.3g) を混合物に加え、0.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、40-4 (0.5g、粗製) を得た。MS: m/z=367 (M+1)。

【0507】

段階6: 40-5

MeCN (30mL) 中の40-4 (0.5g、粗製) および中間体A (437.83mg、1.63mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (886.74mg、2.72mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、40-5 (400mg、粗製) を得た。MS: m/z=554 (M+1)。

【0508】

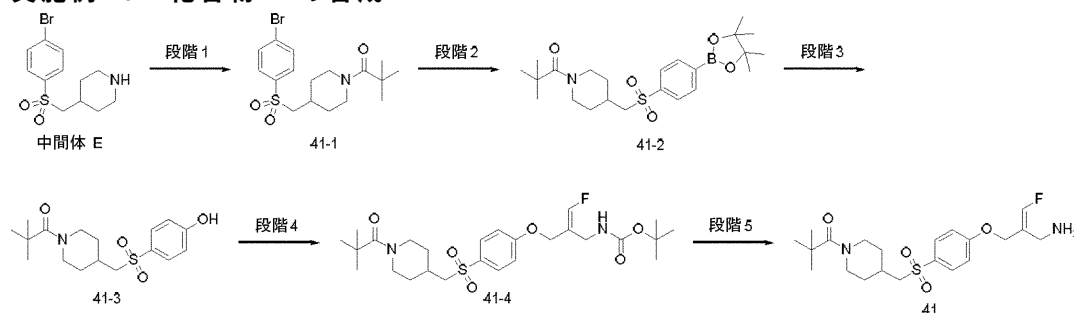
段階7: 化合物40

HCl/ジオキサン (4M、8mL) 中の40-5 (400mg、721.18 μmol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物40 (60mg、132.0 μmol、収率18.30%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 3.2 Hz, 5H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.28-1.22 (m, 3H) ppm; MS: m/z = 455.6 (M+1, ESI+).

【0509】

実施例46: 化合物41の合成



段階1: 41-1

DCM (10mL) 中の中間体E (340mg、1.07mmol) およびTEA (324.34mg、3.21mmol、446.75 μL) の混合物に、塩化2,2-ジメチルプロパノイル (167.47mg、1.39mmol) を0℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、H₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、41-1 (300mg、745.63 μmol、収率69.79%) を得た。

【0510】

段階2: 41-2

ジオキサン (20mL) 中の41-1 (300mg、745.63 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (227.21mg、894.75 μmol) およびKOAc (351.22mg、2.24mmol) の混合物に、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (54.56mg、74.56 μmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~1/0) で精製して、41-2 (200mg、445.03 μmol 、収率59.68%) を得た。MS: m/z =449 ($M+1$)。

10

【0511】

段階3: 41-3

酢酸 (1mL) およびTHF (5mL) 中の41-2 (200mg、445.03 μmol) の混合物に、 H_2O_2 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。 Na_2SO_3 (0.5g) を混合物に加え、20分間撹拌した。混合物をろ過し、濃縮して、41-3 (152mg、447.78 μmol 、収率100.62%) を得た。MS: m/z =339 ($M+1$)。

【0512】

段階4: 41-4

MeCN (10mL) 中の41-3 (120mg、353.51 μmol) および中間体A (94.79mg、353.51 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (345.55mg、1.06mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、41-4 (180mg、粗製) を得た。MS: m/z =526 ($M+1$)。

20

【0513】

段階5: 化合物41

HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の41-4 (150mg、284.81 μmol) の混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~40%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物41 (20mg、46.89 μmol 、収率16.46%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.48 (s,

30

1H), 7.89 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J =80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J =8.6 Hz, 2H), 4.72 (d, J =3.6 Hz, 2H), 4.48 (d, J =13.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J =14.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J =2.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J =6.4 Hz, 2H), 3.07 (d, J =13.2 Hz, 1H), 2.61 (t, J =12.4 Hz, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.95 (d, J =13.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J =13.2 Hz, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.02 (s, 9H) ppm; MS: m/z =427.24 ($M+1$, ESI+).

【0514】

以下の表3の式 (I') または (I) の化合物を化合物40の実施例45に従って作製した。

40

【0515】

(表3)

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
42	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 81.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 46.2, 13.0 Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). MS: <i>m/z</i> = 441.70 (M+1, ESI+).
43	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 81.7 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.1 Hz, 3H), 2.75 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92 (s, 5H), 1.88 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 9H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.67 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 10H), 1.16-1.12 (m, 4H). MS: <i>m/z</i> = 505.73 (M+1, ESI+).

10

20

【 0 5 1 6 】

以下の表4の式 (I') または (I) の化合物を化合物41の実施例46に従って作製した。

【 0 5 1 7 】

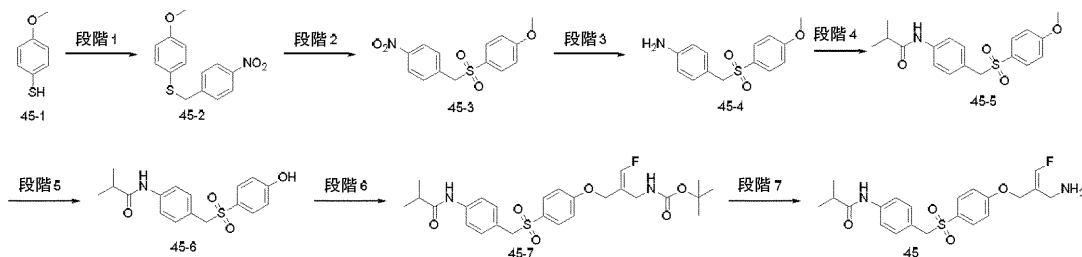
(表 4)

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
44	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.41-4.21 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 2.66 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 0.86-0.70 (m, 4H) ppm; MS: <i>m/z</i> = 411.1 (M+1, ESI+).

30

【 0 5 1 8 】

実施例47：化合物45



40

段階1：45-2

DMF (10mL) 中の45-1 (500mg、3.57mmol) の混合物に、NaH (156.90mg、3.92mmol、純度60%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、1-(ブロモメチル)-4-ニトロ-ベンゼン (785.83mg、3.64mmol) を加えた。反応溶液を2

50

0℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～10%）で精製して、45-2（850mg、3.09mmol、収率86.57%）を得た。

【0519】

段階2：45-3

DCM（30mL）中の45-2（500mg、1.82mmol）の混合物に、m-CPBA（1.11g、5.45mmol、純度85%）を20℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を飽和Na₂SO₃水溶液（15mL）、飽和NaHCO₃水溶液（20mL×2）および食塩水（15mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、45-3（550mg、粗製）を得た。

【0520】

段階3：45-4

MeOH（20mL）中の45-3（550mg、1.79mmol）の混合物に、Pd/C（217.35mg、178.97μmol、純度10%）を20℃で加えた。反応溶液をH₂雰囲気下、20℃で18時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、45-4（510mg、粗製）を得た。MS: m/z=278 (M+1)。

【0521】

段階4：45-5

DCM（40mL）中の45-4（510mg、1.84mmol）、Et₃N（558.23mg、5.52mmol）の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル（195.94mg、1.84mmol）を20℃で加えた。反応溶液を20℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～60%）で精製して、45-5（330mg、949.84μmol、収率51.65%）を得た。MS: m/z=348 (M+1)。

【0522】

段階5：45-6

DCM（15mL）中の45-5（330mg、949.84μmol）の混合物に、BBr₃（0.5ml、5.29mmol）を0℃で加えた。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を0℃でMeOH（20mL）により反応停止し、20℃で0.25時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、45-6（330mg、粗製）を得た。MS: m/z=332 (M+1)。

【0523】

段階6：45-7

MeCN（30mL）中の45-6（330mg、989.80μmol）、中間体A（100mg、372.96μmol）の混合物に、Cs₂CO₃（364.56mg、1.12mmol）を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、45-7（220mg、粗製）を得た。MS: m/z=521 (M+1)。

【0524】

段階7：化合物45

DCM（20mL）中の45-7（220mg、422.58μmol）の混合物に、HCl/ジオキサン（4M、3.0mL）を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge@ Prep C18 5μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物45（44mg、94.32μmol、収率22.32%、HCO₂H塩）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 81.1 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 420.96 (M+1, ESI+).

10

20

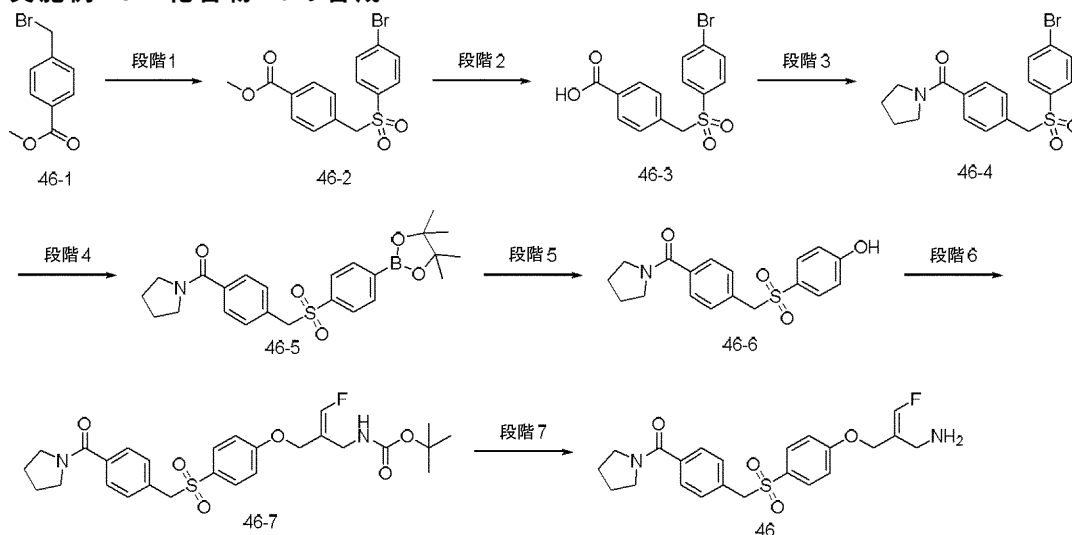
30

40

50

【0525】

実施例48：化合物46の合成



段階1：46-2

46-1 (1.2g、5.24mmol) および4-ブロモベンゼンスルフィン酸 (1.51g、6.81mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (1.45g、10.48mmol) を加え、マイクロ波下、120℃で0.5時間撹拌した。水 (20mL) を加え、DCM (30mL) で抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10～1/1、v/v) で精製して、46-2 (1.4g、3.79mmol、収率72.38%) を得た。

【0526】

段階2：46-3

MeOH (5mL) 中の46-2 (0.4g、1.08mmol) の混合物に、NaOH (4M/水、8.13mL) を加え、混合物を90℃で5時間撹拌した。HCl (1M/水) を加えてpHを3に調節した。次いで、 H_2O (20mL) を加え、混合物を酢酸エチル (150mL) で抽出し、 H_2O 、食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10～1/1、v/v) で精製して、46-3 (0.35g、985.35 μ mol、収率90.96%) を得た。

【0527】

段階3：46-4

DMF (8mL) 中の46-3 (0.35g、985.35 μ mol)、HATU (561.99mg、1.48mmol)、DIPEA (382.05mg、2.96mmol、514.89 μ L) の混合物に、ピロリジン (91.10mg、1.28mmol、106.43 μ L) を加え、20℃で8時間撹拌した。 H_2O (30mL) を加え、混合物を酢酸エチル (100mL) で抽出し、 H_2O 、食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10～1/1、v/v) で精製して、46-4 (0.38g、930.67 μ mol、収率94.45%) を得た。MS: m/z =408.0 ($M+1$)。

【0528】

段階4：46-5

ジオキサン (8mL) 中の46-4 (0.38g、930.67 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (354.50mg、1.40mmol)、酢酸カリウム (182.68mg、1.86mmol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄 (38.0mg、46.53 μ mol) の混合物をマイクロ波下、120℃で0.7時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、46-4 (粗製、0.4g) を得た。MS: m/z =456.2 ($M+1$)。

【0529】

段階5：46-6

THF (4 mL) および酢酸 (1 mL) 中の46-5 (0.4 g、878.40 μmol) の混合物に、 H_2O_2 (0.5 mL、純度30%) を加えた。反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。 Na_2SO_3 (1.0 g) を加えて反応停止し、反応混合物をろ過し、濃縮して、46-6 (粗製、0.3 g) を得た。MS: $m/z=346.1$ ($M+1$)。

【0530】

段階6：46-7

MeCN (20 mL) 中の46-6 (0.3 g、868.53 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (848.95 mg、2.61 mmol) および中間体A (302.73 mg、1.13 mmol) を加えた。混合物を95°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル=1/10~5/1、v/v) で精製して、46-7 (0.3 g、563.25 μmol 、収率64.85%) を得た。MS: $m/z=533.2$ ($M+1$)。

【0531】

段階7：化合物46

HCl/ジオキサン (4M、4.22 mL) 中の46-7 (0.3 g、563.25 μmol) の混合物を20°Cで0.5時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、残渣を分取HPLC (分取HPLC (カラム：XB ridge@ Prep C18 5 μm 19×150 mm；A：0.1% HCO_2H 水、B：アセトニトリル；勾配：5~30% B；GT：15分；流速：15 mL/分) で精製して、化合物46 (0.2 g、417.94 μmol 、収率74.20%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H),

7.68-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (s, 0.5 H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2.5H), 4.69 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H). MS: $m/z=433.2$ ($M+1$, ESI+).

【0532】

以下の表5の式 (I') または (I) の化合物を化合物46の実施例48に従って作製した。

【0533】

(表5)

化合物 番号	^1H NMR および/または LC/MS データ
47	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.28 (dd, $J=4.7, 2.8$ Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 2.5H), 4.69 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.06-1.75 (m, 4H) ppm. MS: $m/z=433.2$ ($M+1$, ESI+).

【0534】

以下の表6の式 (I') または (I) の化合物を化合物39の実施例44に従って作製した。

【0535】

(表6)

10

20

30

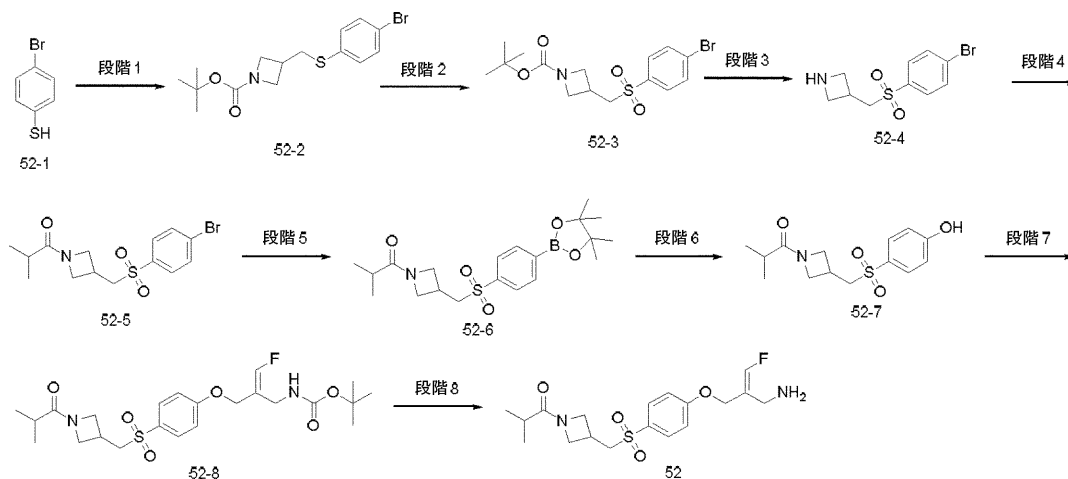
40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
48	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 4.7, 2.8 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 2.5H), 4.69 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 2.06-1.75 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 433.2 (M+1, ESI+).
49	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.46 (td, <i>J</i> = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 3H), 1.22-0.98 (m, 3H), 0.79-0.71 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 425.67 (M+1, ESI+).
50	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 81.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.40-1.24 (m, 6H), 1.21 (q, <i>J</i> = 2.7, 1.9 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 479.64 (M+1, ESI+).
51	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 81.0 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 3H), 2.88-2.72 (m, 7H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.40-1.14 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 461.72 (M+1, ESI+).

【 0 5 3 6 】

実施例49：化合物52の合成



段階1：52-2

DMF (15mL) 中の52-1 (687.17mg、3.63mmol) の混合物に、NaH (159.90mg

、4.0mmol、純度60%)を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、3-(ブロモメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、4.00mmol)を加えた。反応溶液を20℃でさらに18時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル、0~10%)で精製して、52-2(1.1g、3.07mmol、収率84.47%)を得た。MS: $m/z=358$ ($M+1$)。

【0537】

段階2: 52-3

DCM(40mL)中の52-2(1.1g、3.07mmol)の混合物に、m-CPBA(2.49g、12.28mmol、純度85%)を20℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を飽和 Na_2SO_3 水溶液(10mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL×2)および食塩水(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、52-3(1.0g、粗製)を得た。MS: $m/z=390$ ($M+1$)。

【0538】

段階3: 52-4

DCM(30mL)中の52-3(1.0g、2.56mmol)の混合物に、HCl/ジオキサン(4M、4mL)を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、52-4(800mg、粗製、HCl塩)を得た。MS: $m/z=290$ ($M+1$)。

【0539】

段階4: 52-5

DCM(30mL)中の52-4(400mg、1.22mmol)、 Et_3N (495.67mg、4.90mmol)の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル(143.53mg、1.35mmol)を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル、0~60%)で精製して、52-5(300mg、832.72 μmol 、収率68.00%)を得た。MS: $m/z=360$ ($M+1$)。

【0540】

段階5: 52-6

ジオキサン(8mL)中の52-5(300mg、832.72 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(253.75mg、999.26 μmol)およびKOAc(245.17mg、2.50mmol)の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60.93mg、83.27 μmol)を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、52-6(330mg、粗製)を得た。MS: $m/z=408$ ($M+1$)。

【0541】

段階6: 52-7

THF(10mL)中の52-6(330mg、810.15 μmol)、酢酸(0.2mL)の混合物に、過酸化水素(0.4mL、純度30%)を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、52-7(200mg、粗製)を得た。MS: $m/z=296$ ($M+1$)。

【0542】

段階7: 52-8

MeCN(20mL)中の52-7(200mg、672.56 μmol)、中間体A(100mg、372.96 μmol)の混合物に、 Cs_2CO_3 (364.56mg、1.12mmol)を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、52-8(150mg、粗製)を得た。MS: $m/z=485$ ($M+1$)。

【0543】

段階8: 化合物52

DCM(10mL)中の52-8(150mg、309.55 μmol)の混合物に、HCl/ジオキサン(

10

20

30

40

50

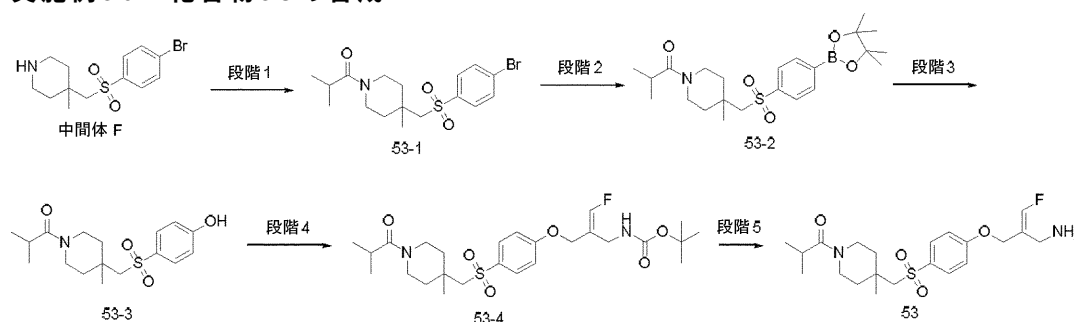
4 M、3 mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge@ Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物52 (22mg、51.10 μ mol、収率16.51%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 81.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.48 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H). MS: *m/z* = 385.24 (M+1, ESI+).

10

【0544】

実施例50: 化合物53の合成



20

段階1: 53-1

DCM (10mL) 中の中間体F (80mg、216.97 μ mol) およびTEA (65.87mg、650.91 μ mol) の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル (46.24mg、433.94 μ mol) を0℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、H₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、53-1 (80mg、198.83 μ mol、収率91.64%) を得た。MS: *m/z* = 402 (M+1)。

30

【0545】

段階2: 53-2

ジオキサン (5mL) 中の53-1 (80mg、198.83 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (60.59mg、238.60 μ mol) およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン; ジクロロパラジウム; 鉄 (145.49mg、198.83 μ mol) の混合物に、KOAc (304.87mg、596.50 μ mol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル = 1/10~1/1) で精製して、53-2 (60mg、133.51 μ mol、収率67.15%) を得た。MS: *m/z* = 449 (M+1)。

40

【0546】

段階3: 53-3

THF (5mL) および酢酸 (1mL) 中の53-2 (60mg、133.51 μ mol) の混合物に、H₂O₂ (1mL、純度30%) を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、53-3 (600mg、粗製) を得た。MS: *m/z* = 339 (M+1)。

【0547】

段階4: 53-4

50

MeCN (10mL) 中の53-3 (600mg、粗製) および中間体A (94.79mg、353.51 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (575.91mg、1.77mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、53-4 (60mg、113.93 μmol 、収率6.45%) を得た。MS: $m/z = 526$ (M+1)。

【0548】

段階5：化合物53

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の53-4 (60mg、113.93 μmol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm；A：0.1% HCO_2H 水、B：アセトニトリル；勾配：10～40%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物53 (20mg、42.32 μmol 、収率37.15%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール-

d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 1.86-1.82 (s, 1H), 1.67-1.61 (s, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm; MS: $m/z = 427.27$ (M+1, ESI+).

【0549】

以下の表7の式 (I') または (I) の化合物を化合物53の実施例50に従って作製した。

【0550】

(表7)

化合物番号	^1H NMR および/または LC/MS データ
54	MS: $m/z = 441.70$ (M+1, ESI+).
55	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.85-3.69 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.33 (s, 5H), 1.19 (s, 2H) ppm; MS: $m/z = 493.6$ (M+1, ESI+).
56	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.69 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm; MS: $m/z = 453.7$ (M+1, ESI+).

【0551】

実施例51：化合物57の合成

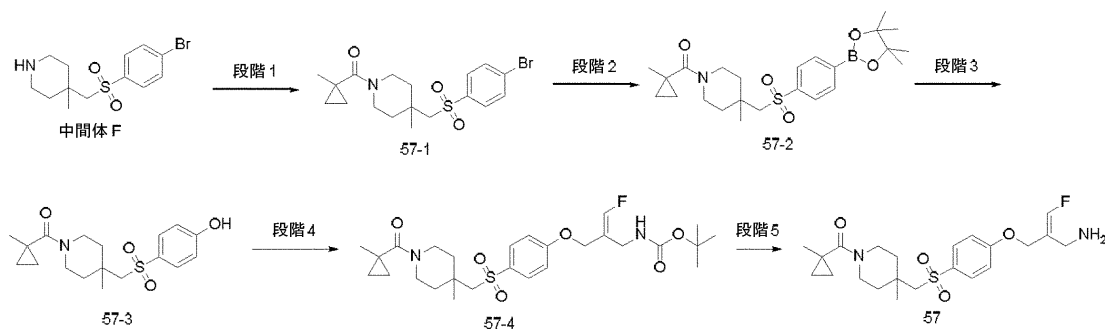
10

20

30

40

50



段階1：57-1

DCM (10mL) 中の中間体F (50mg、150.49 μmol) 1-メチルシクロプロパンカルボン酸 (18.08mg、180.58 μmol) の混合物に、TEA (45.68mg、451.46 μmol 、62.92 μL) およびHATU (85.83mg、225.73 μmol) を30°Cで加えた。反応溶液を30°Cで1時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) を加え、反応混合物をH₂O (100mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1、v/v) で精製して、57-1 (55mg、132.74 μmol 、収率88.20%) を得た。

【0552】

段階2：57-2

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (5mL) 中の57-1 (55mg、132.74 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (50.56mg、199.10 μmol)、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄 (9.71mg、13.27 μmol) およびKOAc (39.08mg、398.21 μmol) を充填した。反応溶液中にN₂を通気することによりO₂をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120°Cで0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、57-2 (40mg、86.69 μmol 、収率65.31%) を得た。MS: m/z=461 (M+1)。

【0553】

段階3：57-3

THF (1mL) およびH₂O (0.25mL) 中の57-2 (40mg、86.69 μmol) の混合物に、H₂O₂ (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25°Cで0.5時間攪拌した。Na₂SO₃ (0.6g) を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、57-3 (0.5g、粗製) を得た。MS: m/z=351 (M+1)。

【0554】

段階4：57-4

MeCN (50mL) 中の57-3 (0.5g、粗製) および中間体A (152.58mg、569.06 μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (1.39g、4.27mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、57-4 (80mg、粗製) を得た。MS: m/z=538 (M+1)。

【0555】

段階5：化合物57

HCl/ジオキサン (4M、3.26mL) 中の57-4 (80mg、148.51 μmol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge@ Prep C18 5 μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物57 (4.2mg、8.67 μmol 、収率5.84%、HCO₂H塩) を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 0.61 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H) ppm; MS: $m/z = 439.6$ ($M+1$, ESI+).

【0556】

以下の表8の式 (I') または (I) の化合物を化合物57の実施例51 (中間体Gから出発) に従って作製した。

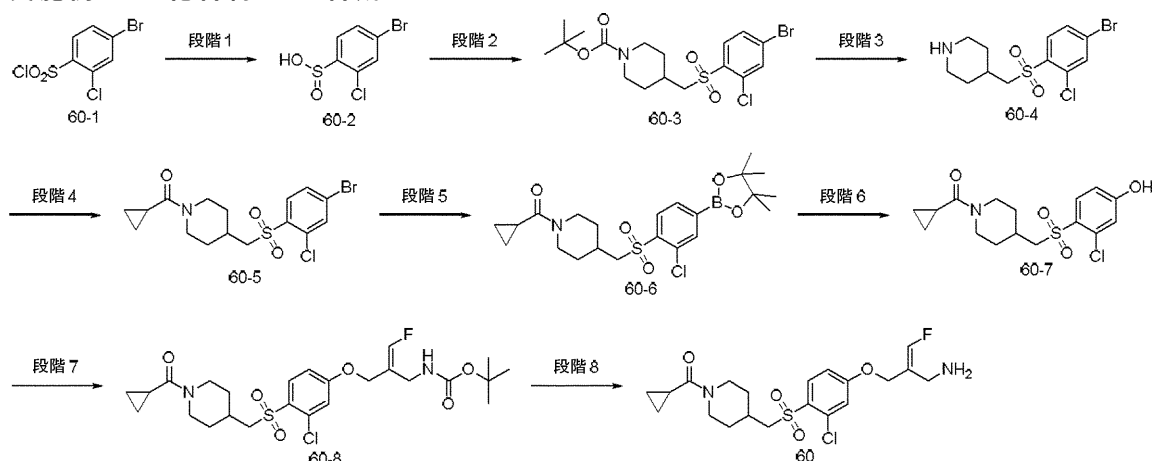
【0557】

(表8)

化合物 番号	^1H NMR および/または LC/MS データ
58	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.86 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.72-1.68 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H) ppm; MS: $m/z = 457.6$ ($M+1$, ESI+).
59	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.40-1.16 (m, 3H) ppm; MS: $m/z = 471.6$ ($M+1$, ESI+).

【0558】

実施例52：化合物60の合成



段階1：60-2

水 (20mL) 中の60-1 (1.0g、3.08mmol) の混合物に、 Na_2SO_3 (777.07mg、6.1

7mmol) および NaHCO_3 (517.91mg、6.17mmol) を一度に加え、次いで混合物を100℃で1時間攪拌した。温度を25℃まで冷却した後、 HCl (濃) を加えてpHを3に調節した。次いで、懸濁液をろ過し、ケーキを乾燥して、60-2 (0.89g、3.07mmol、収率99.57%) を得た。

【0559】

段階2: 60-3

DMF (15mL) 中の60-2 (300mg、1.17mmol)、4-(ブロモメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (359.28mg、1.29mmol) の混合物に、 Na_2CO_3 (373.32mg、3.52mmol) を25℃で加えた。反応溶液を100℃で18時間攪拌した。次いで、溶液を H_2O (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (15mL×2) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~80%) で精製して、60-3 (100mg、220.85 μmol 、収率18.81%) を得た。

【0560】

段階3: 60-4

DCM (15mL) 中の60-3 (100mg、220.85 μmol) の混合物に、 HCl /ジオキサン (4M、2mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、60-4 (100mg、粗製、 HCl 塩) を得た。MS: $m/z=352$ ($M+1$)。

【0561】

段階4: 60-5

DCM (20mL) 中の60-4 (100mg、256.98 μmol)、 Et_3N (78.01mg、770.94 μmol) の混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (29.55mg、282.68 μmol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~60体積%) で精製して、60-5 (73mg、173.50 μmol 、収率67.52%) を得た。MS: $m/z=420$ ($M+1$)。

【0562】

段階5: 60-6

ジオキサン (6mL) 中の60-5 (73mg、173.50 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (52.87mg、208.20 μmol) およびKOAc (51.08mg、520.50 μmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12.70mg、17.35 μmol) を25℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、60-6 (100mg、粗製) を得た。MS: $m/z=468$ ($M+1$)。

【0563】

段階6: 60-7

THF (10mL) 中の60-6 (100mg、213.76 μmol)、酢酸 (0.3mL) の混合物に、 H_2O_2 (0.1mL、純度30%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液に Na_2SO_3 (0.5g) を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、60-7 (110mg、粗製) を得た。MS: $m/z=358$ ($M+1$)。

【0564】

段階7: 60-8

MeCN (20mL) 中の60-7 (100mg、279.45 μmol)、中間体A (74.93mg、279.45 μmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (273.15mg、838.34 μmol) を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、60-8 (160mg、粗製) を得たMS: $m/z=545$ ($M+1$)。

【0565】

段階8: 化合物60

DCM (20mL) 中の60-8 (100mg、183.47 μmol) の混合物に、 HCl /ジオキサン (

10

20

30

40

50

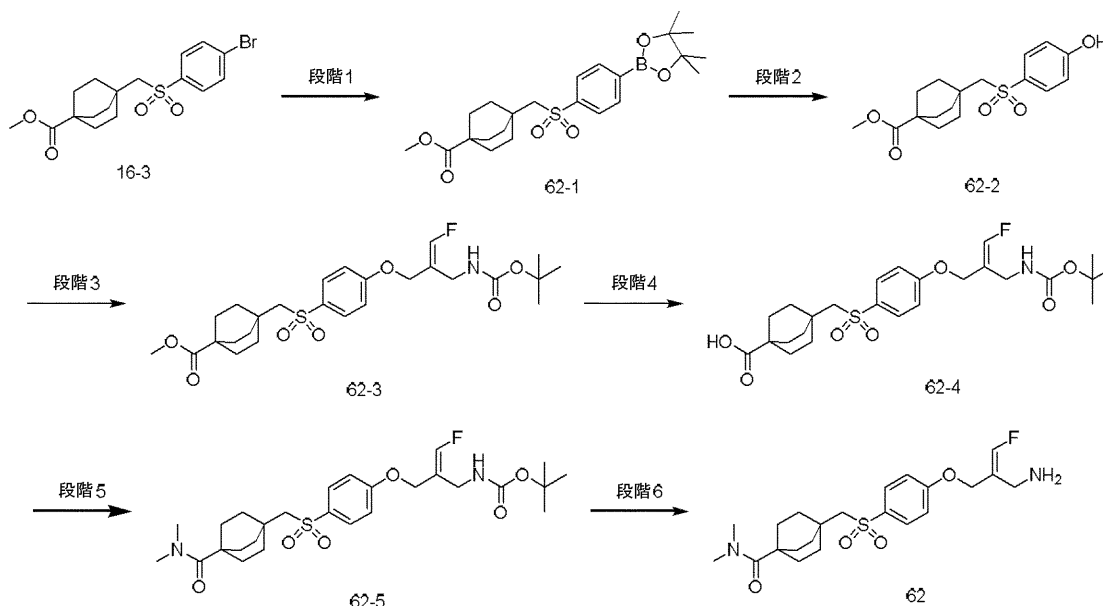
4 M、2 mL) を20℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、GT: 15分; 流速: 15 mL/分) で精製して、化合物60 (25 mg、50.92 μmol、収率27.75%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 80.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.06-1.77 (m, 6H), 1.50-1.17 (m, 4H), 0.83-0.75 (m, 4H). MS: *m/z* = 445.56 (M+1, ESI+).

10

【0566】

実施例53：化合物62の合成



20

段階1：62-1

8 mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (3 mL) 中の16-3 (140 mg、348.85 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (106.30 mg、418.62 μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (25.50 mg、34.85 μmol) および酢酸カリウム (102.71 mg、1.05 mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、62-1 (300 mg、粗製) を得た。

【0567】

段階2：62-2

THF (2 mL) 中のメチル62-1 (300 mg、669.08 μmol)、酢酸 (669.08 μmol、0.5 mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5 mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (20 g、酢酸エチル/石油エーテル、0~65%) で精製して、62-2 (120 mg、354.59 μmol、収率53.0%) を得た。

¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.83-1.71 (m, 12H) ppm.

50

【0568】

段階3：62-3

アセトニトリル（10mL）中の62-2（120mg、354.59 μmol ）、中間体A（114.09mg、425.51 μmol ）の混合物に、炭酸セシウム（346.60mg、1.06mmol）を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（20g、酢酸エチル/石油エーテル、0～40%）で精製して、62-3（120mg、228.30 μmol 、収率64.38%）を得た。

【0569】

段階4：62-4

THF（4mL）および水（2mL）中の62-3（120mg、228.30 μmol ）の溶液に、水酸化リチウム-水和物（95.79mg、2.28mmol）を20℃で加えた。反応溶液を55℃に加熱し、1時間攪拌した。次いで、混合物を1M HCl溶液でpH約5に調節した。反応混合物を酢酸エチル（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（20mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、62-4（110mg、215.01 μmol 、収率94.18%）を得た。

【0570】

段階5：62-5

DCM（10mL）中のN-メチルメタンアミン（20.72mg、254.10 μmol 、HCl塩）、62-4（100mg、195.46 μmol ）の混合物に、TEA（59.34mg、586.39 μmol 、81.73 μL ）およびHATU（89.19mg、234.56 μmol ）を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～100体積%）で精製して、62-5（100mg、185.64 μmol 、収率94.97%）を得た。

【0571】

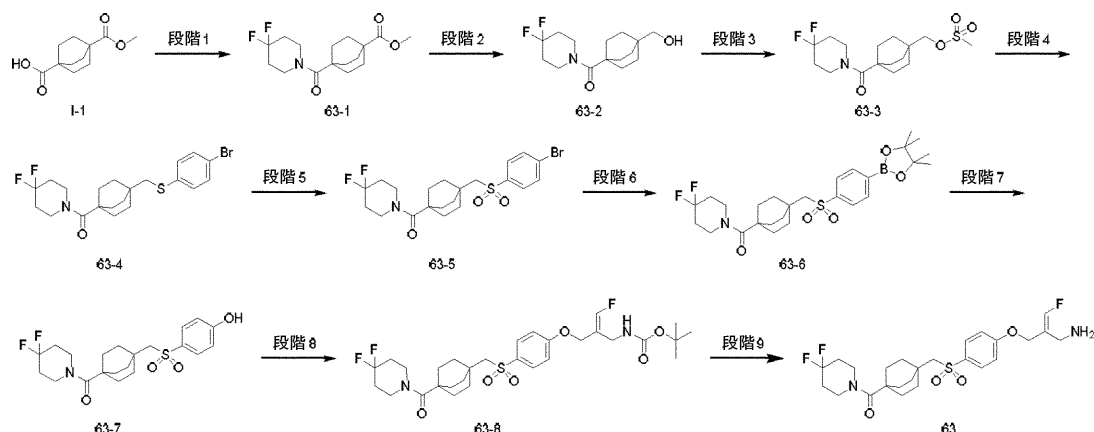
段階6：化合物62

DCM（2mL）中の62-5（100mg、185.64 μmol ）の溶液に、HCl/ジオキサン（2mL、4M）を20℃で加え、20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをアセトニトリル（6mL）で15分間スラリー化し、ろ過した。ろ過ケーキを凍結乾燥（水：アセトニトリル＝4：1、20mL）により乾燥して、化合物62（67.0mg、141.05 μmol 、収率75.98%、HCl塩）を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.03 (s, 6H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H) ppm. MS: m/z = 439.2 (M+1).

【0572】

実施例54：化合物63の合成



段階1：63-1

DCM (20mL) 中の4,4-ジフルオロピペリジン (684.85mg、5.65mmol)、I-1 (1g、4.71mmol) の混合物に、TEA (1.43g、14.13mmol、1.97mL) およびHATU (2.15g、5.65mmol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～35体積%) で精製して、63-1 (1.28g、4.06mmol、収率86.15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.75-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 16H)。

【0573】

段階2：63-2

THF (10mL) 中の63-1 (473mg、1.5mmol) の混合物に、LiAlH₄ (45.79mg、1.21mmol) を0℃で加えた。反応溶液を0℃で2時間撹拌した。水 (0.1mL) を加えて15分間撹拌し、次いで混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、63-2 (370mg、1.29mmol、収率85.84%) を得た。

【0574】

段階3：63-3

DCM (5mL) 中の63-2 (370mg、1.29mmol)、TEA (390.89mg、3.86mmol、538.42μL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (336.46mg、1.93mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (4g、酢酸エチル/石油エーテル、0～40体積%) で精製して、63-3 (390mg、1.07mmol、収率82.88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.01-1.87 (m, 10H), 1.57-1.53 (m, 6H) ppm。

【0575】

段階4：63-4

DMF (3mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (504.46mg、2.67mmol)、炭酸セシウム (1.04g、3.20mmol) およびヨウ化カリウム (88.58mg、533.61μmol) の溶液に、63-3 (390mg、1.07mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を55℃で2時間加熱した。酢酸エチル (60mL) および水 (50mL) を加え、有機層を食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～25体積%) で精製して、63-4 (300mg、654.45μmol、収率61.32%) を得た。MS: m/z = 458.1 (M+1)。

【0576】

段階5：63-5

DCM (10mL) 中の63-4 (300mg、654.45μmol) およびm-CPBA (398.60mg、1.96mmol、純度85%) の混合物を20℃で2時間撹拌した。亜硫酸ナトリウム (1g) を混合物に加え、20分間撹拌した。次いで、溶液に酢酸エチル (20mL) および水 (20mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (30mL×3)、食塩水 (30mL×3) で洗浄し、無水

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、63-5 (270mg、粗製) を得た。

【0577】

段階6: 63-6

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中の63-5 (270mg、550.5 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (167.77mg、660.68 μ mol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (40.29mg、55.06 μ mol) および酢酸カリウム (162.10mg、1.65mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、63-6 (500mg、粗製) を得た。

【0578】

段階7: 63-7

テトラヒドロフラン (4mL) 中の63-6 (500mg、930.29 μ mol)、酢酸 (930.29 μ mol、1mL) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、63-7 (400mg、粗製) を得た。

【0579】

段階8: 63-8

MeCN (20mL) 中の63-7 (200mg、467.83 μ mol)、中間体A (150.52mg、561.40 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (457.29mg、1.40mmol) を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (20g、酢酸エチル/石油エーテル、0~65体積%) で精製して、63-8 (70mg、113.87 μ mol、収率24.34%) を得た。

【0580】

段階9: 化合物63

ジオキサン (4mL) 中の63-8 (70mg、113.87 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (2mL、4M) を40℃で加え、40℃で1時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物63 (7.5mg、13.38 μ mol、収率11.75%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.79-3.70 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.00-1.86 (m, 10H), 1.80-1.74 (m, 6H) ppm. MS: *m/z* = 515.2 (M+1).

【0581】

以下の表9の式 (I') または (I) の化合物を化合物63の実施例54に従って作製した。

【0582】

(表9)

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
61	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.0 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.96-1.68 (m, 16H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+H).

10

20

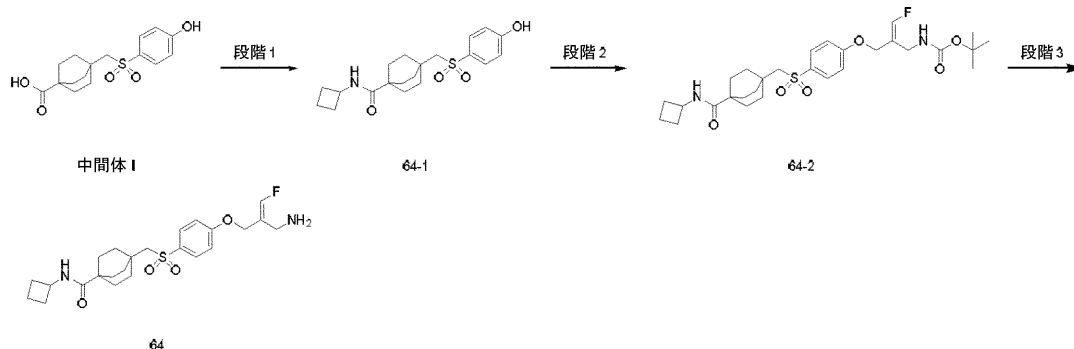
30

40

50

【0583】

実施例55：化合物64の合成



10

段階1：64-1

DMF (4mL) 中の中間体I (400mg、1.23mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (318.73mg、2.47mmol、429.55 μ L)、HATU (562.62mg、1.48mmol)、シクロブタンアミン (105.24mg、1.48mmol) の混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液に加え、ろ過した。ケーキをDCM/MeOHに溶解し、濃縮して、64-1 (461mg、1.22mmol、収率99.04%) を得た。MS: m/z = 378.1 (M+1)。

【0584】

段階2：64-2

MeCN (4mL) 中の64-1 (461mg、1.22mmol)、中間体A (360.18mg、1.34mmol) の混合物に、炭酸セシウム (795.78mg、2.44mmol) を20℃で加えた。反応溶液を94℃まで加熱し、94℃で1時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、20～100体積%) で精製して、64-2 (578mg、1.02mmol、収率83.81%) を得た。MS: m/z = 509.2 (M+1-56)。

20

【0585】

段階3：化合物64

64-2 (578mg、1.02mmol) および塩酸/ジオキサン (4M、20mL) の混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、アセトニトリル中でスラリー化し、ろ過した。ケーキを水に溶解し、凍結乾燥して、化合物64 (494mg、985.92 μ mol、収率96.32%、HCl塩) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 3H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.48-

7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J = 72.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.75 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 14H). MS: m/z = 465.2 (M+1).

【0586】

以下の表10の式 (I') または (I) の化合物を化合物64の実施例55に従って作製した。

40

【0587】

(表10)

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 3H), 7.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.62 (s, 12H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 493.1 (M+1).
66	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.09 (s, 2 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 1.75 (s, 12 H), 1.06-0.83 (m, 1 H), 0.48-0.39 (m, 2 H), 0.20-0.15 (m, 2 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 3H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.49 (s, 12H), 1.13 (s, 3H), 0.49-0.35 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (s, 3H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 1.59 (s, 12H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 497.2 (M+1).
69	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 4.07 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 2.90-2.78 (m, 2 H), 2.65-2.47 (m, 2 H), 1.74 (s, 12 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 501.2 (M+1).
70	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (br, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 81.8 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.75 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 1.74 (s, 12 H), 1.32 (s, 9 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.3 (M+1).
71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.84-7.66 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 12H) ppm. ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -129.62 ppm. MS: <i>m/z</i> = 451.3 (M+1).
72	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.01 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.59-4.11 (m, 6H), 3.54 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 12H) ppm. ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ -103.39 ppm. MS: <i>m/z</i> = 487.2 (M+1).
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81-2.74 (m, 1H), 1.79 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.5 Hz, 6H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.5 Hz, 6H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.57 (dt, <i>J</i> = 7.1, 4.7 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).

10

20

30

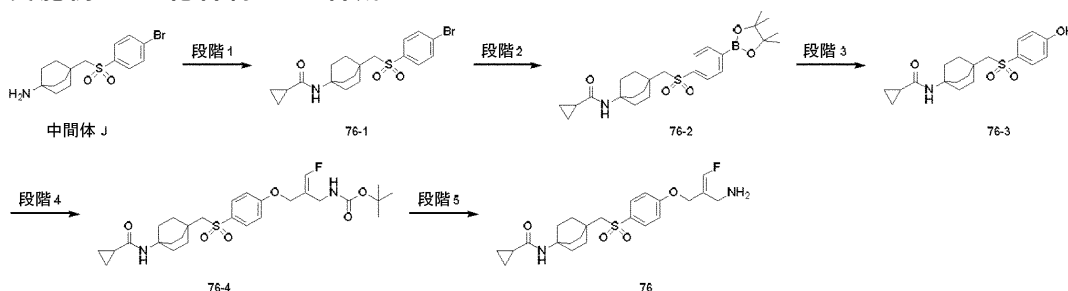
40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
74	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 81.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H), 3.42 (br, 4 H), 3.08 (s, 2 H), 1.87 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.2 Hz, 6 H), 1.75 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.2 Hz, 6 H), 1.12 (br, 6 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.2 (M+1).
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.57 (s, 12H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 451.3 (M+1).

【 0 5 8 8 】

実施例56：化合物76の合成



段階1：76-1

DCM (30mL) 中の中間体J (700mg、1.77mmol、HCl塩) およびTEA (538.31mg、5.32mmol、741.47 μL) の混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (222.44mg、2.13mmol、193.43 μL) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～35体積%) で精製して、76-1 (590mg、1.38mmol、収率78.04%) を得た。

【 0 5 8 9 】

段階2：76-2

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (8mL) 中の76-1 (590mg、1.38mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (421.67mg、1.66mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (101.25mg、138.38 μmol) および酢酸カリウム (407.41mg、4.15mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、76-2 (1g、粗製) を得た。

【 0 5 9 0 】

段階3：76-3

THF (4mL) 中の76-2 (1g、2.10mmol)、酢酸 (0.5mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～65体積%) で精製して、76-3 (450mg、1.23mmol、収率58.54%) を得た。

【 0 5 9 1 】

段階4：76-4

10

20

30

40

50

MeCN (15mL) 中の76-3 (450mg、1.24mmol)、中間体A (398.34mg、1.49mmol) の混合物に、炭酸セシウム (806.77mg、2.48mmol) を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～65体積%) で精製して、76-4 (620mg、1.13mmol、収率90.94%) を得た。

【0592】

段階5：化合物76

DCM (10mL) 中の76-4 (620mg、1.13mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、10mL) を20℃で加え、20℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (6mL) で15分間スラリー化し、ろ過した。ろ過ケーキを凍結乾燥 (水：アセトニトリル=4：1、20mL) により乾燥して、化合物76 (449.5mg、922.95μmol、収率81.98%、HCl塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.90–7.84 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H) 7.25–7.19 (m, 2H), 4.75–4.71 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.93–1.86 (m, 6H), 1.82–1.74 (m, 6H), 1.55–1.49 (m, 1H), 0.74 (dt, *J* = 4.6, 2.9 Hz, 2H), 0.66–0.61 (m, 2H) ppm. MS: *m/z* = 451.2 (M+1).

【0593】

以下の表11の式 (I') または (I) の化合物を化合物76の実施例56に従って作製した。

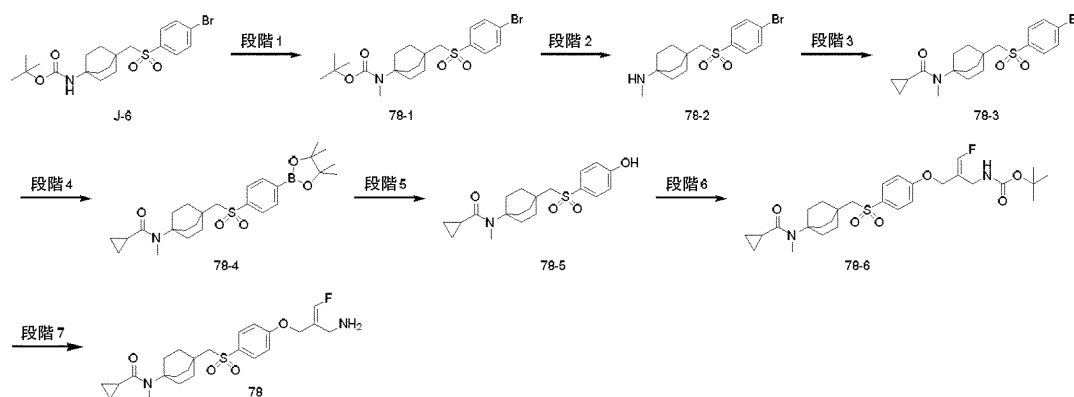
【0594】

(表11)

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
77	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.95 (s, 1H), 7.91–7.86 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.11 (s, 9H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 425.2 (M+1).
80	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.89–7.84 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.24–7.19 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.38–2.32 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 6H), 1.82–1.74 (m, 6H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 453.2 (M+1).
81	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.93–7.80 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.50–2.45 (m, 1H), 1.95–1.74 (m, 12H), 1.07–0.95 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 487.2 (M+H).
90	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.90–7.83 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.94–1.87 (m, 6H), 1.83–1.76 (m, 6H), 1.13 (s, 9H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.3 (M+1).

【0595】

実施例57：化合物78の合成



段階1：78-1

DMF (5mL) 中のJ-6 (300mg、654.44 μmol) の混合物に、NaH (34.03mg、850.77 μmol 、純度60%) を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。ヨードメタン (279mg、1.97mmol、122.37 μL) を0℃で加えた。添加後、混合物を25℃で16時間攪拌した。完了後、得られた混合物を水 (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (30mL) で抽出した。分離した有機層を水 (20mL×3) および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製78-1 (300mg、635.01 μmol 、収率97.03%) を得た。MS: $m/z=416.0$ ($M+1-56$)。

【0596】

段階2：78-2

ジオキサン (2mL) 中の78-1 (300mg、635.01 μmol) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮して、粗製78-2 (230mg、617.75 μmol 、収率97.28%、HCl塩) を得た。MS: $m/z=372.1$ ($M+1$)

【0597】

段階3：78-3

DCM (20mL) 中の78-2 (230mg、617.75 μmol) およびジイソプロピルエチルアミン (79.84mg、617.75 μmol 、107.60 μL) の混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (64.58mg、617.75 μmol 、56.15 μL) を0℃で加えた。添加後、溶液を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を水 (20mL) および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、5~10体積%) で精製して、78-3 (200mg、454.14 μmol 、収率73.52%) を得た。MS: $m/z=440.1$ ($M+1$)

【0598】

段階4：78-4

ジオキサン (10mL) 中の78-3 (200mg、454.14 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (173mg、681.27 μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (33mg、45.10 μmol) および酢酸カリウム (82mg、1.37mmol) の混合物を120℃で40分間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、粗製78-4 (220mg、451.32 μmol 、収率99.38%) を得た。MS: $m/z=488.2$ ($M+1$)。

【0599】

段階5：78-5

THF (4mL) 中の78-4 (220mg、451.32 μmol)、過酸化水素 (1mL、純度30%) および酢酸 (1mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を亜硫酸ナトリウムで反応停止し、ろ過し、濃縮して、粗製78-5 (170mg、450.34 μmol 、収率99.78%) を得た。MS: $m/z=378.1$ ($M+1$)。

【0600】

10

20

30

40

50

段階6：78-6

MeCN (20mL) 中の78-5 (170mg、450.34 μ mol) およびCs₂CO₃ (733.64mg、2.25mmol) の混合物を95℃で2時間攪拌した。完了後、得られた混合物をろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、25～50体積%) で精製して、78-6 (180mg、318.75 μ mol、収率70.78%) を得た。MS: m/z = 509.2 (M+1-56)

【0601】

段階7：化合物78

ジオキサン (2mL) 中の78-6 (180mg、318.75 μ mol) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～50%B；GT：25分；流速：15mL/分) で精製して、化合物78 (15mg、32.29 μ mol、収率10.13%、HCO₂H塩) を得た。

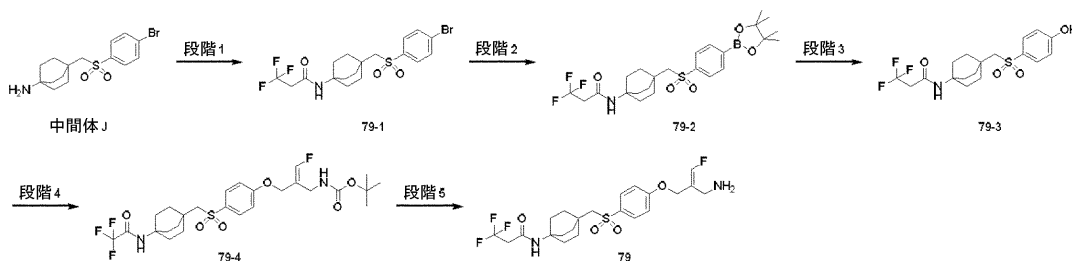
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.43 (s, 1H),

7.84-7.70 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.97 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 6H), 1.76-1.63 (m, 7H),

0.67-0.61 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 465.2 (M+1).

【0602】

実施例58：化合物79の合成



段階1：79-1

DCM (5mL) 中の3,3,3-トリフルオロプロパン酸 (71.36mg、557.31 μ mol、49.2 μ L)、中間体J (200mg、506.64 μ mol、HCl塩) の混合物に、TEA (153.80mg、1.52mmol、211.85 μ L) およびHATU (231.17mg、607.97 μ mol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～35体積%) で精製して、79-1 (160mg、341.64 μ mol、収率67.43%) を得た。

【0603】

段階2：79-2

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (2mL) 中の79-1 (160mg、341.64 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (104.11mg、409.97 μ mol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (25.0mg、34.16 μ mol) および酢酸カリウム (100.59mg、1.02mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、79-2 (300mg、粗製) を得た。

【0604】

段階3：79-3

THF (1mL) 中の79-2 (300mg、582.08 μ mol)、酢酸 (0.2mL) の混合物に、過酸化水素 (0.2mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルク

ロマトグラフィ（12g、酢酸エチル/石油エーテル、0～65体積％）で精製して、79-3（55mg、135.66 μmol 、収率23.31％）を得た。

【0605】

段階4：79-4

MeCN（5mL）中の79-3（55mg、135.66 μmol ）、中間体A（43.65mg、162.79 μmol ）の混合物に、炭酸セシウム（132.60mg、406.97 μmol ）を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～65体積％）で精製して、79-4（28mg、47.25 μmol 、収率34.83％）を得た。

10

【0606】

段階5：化合物79

DCM（1mL）中の79-4（28mg、47.25 μmol ）の溶液に、HCl/ジオキサン（4M、22.34 μL ）を20℃で加え、20℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル（3mL）で15分間スラリー化し、ろ過した。ろ過ケーキを凍結乾燥（水：アセトニトリル＝4：1、20mL）により乾燥して、化合物79（7.5mg、14.18 μmol 、収率30.01％、HCl塩）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 3H), 7.86-7.81 (m, 2H),

7.78 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H),

20

3.59-3.56 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.80-1.62 (m, 12H) ppm. MS: $m/z = 493.2$

(M+1).

【0607】

以下の表12の式（I'）または（I）の化合物を化合物79の実施例58に従って作製した。

【0608】

（表12）

30

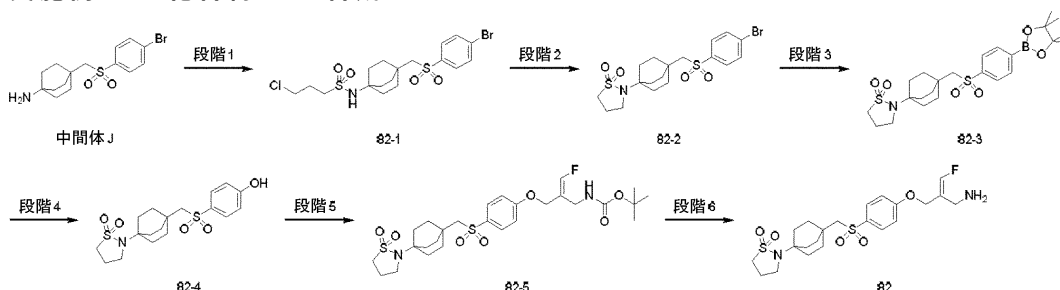
40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
84	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 13H), 1.69-1.58 (m, 1H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 487.2 (M+1).
85	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.1 Hz, 6H), 1.80 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.1 Hz, 6H), 1.19 (s, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 519.2 (M+1).
86	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.91-7.82 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.98-1.92 (m, 6H), 1.85-1.78 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 469.2 (M+1).
91	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.90-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.38 (s, 0.5H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.94-1.86 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (q, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 0.53 (q, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).
92	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.07 (s, 0.3H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 13H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).

【 0 6 0 9 】

実施例59：化合物82の合成



段階1：82-1

DMF (4mL) 中の中間体J (300mg、759.97 μmol、HCl塩) およびDIPEA (294.65mg、2.28mmol、397.11 μL) の混合物に、塩化3-クロロプロパン-1-スルホニル (269.10mg、1.52mmol、185.59 μL) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (50mL) を加え、食塩水 (50mL) で洗浄した。有機層をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (4g、酢酸エチル/石油エーテル、0~35体積%) で精製して、82-1 (80mg、160.36 μmol、

収率21.10%)を得た。

【0610】

段階2：82-2

DMF (2mL) 中の82-1 (80mg、160.36 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (156.74mg、481.08 μmol) を30℃で加えた。反応溶液を30℃で0.5時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (50mL) を加え、食塩水 (50mL) で洗浄した。有機層をロータリーエバポレーターで濃縮して、82-2 (75mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 462.0$ (M+1)。

【0611】

段階3：82-3

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (4mL) 中の82-2 (75mg、162.19 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (49.42mg、194.63 μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (11.87mg、16.22 μmol) および酢酸カリウム (47.75mg、486.57 μmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、82-3 (120mg、粗製) を得た。

【0612】

段階4：82-4

THF (2mL) 中の82-3 (120mg、235.53 μmol)、酢酸 (0.1mL) の混合物に、過酸化水素 (0.1mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (4g、酢酸エチル/石油エーテル、0~80体積%) で精製して、82-4 (50mg、125.15 μmol 、収率53.13%) を得た。

【0613】

段階5：82-5

MeCN (3mL) 中の82-4 (50mg、125.15 μmol)、中間体A (40.27mg、150.18 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (81.55mg、250.30 μmol) を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (12g、酢酸エチル/石油エーテル、0~65体積%) で精製して、82-5 (45mg、76.70 μmol 、収率61.28%) を得た。

【0614】

段階6：化合物82

DCM (1mL) 中の82-5 (45mg、76.70 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、1mL) を20℃で加え、20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物にジクロロメタン (20mL) を加え、飽和NaHCO₃溶液 (15mL×3) および水 (15mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、凍結乾燥 (水：アセトニトリル=4：1、10mL) により乾燥して、化合物82 (8mg、16.44 μmol 、収率21.44%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 6H), 1.84-1.77 (m, 6H) ppm. MS: $m/z = 487.2$ (M+1).

【0615】

実施例60：化合物83の合成

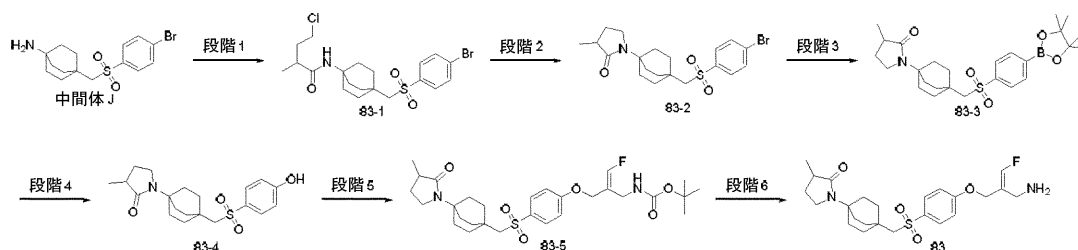
10

20

30

40

50



段階1：83-1

DCM (15mL) 中の中間体J (700.27mg、1.77mmol、HCl塩)、DIPEA (625.28mg、4.84mmol、842.69 μ L) の混合物に、塩化4-クロロ-2-メチル-ブタノイル (250mg、1.61mmol、103.62 μ L) を加えた。添加後、混合物を25℃で16時間攪拌した。完了後、得られた溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=3：1) で精製して、83-1 (700mg、1.47mmol、収率91.03%) を得た。MS: $m/z=476.1$ (M+1)。

【0616】

段階2：83-2

DMSO (10mL) 中の83-1 (400mg、838.83 μ mol) およびt-BuOK (188mg、1.68mmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。分離した有機層を水で3回と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) で精製して、83-2 (250mg、567.67 μ mol、収率67.67%) を得た。MS: $m/z=440.1$ (M+1)。

【0617】

段階3：83-3

ジオキサン (5mL) 中の83-2 (250mg、567.67 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (216mg、850.60 μ mol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (42mg、57.40 μ mol) および酢酸カリウム (433mg、1.70mmol) の混合物を120℃で30分間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、83-3 (粗製、250mg) を得た。

【0618】

段階4：83-4

THF (4mL) 中の83-3 (250mg、512.86 μ mol)、過酸化水素 (1mL、純度30%) および酢酸 (1mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を亜硫酸ナトリウムで反応停止し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) で精製して、83-4 (120mg、317.88 μ mol、収率61.98%) を得た。MS: $m/z=378.2$ (M+1)。

【0619】

段階5：83-5

MeCN (20mL) 中の83-4 (120mg、317.88 μ mol)、中間体A (94mg、350.59 μ mol) および炭酸セシウム (517.86mg、1.59mmol) の混合物を95℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、20～50体積%) で精製して、83-5 (130mg、230.21 μ mol、収率72.42%) を得た。MS: $m/z=509.2$ (M+1-56)。

【0620】

段階6：化合物83

ジオキサン (4mL) 中の83-5 (130mg、230.21 μ mol) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物をろ過して化合物83 (80mg、159.66 μ mol、収率69.36%、HCl塩) としてのろ過ケーキを得た。

10

20

30

40

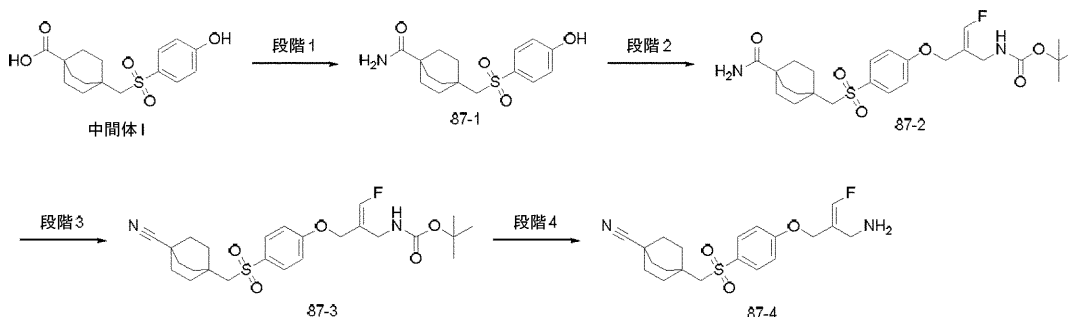
50

¹H NMR

(500 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 64.0 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 6H), 1.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: *m/z* = 465.2 (M+1).

【0621】

実施例61：化合物87の合成



段階1：87-1

DMF (10mL) 中の中間体I (200mg、616.54 μmol)、塩化アンモニウム (989.39 mg、18.50mmol) およびHATU (352mg、925.76 μmol) の混合物に、DIPEA (239 mg、1.85mmol、322.10 μL) を加えた。添加後、混合物を25℃で16時間攪拌した。完了後、得られた混合物を水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL) で抽出した。分離した有機層を水 (20mL×3) および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、87-1 (180mg、556.58 μmol、収率90.27%) を得た。MS: *m/z* = 324.1 (M+1)。

【0622】

段階2：87-2

MeCN (30mL) 中の87-1 (180mg、556.58 μmol)、中間体A (179.08mg、667.89 μmol) および炭酸セシウム (906.72mg、2.78mmol) の混合物を95℃で1時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、濃縮して、87-2 (280mg、548.36 μmol、収率98.52%) を得た。MS: *m/z* = 455.1 (M+1-56)。

【0623】

段階3：87-3

DCM (10mL) 中の87-2 (280mg、548.36 μmol) およびバージェス試薬 (392mg、1.64mmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1、v/v) で精製して、87-3 (200mg、406.01 μmol、収率74.04%) を得た。MS: *m/z* = 437.1 (M+1-56)。

【0624】

段階4：化合物87

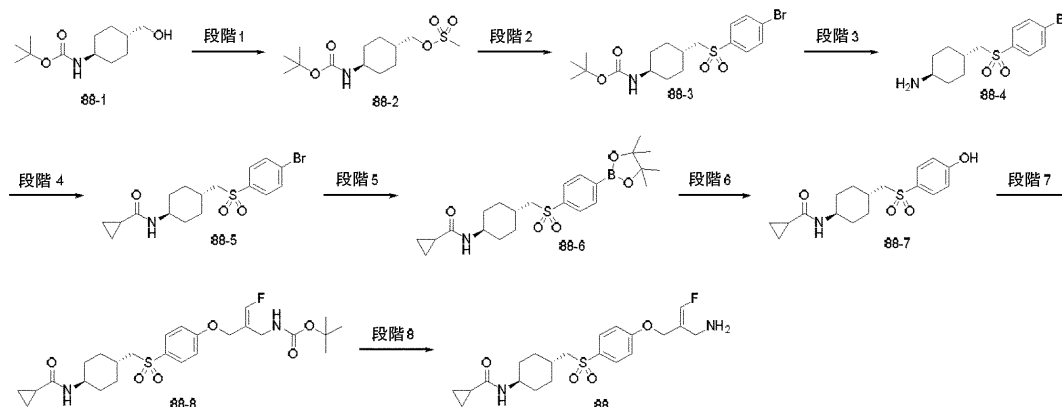
ジオキサン (2mL) 中の87-3 (200mg、406.01 μmol) およびHCl/ジオキサン (4M、5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物をろ過して、化合物87 (120mg、279.75 μmol、収率68.90%、HCl塩) としてのろ過ケーキを得た。

¹H NMR (400

MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.99-1.90 (m, 6H), 1.80 (dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 6H). MS: *m/z* = 393.1 (M+1).

【0625】

実施例62：化合物88の合成



段階1：88-2

DCM (20mL) 中の88-1 (1g、4.36mmol)、TEA (1.32g、13.08mmol、1.82mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (911.56mg、5.23mmol) を0℃で一度に加えた。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。水 (30mL) を加え、混合物をDCM (150mL) で抽出し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、有機相を濃縮して、88-2 (1.3g、4.23mmol、収率96.98%) を得た。

【0626】

段階2：88-3

DMF (10mL) 中の88-2 (1.3g、4.23mmol)、4-ブロモベンゼンスルフィン酸 (1.22g、5.50mmol) および炭酸セシウム (4.13g、12.69mmol) の混合物を120℃まで加熱し、120℃で1時間攪拌した。水 (30mL) を加え、混合物を酢酸エチル (150mL) で抽出し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%) で精製して、88-3 (1.2g、2.78mmol、収率65.61%) を得た。

【0627】

段階3：88-4

HCl/ジオキサン (4M、6.07mL) 中の88-3 (0.35g、809.49μmol) の混合物を30℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、88-4 (0.29g、786.51μmol、収率97.16%、HCl塩) を得た。MS: m/z=332.0 (M+1)。

【0628】

段階4：88-5

DCM (10mL) 中の88-4 (0.29g、786.51μmol、HCl塩)、TEA (397.94mg、3.93mmol、548.12μL) の混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (246.65mg、2.36mmol、214.48μL) を0℃で0.2時間かけて滴加し、30℃で0.8時間攪拌した。水 (20mL) を加え、混合物をDCM (30mL) で抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を濃縮して、88-5 (300mg、749.38μmol、収率95.28%) を得た。MS: m/z=400.0 (M+1)。

【0629】

段階5：88-6

ジオキサン (15mL) 中の88-5 (300mg、749.38μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (228.36mg、899.26μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (27.42mg、37.47μmol)、酢酸カリウム (227.66mg、2.25mmol) の混合物を、マイクロ波下、120℃で0.7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、88-6 (335mg、748.78μmol、収率99.92%) を得た。

【0630】

段階6：88-7

酢酸（1mL）およびTHF（4mL）中の88-6（335mg、748.78 μ mol）の混合物に、過酸化水素（0.25mL、純度30%）を20℃で滴加し、1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（1.0g）を加え、混合物をろ過し、濃縮して、88-7（200mg、592.71 μ mol、収率79.16%）を得た。

【0631】

段階7：88-8

MeCN（30mL）中の88-7（200mg、592.71 μ mol）の混合物に、炭酸セシウム（579.35mg、1.78mmol）、中間体A（190.70mg、711.25 μ mol）を加え、95℃で0.8時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～30体積%）で精製して、88-8（145mg、276.38 μ mol、収率46.63%）を得た。

【0632】

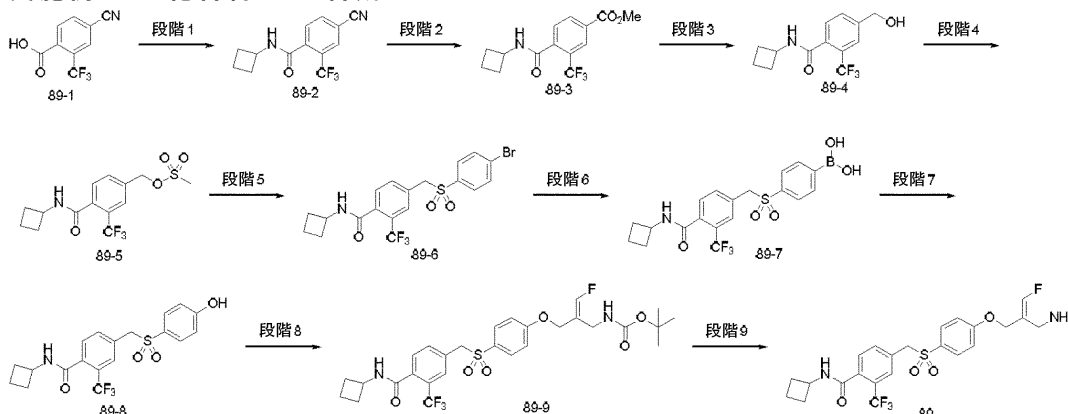
段階8：化合物88

HCl/ジオキサン（4M、2.07mL）中の88-8（145mg、276.38 μ mol）の混合物を30℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、残渣を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～95% B；GT：25分；流速：15mL/分）で精製して、化合物88（5.6mg、11.90 μ mol、収率4.31%、HCO₂H塩）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.44 (s, 1H), 7.91-7.69 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 4H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.12 (q, *J* = 10.6 Hz, 4H), 0.73 (td, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H) ppm. MS: *m/z* = 425.1 (M+1).

【0633】

実施例63：化合物89の合成



段階1：89-2

DMF（10mL）中の89-1（1.1g、5.11mmol）、シクロブタンアミン（400.02mg、5.62mmol、480.22 μ L）、HATU（2.92g、7.67mmol）、DIPEA（1.98g、15.34mmol、2.67mL）の混合物を30℃で3時間攪拌した。水（50mL）を加え、混合物を酢酸エチル（150mL）で抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%）で精製して、89-2（1.3g、4.85mmol、収率94.78%）を得た。MS: *m/z* = 269.0 (M+1)。

【0634】

段階2：89-3

HCl/メタノール（4M、46.60mL）中の89-2（1g、3.73mmol）の混合物を90℃まで加熱し、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、5～50体積%）で精製して、89-3（0.5g、1.66mmol、収率44.52%）を得た。MS: $m/z=302.1$ (M+1)。

【0635】

段階3：89-4

THF（30mL）中の89-3（数バッチ、1g、3.32mmol）の混合物に、DIBAL-H/ヘキサン（1M、13.28mL）を滴加し、0℃で1時間攪拌した。水（5mL）を加え、混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%）で精製して、89-4（700mg、2.56mmol、収率77.18%）を得た。MS: $m/z=274.1$ (M+1)。

【0636】

段階4：89-5

DCM（20mL）中の89-4（0.5g、1.83mmol）、TEA（555.48mg、5.49mmol、765.12μL）の混合物に、メタンスルホン酸無水物（382.50mg、2.20mmol）を0℃で分割して加え、1時間攪拌した。水（20mL）を加え、混合物をDCM（60mL）で抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を濃縮して、89-5（600mg、1.71mmol、収率93.33%）を得た。MS: $m/z=352.1$ (M+1)。

【0637】

段階5：89-6

DMF（10mL）中の89-5（0.3g、853.87μmol）、炭酸セシウム（556.42mg、1.71mmol）、4-ブロモベンゼンスルフィン酸（245.40mg、1.11mmol）の混合物を、マイクロ波下、120℃で1時間攪拌した。水（20mL）を加え、混合物を酢酸エチル（100mL）で抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～90体積%）で精製して、89-6（260mg、545.87μmol、収率63.93%）を得た。MS: $m/z=476.0$ (M+1)。

【0638】

段階6：89-7

ジオキサン（10mL）中の89-6（260mg、545.87μmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（207.93mg、818.80μmol）、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（19.97mg、27.29μmol）、酢酸カリウム（160.72mg、1.64mmol）の混合物を120℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、89-7（240mg、543.94μmol、収率99.65%）を得た。MS: $m/z=442.1$ (M+1)。

【0639】

段階7：89-8

THF（4mL）、酢酸（1mL）中の89-7（240mg、543.94μmol）の混合物に、過酸化水素（0.18mL、純度30%）を滴加し、30℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（1.0g）を加え、ろ過し、濃縮して、粗生成物89-8（224mg、541.83μmol、収率99.61%）を得た。MS: $m/z=414.1$ (M+1)。

【0640】

段階8：89-9

MeCN（20mL）中の89-8（224mg、541.83μmol）、中間体A（188.86mg、704.39μmol）、炭酸セシウム（529.62mg、1.63mmol）の混合物を95℃まで加熱し、95℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～30体積%）で精製して、89-9（145mg、241.42μmol、収率44.56%）を得た。MS: $m/z=501.2$ (M+1-100)。

【0641】

段階9：化合物89

10

20

30

40

50

HCl/ジオキサン (4M、6.04mL) 中の89-9 (145mg、241.42 μ mol) の混合物を30℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム：XBridge® Pre p C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～90% B；GT：25分；流速：15mL/分) で精製して、化合物89 (25mg、46.56 μ mol、収率19.29%、HCO₂H塩) を得た。

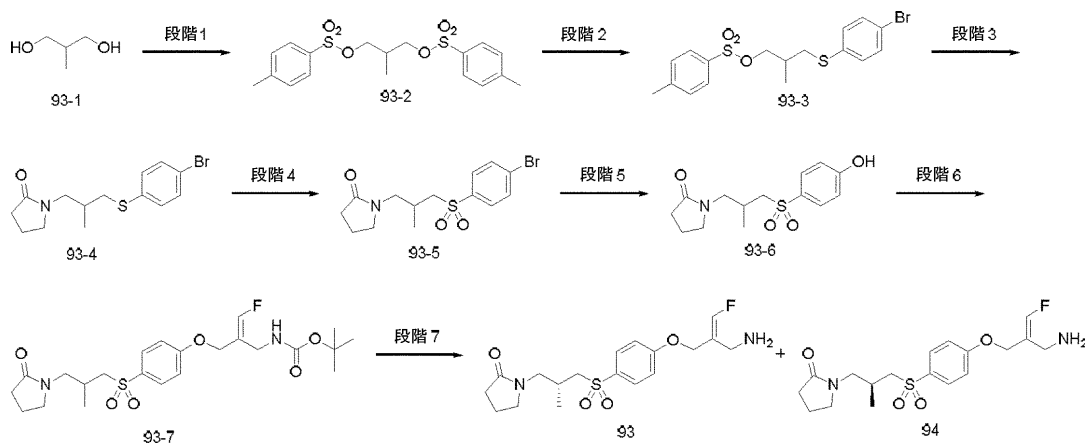
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 8.54 (s, 1H), 7.68-7.57

(m, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.44 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.47-2.22 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 501.2 (M+1).

10

【0642】

実施例64：化合物93 & 94の合成



20

段階1：93-2

DCM (250mL) 中の93-1 (10.0g、110.96mmol) およびTEA (33.68g、332.89 mmol) の混合物に、塩化トシル (52.85g、277.41mmol) を、内部温度を10℃未満に維持しながら分割して加えた。添加後、得られた混合物を25℃まで加温し、5時間攪拌した。反応混合物を水 (300mL) に加え、有機層を分離した。水相をDCM (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより、石油エーテル：酢酸エチル=4：1で溶出して精製し、93-2 (43.0g、収率97.25%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.67 (d, J = 8.3

Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.15-2.01 (m, 1H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

40

【0643】

段階2：93-3

MeCN (80mL) 中の93-2 (10g、25.09mmol) および酢酸カリウム (10.39g、75.28mmol) の混合物に、4-ブロモベンゼンチオール (4.74g、25.09mmol) を、内部温度を25℃未満に維持しながら分割して加えた。50℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水 (300mL) に加え、有機層を分離した。水相をジクロロメタン (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより、石油エーテル：酢酸エチル=4：1で溶出して精製し、93-3 (3.5g、収率33.58%) を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.74 (dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 4H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 2.93 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 13.0$ Hz, 3H) ppm.

【0644】

段階3：93-4

DMF (50mL) 中のピロリジン-2-オン (245.87mg、2.89mmol) の混合物に、*t*-BuOK (808.93mg、7.22mmol) および93-3 (1.0g、2.41mmol) を25℃で加えた。25℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水 (200mL) に加え、DCM (150mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル：酢酸エチル=3：1) で精製して、93-4 (600mg、収率75.92%) を得た。MS: $m/z = 328$ ($M+1$)。 10

【0645】

段階4：93-5

水/メタノール (25mL、1/4) 中の93-4 (550mg、1.68mmol) の混合物に、オキソン (2.06g、3.35mmol) を25℃で加えた。25℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水 (60mL) に加え、酢酸エチル (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、93-5 (530mg、収率87.80%) を得た。MS: $m/z = 360$ ($M+1$)。 20

【0646】

段階5：93-6

ジオキサン/水 (30mL、4/1) 中の93-5 (300mg、832.73 μ mol) の混合物に、*t*-BuXPhos (70.62mg、166.55 μ mol)、KOH (140.18mg、2.51mmol) およびPd₂(dba)₃ (76.20mg、83.27 μ mol) を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル (150mL) で洗浄した。ろ液を食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン：酢酸エチル=2：1) で精製して、93-6 (240mg、収率96.92%) を得た。MS: $m/z = 298$ ($M+1$)。 30

【0647】

段階6：93-7

MeCN (15mL) 中の93-6 (240mg、807.08 μ mol) および炭酸カリウム (348.05mg、2.52mmol) の混合物に、中間体A (225.41mg、840.71 μ mol) を加えた。得られた混合物を80℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (50mL) に加え、酢酸エチル (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィカラム (ジクロロメタン：メタノール=10：1) で精製して、93-7 (329mg、収率84.12%) を得た。MS: $m/z = 485$ ($M+1$)。 40

【0648】

段階7：化合物93&94

DCM (5mL) 中の93-7 (329mg、678.94 μ mol) の混合物に、HCl (3M/酢酸エチル、5mL) を加えた。25℃で1時間攪拌した後、過剰の溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (HCO₂H) およびSFC (カラム：Daicel chiralpak AD Prep C18 10 μ m 25×250mm；A：Supercritical CO₂、B：EtOH；GT：12分；流速：70g/分) ならびに分取HPLC (カラム：Sunfire Prep C18 10 μ m 19×250mm；A：0.05% HCl水、B：アセトニトリル；勾配：15～35%B；GT：18分；流速：20mL/分) で精製して、鏡像異性体1 (化合物93または94) (50mg、収率17.50%、HCl塩) および鏡像異性体2 (化合物94または93) (50mg、収率17.50%、HCl塩) を得た。 50

鏡像異性体 1: ^1H NMR (400 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ 8.30 (s, 3H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 48.7, 41.7$ Hz, 3H), 4.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.27-3.12 (m, 4H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 16.8, 9.0$ Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). MS: $m/z = 385.2$ (M+1).

鏡像異性体 2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 3H), 7.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 59.8, 29.5$ Hz, 3H), 4.77 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.26-3.11 (m, 4H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.09 (dt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). MS: $m/z = 385.2$ (M+1).

10

【 0 6 4 9 】

以下の表13の式 (I') または (I) の化合物を化合物93 & 94の実施例64に従って作製した。

【 0 6 5 0 】

(表 1 3)

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
104 または 105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.46-7.23 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 3.21-3.06 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.2 (M+1).
105 または 104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.45-7.22 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 3.21-3.06 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.2 (M+1).
112 または 113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.94-7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.23 (m, 3H), 4.78 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.03-3.87 (m, 5H), 3.61-3.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.35-3.31 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.13-1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.2 (M+1).
113 または 112	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 7.94-7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.23 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.60-3.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.34-3.02 (m, 7H), 2.45 (s, 1H), 1.14-1.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.2 (M+1).
109 または 110	中間体 K が使用された。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 3H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.4 Hz, 2H), 7.47-7.19 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 Hz, 2H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 439.3 (M+1).
110 または 109	中間体 K が使用された。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 3H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.47-7.21 (m, 3H), 4.77 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 3.14-2.94 (m, 4H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 439.3 (M+1).

10

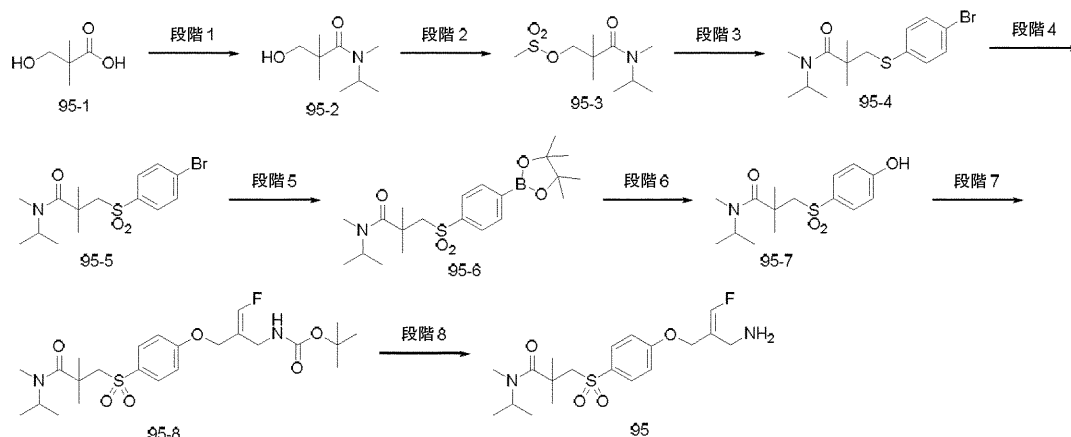
20

30

40

【 0 6 5 1 】

実施例 65 : 化合物 95 の合成



段階1：95-2

DCM (20mL) 中の95-1 (500mg、4.23mmol) およびN-メチルプロパン-2-アミン (928.67mg、12.70mmol、1.32mL) の混合物に、HATU (1.93g、5.08mmol) およびTEA (1.28g、12.70mmol、1.77mL) を30℃で加えた。反応溶液を30℃で1時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) を加え、反応混合物を水 (100mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、95-2 (500mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 173.2$ ($M+1$)。

【0652】

段階2：95-3

DCM (10mL) 中の95-2 (500mg、2.89mmol)、TEA (876.09mg、8.66mmol、1.21mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (502.72mg、2.89mmol) を0℃で加えた。反応溶液を0℃で2時間攪拌した。水 (5mL) を加え、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、95-3 (400mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 251.3$ ($M+1$)。

【0653】

段階3：95-4

MeCN (20mL) 中の95-3 (400mg、1.59mmol) および4-ブロモベンゼンチオール (361.08mg、1.91mmol) の混合物に、炭酸セシウム (1.56g、4.77mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で24時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=4：1、v/v) で精製して、95-4 (120mg、348.52 μ mol、収率21.90%) を得た。MS: $m/z = 344.3$ ($M+1$)。

【0654】

段階4：95-5

DCM (10mL) 中の95-4 (120mg、348.52 μ mol) およびm-CPBA (153.23mg、1.05mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (6g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、15～50体積%) で精製して、95-5 (100mg、265.74 μ mol、収率76.25%) を得た。MS: $m/z = 376.3$ ($M+1$)。

【0655】

段階5：95-6

ジオキサン (3mL) 中の95-5 (80mg、212.59 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (64.78mg、255.11 μ mol) の混合物に、酢酸カリウム (63.88mg、637.78 μ mol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (15.56mg、21.26 μ mol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%) で精製して、95-6 (60mg、141.72 μ mol、収率66.66%) を得た。

10

20

30

40

50

%)を得た。MS: $m/z = 423.3$ ($M+1$)。

【0656】

段階6: 95-7

THF (4mL) 中の95-6 (60mg、141.72 μmol) の混合物に、酢酸 (1mL) および過酸化水素 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を25°Cで30分間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (1g) を混合物に加えた。反応混合物をろ過し、濃縮して、95-7 (100mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 313.4$ ($M+1$)。

【0657】

段階7: 95-8

MeCN (10mL) 中の95-7 (100mg、319.07 μmol) および中間体A (94.79mg、353.51 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (345.55mg、1.06mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を86°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、95-8 (130mg、粗製) を得た。

【0658】

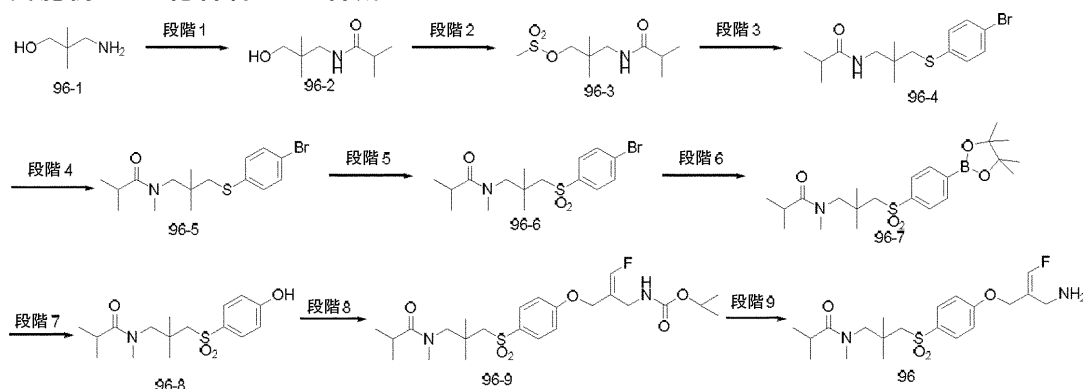
段階8: 化合物95

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の95-8 (120mg、239.70 μmol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~40%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物95 (20mg、44.79 μmol 、収率18.69%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 401.49$ ($M+1$)。

【0659】

実施例66: 化合物96の合成



段階1: 96-2

DCM (10mL) 中の96-1 (500mg、4.85mmol)、TEA (1.47g、14.54mmol、2.03mL) の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル (309.85mg、2.91mmol、303.78 μL) を0°Cで加えた。反応溶液を0°Cで1時間攪拌した。次いで、水 (20mL) を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、96-2 (600mg、3.46mmol、収率71.45%) を得た。MS: $m/z = 173.2$ ($M+1$)。

【0660】

段階2: 96-3

DCM (10mL) 中の96-2 (600mg、3.46mmol)、TEA (1.05g、10.39mmol、1.45mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (723.92mg、4.16mmol) を0°Cで加えた

。反応溶液を0℃で2時間攪拌した。水（5mL）を加え、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、96-3（670mg、粗製）を得た。MS: $m/z=334.4$ (M+1)。

【0661】

段階3：96-4

30mLのマイクロ波反応チューブに、アセトニトリル（20mL）中の96-3（0.6g、2.39mmol）、4-ブロモベンゼンチオール（496.49mg、2.63mmol）、炭酸セシウム（2.33g、7.16mmol）を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で100℃で30分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～100体積%）で精製して、96-4（300mg、871.31μmol、収率36.50%）を得た。MS: $m/z=344.3$ (M+1)。

10

【0662】

段階4：96-5

DMF（20mL）中の96-4（300mg、871.31μmol）およびNaH（66.77mg、1.67mmol、純度60%）の混合物に、ヨードメタン（247.34mg、1.74mmol、108.48μL）を0℃で加えた。反応溶液を20℃で2時間攪拌した。水（50mL）を加え、混合物を酢酸エチル（100mL）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、96-5（250mg、粗製）を得た。MS: $m/z=358.3$ (M+1)。

【0663】

段階5：96-6

DCM（10mL）中の96-5（200mg、558.14μmol）およびm-CPBA（308.42mg、1.67mmol、純度85%）の混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（4g）を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、15～50体積%）で精製して、96-6（180mg、461.14μmol、収率82.62%）を得た。MS: $m/z=390.3$ (M+1)。

20

【0664】

段階6：96-7

ジオキサン（10mL）中の96-6（180mg、461.14μmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（175.65mg、691.71μmol）の混合物に、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（33.74mg、46.11μmol）を窒素雰囲気下、30℃で加えた。反応溶液を100℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%）で精製して、96-7（120mg、274.35μmol、収率59.49%）を得た。MS: $m/z=437.4$ (M+1)。

30

【0665】

段階7：96-8

THF（4mL）および酢酸（1mL）中の96-7（120mg、274.35μmol）の混合物に、過酸化水素（1mL、純度30%）を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（0.5g）を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、96-8（0.7g、粗製）を得た。MS: $m/z=327.4$ (M+1)。

40

【0666】

段階8：96-9

MeCN（20mL）中の96-8（0.7g、2.14mmol）および中間体A（114.64mg、427.56μmol）の混合物に、炭酸セシウム（2.09g、6.41mmol）を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、96-9（200mg、粗製）を得た。

【0667】

段階9：化合物96

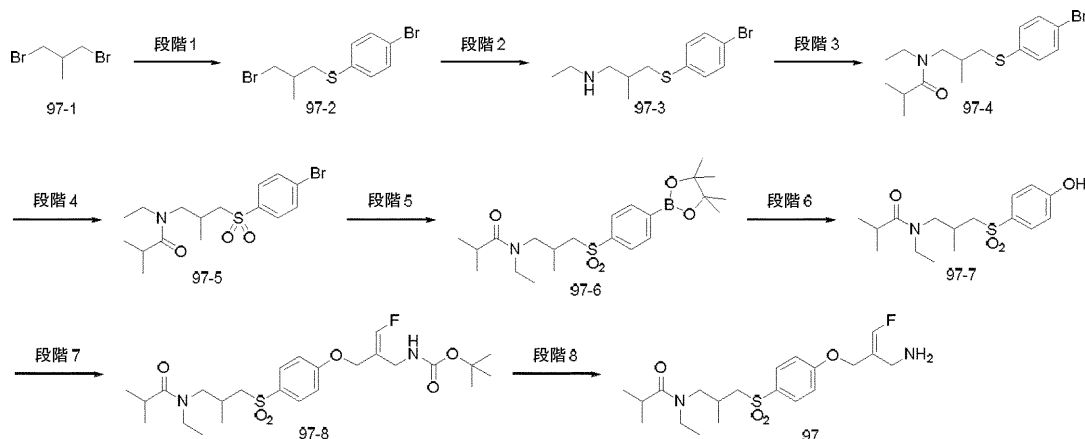
HCl/ジオキサン（4M、4mL）中の96-9（190.59mg、391.68μmol）の混合物を20

50

℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19 $\times$ 150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：10～40%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物96（20mg、48.25 μ mol、収率12.32%、HCO₂H塩）を得た。MS: m/z = 415.81 (M+1)。

【0668】

実施例67：化合物97の合成



段階1：97-2

MeCN（15mL）中の97-1（1.03g、4.76mmol）、ヨウ化カリウム（66mg、397.5 μ mol、21.15 μ L）、炭酸セシウム（2.58g、7.93mmol）の混合物に、MeCN（5mL）中の4-ブロモベンゼンチオール（750mg、3.97mmol）を加えた。添加後、混合物を25℃で1時間撹拌した。完了後、得られた混合物をろ過した。ろ液を濃縮して、97-2（1.20g、3.70mmol、収率93.35%）を得た。

【0669】

段階2：97-3

MeCN（10mL）中の97-2（1.20g、3.70mmol）、エタンアミン（906mg、11.11mmol、HCl塩）およびDIPEA（2.39g、18.51mmol、3.22mL）の混合物を120℃で1時間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）で精製して、97-3（770mg、2.67mmol、収率72.14%）を得た。MS: m/z = 288.1 (M+1)。

【0670】

段階3：97-4

DCM（20mL）中の97-3（770mg、2.67mmol）およびTEA（810.94mg、8.01mmol、1.12mL）の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル（1.42g、13.36mmol、1.40mL）を滴加した。添加後、溶液を25℃で1時間撹拌した。完了後、得られた溶液を水（20mL）で反応停止した。分離した有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1）で精製して、97-4（160mg、446.51 μ mol、収率16.71%）を得た。MS: m/z = 358.1 (M+1)。

【0671】

段階4：97-5

DCM（10mL）中の97-4（160mg、446.51 μ mol）の混合物に、m-CPBA（226.62mg、1.12mmol、純度85%）を加えた。添加後、溶液を25℃で1時間撹拌した。完了後、得られた溶液を亜硫酸ナトリウム水溶液で反応停止した。分離した有機層をNaHCO₃水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、97-5（170mg、435.52 μ mol、収率97.54%）を得た。MS: m/z = 390.1 (M+1)。

【0672】

段階5：97-6

10

20

30

40

50

ジオキサン (10mL) 中の97-5 (170mg、435.52 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (166mg、653.70 μmol)、Pd(dppf)Cl₂・ジクロロメタン (36mg、44.08 μmol) および酢酸カリウム (128mg、1.30mmol) の混合物を120℃で1時間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮して、97-6 (190mg、434.39 μmol 、収率99.74%) を得た。

【0673】

段階6：97-7

THF (2mL) 中の97-6 (190mg、434.39 μmol)、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) および酢酸 (0.5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を亜硫酸ナトリウムで反応停止し、ろ過し、濃縮して、97-7 (140mg、427.56 μmol 、収率98.43%) を得た。

【0674】

段階7：97-8

MeCN (20mL) 中の97-7 (140mg、427.56 μmol)、中間体A (140mg、522.15 μmol) および炭酸セシウム (700mg、2.15mmol) の混合物を95℃で2時間攪拌した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) で精製して、97-8 (140mg、272.03 μmol 、収率63.62%) を得た。MS: m/z = 515.3 (M+1)。

【0675】

段階8：化合物97

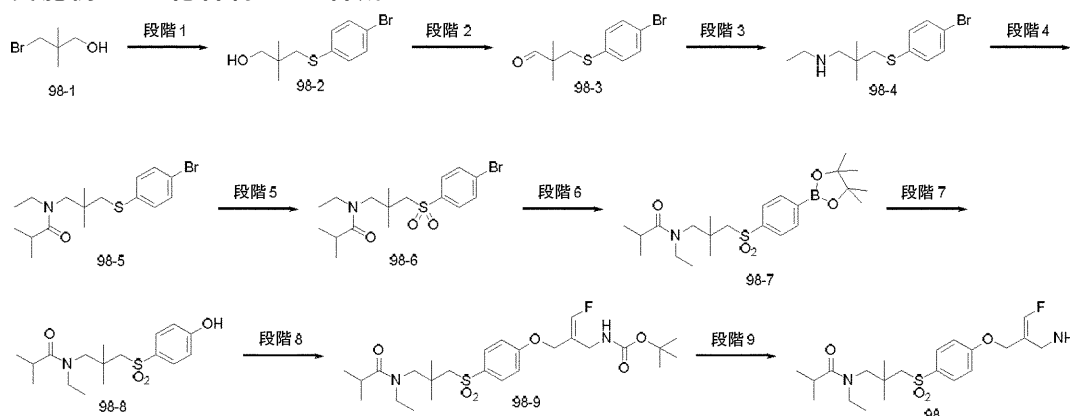
DCM (4mL) 中の97-8 (140mg、272.03 μmol) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2.96g、25.96mmol、2mL) を加えた。添加後、溶液を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μm 19 × 150mm; A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル; 勾配：5~30%B; GT：15分; 流速：15mL/分) で精製して、化合物97 (92mg、197.76 μmol 、収率72.70%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.51 (s,

0.3H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.72 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.31-2.96 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.13-0.99 (m, 10H). MS: m/z = 415.7 (M+1).

【0676】

実施例68：化合物98の合成



段階1：98-2

MeCN (20mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (4g、21.16mmol)、98-1 (4.59g

、27.50mmol)、炭酸セシウム(13.79g、42.31mmol)、ヨウ化カリウム(352.00mg、2.12mmol)の混合物を120℃で1時間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮して、98-2(5.8g、21.08mmol、収率99.62%)を得た。

【0677】

段階2: 98-3

DCM(20mL)中の98-2(1g、3.63mmol)の混合物に、デス・マーチンペルヨージナン(2.31g、5.45mmol)を0℃で加えた。添加後、混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた混合物をNa₂S₂O₃水溶液で反応停止した。分離した有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル、10~20%)で精製して、98-3(700mg、2.56mmol、収率70.52%)を得た。

【0678】

段階3: 98-4

メタノール(15mL)中の98-3(500mg、1.83mmol)およびエタンアミン(448mg、5.49mmol、HCl塩)の混合物に、酢酸(275mg、4.58mmol)およびNaBH₃CN(230mg、3.66mmol)を加えた。添加後、混合物を25℃で2時間攪拌した。完了後、得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製して、98-4(240mg、793.98μmol、収率43.38%)を得た。MS: m/z=302.1(M+1)。

【0679】

段階4: 98-5

DCM(20mL)中の98-4(240mg、793.98μmol)およびDIPEA(513mg、3.97mmol、691.37μL)の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル(423.00mg、3.97mmol、414.71μL)を0℃で加えた。添加後、溶液を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を水(20mL)および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル、5~10体積%)で精製して、98-5(200mg、537.11μmol、収率67.65%)を得た。MS: m/z=372.1(M+1)。

【0680】

段階5: 98-6

DCM(15mL)中の98-5(200mg、537.11μmol)の混合物に、m-CPBA(327mg、1.61mmol、純度85%)を加えた。添加後、溶液を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液および飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、98-6(210mg、519.34μmol、収率96.69%)を得た。MS: m/z=404.1(M+1)。

【0681】

段階6: 98-7

ジオキサン(10mL)中の98-6(210mg、519.34μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(198mg、779.72μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(38.00mg、51.93μmol)および酢酸カリウム(153mg、1.56mmol)の混合物を120℃で40分間マイクロ波処理した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、98-7(230mg、509.50μmol、収率98.11%)を得た。MS: m/z=452.3(M+1)。

【0682】

段階7: 98-8

THF(4mL)中の98-7(230mg、509.50μmol)、過酸化水素(1mL、純度30%)および酢酸(1mL)の混合物を25℃で1時間攪拌した。完了後、得られた溶液を亜硫酸ナトリウムで反応停止し、ろ過し、濃縮して、98-8(170mg、497.86μmol、収率97.72%)を得た。

%)を得た。MS: $m/z = 342.2$ ($M+1$)。

【0683】

段階8: 98-9

MeCN (20mL) 中の98-8 (170mg、497.86 μmol)、中間体A (160mg、596.74 μmol) および炭酸セシウム (811mg、2.49mmol) の混合物を95°Cで2時間撹拌した。完了後、得られた混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、20~50%) で精製して、98-9 (160mg、302.64 μmol 、収率60.79%)を得た。MS: $m/z = 529.3$ ($M+1$)。

【0684】

段階9: 化合物98

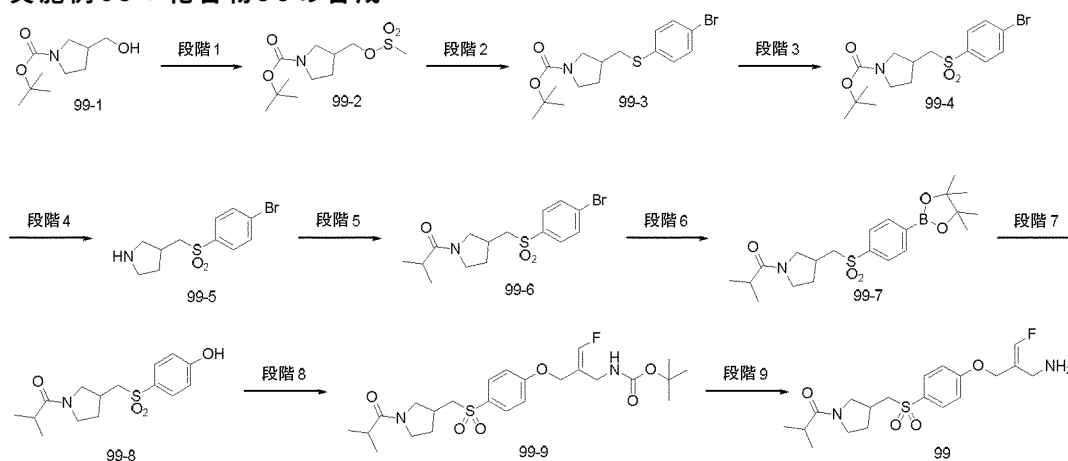
ジオキサン (3mL) 中の98-9 (160mg、302.64 μmol) の混合物に、ジオキサン/HCl (4M、2.5mL) を加えた。添加後、溶液を25°Cで2時間撹拌した。完了後、得られた混合物を濃縮し、分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物98 (74mg、155.93 μmol 、収率51.52%、 HCO_2H 塩)を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.86 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.15-1.04 (m, 9H), 1.03-0.95 (m, 6H) ppm.

MS: $m/z = 429.2$ ($M+1$).

【0685】

実施例69: 化合物99の合成



段階1: 99-2

DCM (20mL) 中の99-1 (1g、4.97mmol) およびTEA (1.51g、14.91mmol、2.08mL) の混合物に、塩化メチルスルホニル (683.00mg、5.96mmol) を0°Cで加えた。反応溶液を0°Cで2時間撹拌した。水 (5mL) を加え、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、99-2 (1.1g、3.94mmol、収率79.25%)を得た。MS: $m/z = 348.4$ ($M+1$)。

【0686】

段階2: 99-3

MeCN (20mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (744.51mg、3.94mmol) および99-2 (1g、3.58mmol) の混合物に、炭酸セシウム (3.50g、10.74mmol) を30°Cで加えた。反応溶液を80°Cで4時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~50体積%) で精製して、99-3 (1g、2.69mmol、収率75.03%)を得た。MS: $m/z = 372.3$ ($M+1$)。

【0687】

段階3：99-4

DCM (20mL) 中の99-3 (0.5g、1.34mmol) およびm-CPBA (681.60mg、3.36mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (1g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～25体積%) で精製して、99-4 (400mg、989.32μmol、収率73.67%) を得た。MS: $m/z=404.3$ (M+1)。

【0688】

段階4：99-5

HCl/ジオキサン (4M、5mL) 中の99-4 (400mg、989.32μmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、99-5 (337mg、989.25μmol、収率99.99%、HCl塩) を得た。MS: $m/z=340.6$ (M+1)。

【0689】

段階5：99-6

DCM (20mL) 中の99-5 (300mg、986.18μmol) およびTEA (299.38mg、2.96mmol、412.36μL) の混合物に、塩化2-メチルプロパノイル (157.62mg、1.48mmol、154.53μL) を0℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、水 (100mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、99-6 (300mg、801.51μmol、収率81.27%) を得た。MS: $m/z=374.2$ (M+1)。

【0690】

段階6：99-7

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (8mL) 中の99-6 (300mg、801.51μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (305.30mg、1.20mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (58.65mg、80.15μmol) および酢酸カリウム (235.99mg、2.40mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～100体積%) で精製して、99-7 (270mg、640.79μmol、収率79.95%) を得た。MS: $m/z=421.3$ (M+1)。

【0691】

段階7：99-8

THF (25mL) および酢酸 (0.5mL) 中の99-7 (270mg、640.79μmol) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.5g) を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、99-8 (0.7g、粗製) を得た。MS: $m/z=311.4$ (M+1)。

【0692】

段階8：99-9

MeCN (50mL) 中の99-8 (0.7g、2.25mmol) および中間体A (241.09mg、899.18μmol) の混合物に、炭酸セシウム (2.20g、6.74mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、99-9 (340mg、681.90μmol、収率30.33%) を得た。MS: $m/z=499.6$ (M+1)。

【0693】

段階9：化合物99

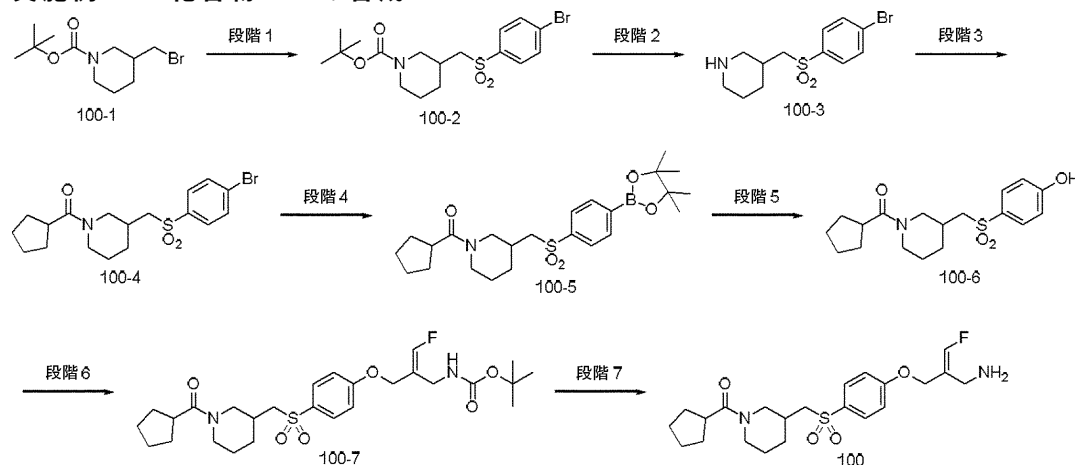
HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の99-9 (300mg、601.68μmol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5μm 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物99 (16.3mg、40.90μmol、収率6.80%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.86-

7.73 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.48-3.22 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm. MS: $m/z = 399.64$ ($M+1$).

【0694】

実施例70：化合物100の合成



段階1：100-2

DMF (10mL) 中の4-ブロモベンゼンスルフィン酸 (400mg、1.81mmol) および100-1 (503.34mg、1.81mmol) の混合物に、炭酸ナトリウム (383.55mg、3.62mmol) を25℃で加えた。反応溶液を100℃で16時間攪拌した。次いで、溶液を水 (30mL) で反応停止し、酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL) および食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、100-2 (900mg) を得た。

【0695】

段階2：100-3

DCM (10mL) 中の100-2 (900mg、2.15mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、1.08mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、100-3 (720mg) を得た。MS: $m/z = 319$ ($M+1$).

【0696】

段階3：100-4

DCM (10mL) 中のシクロペンタンカルボン酸 (138.09mg、1.21mmol、131.52 μ L)、HATU (627.29mg、1.65mmol) およびTEA (333.88mg、3.30mmol、459.89 μ L) の混合物に、100-3 (350mg、1.10mmol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で4時間攪拌した。次いで、溶液を水 (20mL) で反応停止し、DCM (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL) および食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~50体積%) で精製して、100-4 (140mg、337.87 μ mol、収率30.72%) を得た。MS: $m/z = 415$ ($M+1$).

【0697】

段階4：100-5

ジオキサン (5mL) 中の100-4 (100mg、241.34 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (73.54mg、289.61 μ mol) および酢酸カリウム (71.06mg、724.01 μ mol) の混合物に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複

合体 (19.71mg、24.13 μmol) を窒素雰囲気下、30℃で加えた。反応溶液をBiotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を水 (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (20mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、100-5 (150mg) を得た。

【0698】

段階5：100-6

THF (5mL) 中の100-5 (150mg、327.89 μmol) の混合物に、酢酸 (0.5mL) および過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。通いで、亜硫酸ナトリウム (0.5g) および水 (15mL) を混合物に加え、酢酸エチル (20mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL) および食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、100-6 (120mg) を得た。

10

【0699】

段階6：100-7

MeCN (5mL) 中の100-7 (120mg、341.43 μmol) および中間体A (91.55mg、341.43 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (333.74mg、1.02mmol) を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を水 (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (20mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL) および食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル=1：2) で精製して、100-7 (50mg、92.82 μmol 、収率27.19%) を得た。MS: m/z = 539 ($M+1$)。

20

【0700】

段階7：化合物100

DCM (5mL) 中の100-7 (50mg、92.82 μmol) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (740.0mg、6.49mmol、0.5mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μm 19 $\times$ 150mm；A：0.1% HCO_2H 水、B：アセトニトリル；勾配：5~35%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物100 (19mg、43.32 μmol 、収率46.67%、 HCO_2H 塩) を得た。

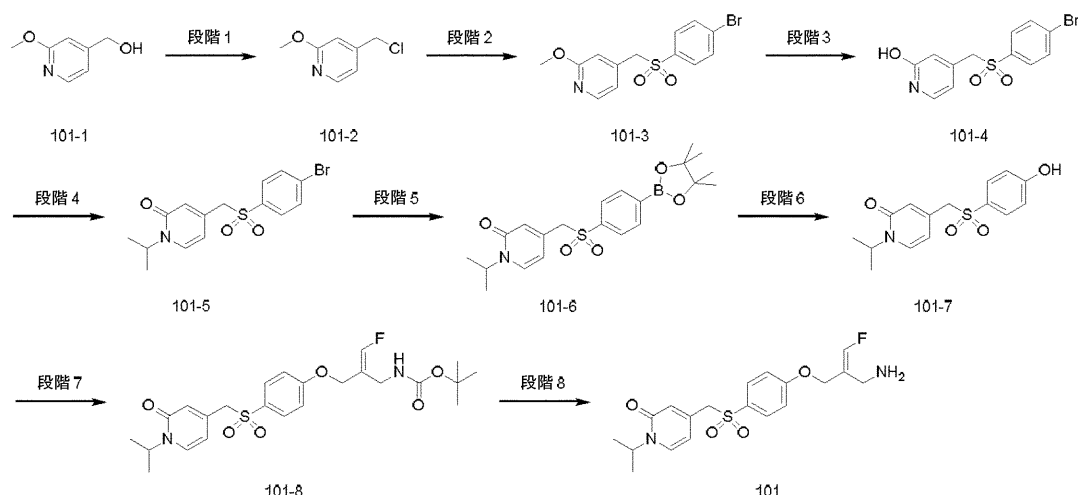
30

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.53 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.23 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 2H), 3.27-3.09 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.78-1.55 (m, 8H), 1.43-1.39 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 439.66 ($M+1$).

【0701】

実施例71：化合物101の合成

40



段階1：101-2

DCM (10mL) 中の101-1 (500mg、3.59mmol) の混合物に、 SOCl_2 (2.14g、17.97mmol) を0℃で加えた。反応溶液を60℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮して、102-2 (600mg、粗製、HCl塩) を得た。MS: $m/z = 194.06$ ($M+1$)。

【0702】

段階2：101-3

DMF (20mL) 中の(4-ブロモフェニル)スルフィニルオキシナトリウム (1g、4.11mmol) および101-2 (600.0mg、3.81mmol) の混合物を20℃で撹拌した。反応溶液を70℃で1時間撹拌した。次いで、酢酸エチル (100mL) を加え、有機相を H_2O (100mL×3) および食塩水 (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、101-3 (800mg、2.34mmol、収率56.82%) を得た。

【0703】

段階3：101-4

MeCN (10mL) 中の101-3 (780mg、2.28mmol) およびTMSI (2.28mmol、2mL) の混合物を80℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、101-4 (800mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 328.18$ ($M+1$)。

【0704】

段階4：101-5

MeCN (20mL) 中の101-4 (800mg、2.44mmol) および2-ヨードプロパン (1.24g、7.31mmol、731.27μL) の混合物に、炭酸セシウム (2.38g、7.31mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で4時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～20体積%) で精製して、101-5 (120mg、324.10μmol、収率13.30%) を得た。MS: $m/z = 370.26$ ($M+1$)。

【0705】

段階5：101-6

ジオキサン (5mL) 中の101-5 (110mg、297.09μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (75.44mg、297.09μmol) の混合物に、酢酸カリウム (87.47mg、891.26μmol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (260.86mg、356.51μmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%) で精製して、101-6 (80mg、191.70μmol、収率64.53%) を得た。MS: $m/z = 417.33$ ($M+1$)。

【0706】

段階6：101-7

酢酸 (0.5mL) およびTHF (2mL) 中の101-6 (80mg、191.70μmol) の混合物に

、過酸化水素（1mL、純度30％）を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（0.5g）を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、101-7（60mg、粗製）を得た。

【0707】

段階7：101-8

MeCN（10mL）中の101-7（60mg、195.21 μ mol）および中間体A（52.34mg、195.21 μ mol）の混合物に、炭酸セシウム（190.81mg、585.62 μ mol）を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、101-8（100mg、粗製）を得た。

【0708】

段階8：化合物101

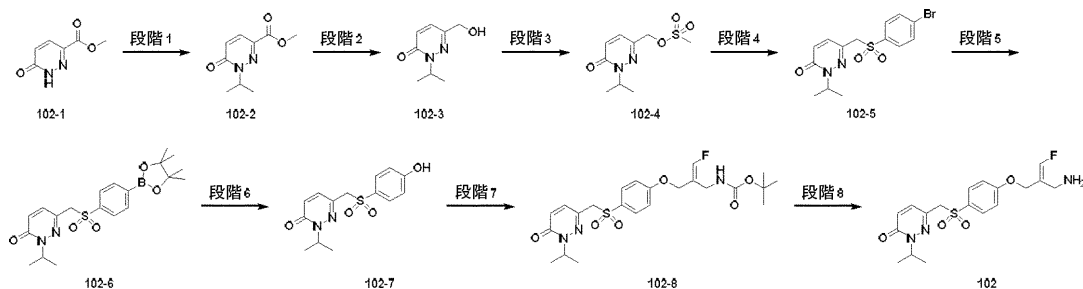
HCl/ジオキサン（4M、4.0mL）中の101-8（90mg、181.97 μ mol）の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19 $\times$ 150mm；A：0.1% HCO_2H 水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物101（20mg、45.40 μ mol、収率24.95%、 HCO_2H 塩）を得た。

^1H NMR (400 MHz,

メタノール- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 2H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 395.13 (M+1).

【0709】

実施例72：化合物102の合成



段階1：102-2

DMF（20mL）中の102-1（1.5g、9.73mmol）の混合物に、NaH（409.35mg、10.23mmol、純度60％）を0℃で加えた。反応溶液を60℃で0.5時間攪拌した。次いで、2-ヨードプロパン（1.87g、11.00mmol、1.10mL）を加えた。反応溶液を60℃でさらに4時間攪拌した。次いで、溶液を水（50mL）に加え、酢酸エチル（20mL $\times$ 3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～30％）で精製して、102-2（1.7g、8.66mmol、収率89.03％）を得た。MS: m/z = 197 (M+1)。

【0710】

段階2：102-3

THF（10mL）中の102-2（500mg、2.55mmol）の混合物に、 LiBH_4 （2M/THF、3.82mL）を0℃で加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をMeOH（20mL）により0℃で反応停止し、20℃で0.25時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～100％）で精製して、102-3（400mg、2.38mmol、収率93.32％）を得た。MS: m/z =

$z = 169$ ($M+1$)。

【0711】

段階3：102-4

DCM (20mL) 中の102-3 (400mg、2.38mmol)、TEA (721.95mg、7.13mmol) の混合物に塩化メタンスルホニル (299.67mg、2.62mmol) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~50%) で精製して、102-4 (600mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 247$ ($M+1$)。

【0712】

段階4：102-5

DMF (20mL) 中の102-4 (600mg、2.44mmol)、4-ブロモベンゼンスルフィン酸 (807.87mg、3.65mmol) の混合物に、炭酸カリウム (1.01g、7.31mmol) を25℃で加えた。反応溶液を90℃で18時間攪拌した。次いで、溶液を水 (20mL) で反応停止し、酢酸エチル (15mL×2) で抽出した。合わせた有機層を水 (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、102-5 (860mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 372$ ($M+1$)。

【0713】

段階5：102-6

ジオキサン (10mL) 中の102-5 (220mg、592.59 μ mol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (180.58mg、711.11 μ mol) および酢酸カリウム (174.48mg、1.78mmol) の混合物に、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (43.36mg、59.26 μ mol) を25℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて、102-6 (310mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 419$ ($M+1$)。

【0714】

段階6：102-7

THF (20mL) 中の102-6 (310mg、741.07 μ mol)、酢酸 (0.5mL) の混合物に、過酸化水素 (0.3mL、純度30%) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液に亜硫酸ナトリウム (0.3g) を加え、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、102-7 (250mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 309$ ($M+1$)。

【0715】

段階7：102-8

MeCN (30mL) 中の102-7 (250mg、810.76 μ mol)、中間体A (200mg、745.93 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (792.48mg、2.43mmol) を25℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、102-8 (310mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 496$ ($M+1$)。

【0716】

段階8：化合物102

DCM (15mL) 中の102-8 (310mg、625.55 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO₂H水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物102 (110mg、249.17 μ mol、収率39.83%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.51 (s, 1H),

7.74-7.64 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 81.0$ Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.10 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 3.7, 1.0$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 396.1$ ($M+1$).

10

20

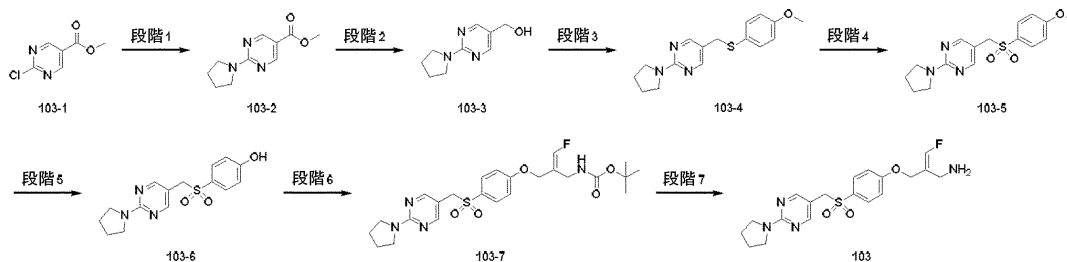
30

40

50

【0717】

実施例73：化合物103の合成



段階1：103-2

THF (20mL) 中の103-1 (1.0g、5.79mmol)、TEA (1.76g、17.38mmol) の混合物にピロリジン (824.26mg、11.59mmol、962.92 μ L) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～50体積%) で精製して、103-2 (1.1g、5.31mmol、収率91.60%) を得た。MS: $m/z=208.1$ (M+1)。

【0718】

段階2：103-3

THF (15mL) 中の103-2 (700mg、3.38mmol) の混合物に、LiBH₄ (2M/THF、6.76mL) を0℃で加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をメタノール (20mL) により0℃で反応停止し、20℃で0.25時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン、0～10%) で精製して、103-3 (410mg、2.29mmol、収率67.73%) を得た。MS: $m/z=180.1$ (M+1)。

【0719】

段階3：103-4

MeCN (20mL) 中の103-3 (410mg、2.29mmol) および1-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)ジスルファニル]ベンゼン (764.25mg、2.75mmol) の混合物に、トリブチルホスファン (647.99mg、3.20mmol、790.23 μ L) を25℃で加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0～50%) で精製して、103-4 (510mg、1.69mmol、収率73.96%) を得た。MS: $m/z=302.1$ (M+1)。

【0720】

段階4：103-5

DCM (20mL) 中の103-4 (510mg、1.69mmol) の混合物に、m-CPBA (1.03g、5.08mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、103-5 (500mg、粗製) を得た。MS: $m/z=334.1$ (M+1)。

【0721】

段階5：103-6

DCM (25mL) 中の103-5 (500mg、1.50mmol) の溶液に、三臭化ホウ素 (1.13g、4.50mmol) を0℃で加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をメタノール (20mL) により0℃で反応停止し、20℃で0.25時間攪拌した。溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、103-6 (310mg、粗製) を得た。MS: $m/z=320.1$ (M+1)。

【0722】

段階6：103-7

MeCN (30mL) 中の103-6 (310mg、774.44 μ mol)、中間体A (160mg、596.74 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (756.98mg、2.32mmol) を20℃で加えた。反応

10

20

30

40

50

溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～100%）で精製して、103-7（110mg、217.14 μ mol、収率28.04%）を得た。MS: $m/z = 507.2$ ($M+1$)。

【0723】

段階7：化合物103

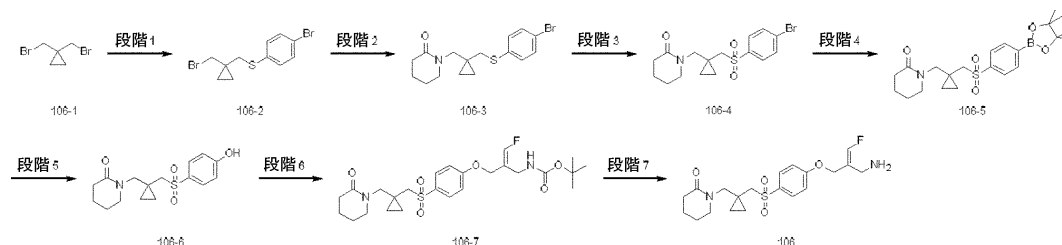
DCM（20mL）中の103-7（110mg、217.14 μ mol）の溶液に、HCl/ジオキサン（4M、2mL）を25℃で加え、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO_2H 水、B：アセトニトリル；勾配：5～50%B；GT：25分；流速：15mL/分）で精製して、化合物103（25mg、55.25 μ mol、収率25.44%、 HCO_2H 塩）を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.64-7.60

(m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 81.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H) ppm. MS: $m/z = 407.1$ ($M+1$).

【0724】

実施例74：化合物106の合成



段階1：106-2

MeCN（60mL）中の106-1（2.41g、10.58mmol）、4-ブロモチオフェノール（1g、5.29mmol）の混合物に、炭酸セシウム（3.45g、10.58mmol）を0℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、1～10体積%）で精製して、106-2（1g、2.98mmol、収率56.26%）を得た。MS: $m/z = 336.0$ ($M+1$)。

【0725】

段階2：106-3

DMSO（10mL）中のピペリジン-2-オン（294.96mg、2.98mmol）およびカリウム2-メチルプロパン-2-オレート（667.76mg、5.95mmol）の混合物を50℃で1時間攪拌した。106-2（500mg、1.49mmol）を50℃で加え、50℃で3時間攪拌した。水（100mL）を加え、混合物を酢酸エチル（100mL）で抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、106-3（200mg、564.49 μ mol、収率37.94%）を得た。MS: $m/z = 354.3$ ($M+1$)。

【0726】

段階3：106-4

DCM（20mL）中の106-3（200mg、564.49 μ mol）およびm-CPBA（343.80mg、1.69mmol、純度85%）の混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（0.3g）を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%）で精製して、106-4（150mg、388.30 μ mol、収率68.79%）を得た。MS: $m/z = 386.3$ ($M+1$)。

【0727】

段階4：106-5

ジオキサン (20mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (118.32mg、465.96 μ mol)、106-4 (120mg、310.64 μ mol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (22.73mg、31.06 μ mol) の混合物に、酢酸カリウム (91.46mg、931.91 μ mol) を窒素雰囲気下、20°Cで加えた。反応溶液を100°Cで4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~50%) で精製して、106-5 (90mg、207.68 μ mol、収率6.85%) を得た。MS: m/z = 433.3 (M+1)。

10

【0728】

段階5：106-6

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の106-5 (90mg、207.68 μ mol) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を20°Cで1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、106-6 (0.5g、粗製) を得た。MS: m/z = 323.4 (M+1)。

【0729】

段階6：106-7

MeCN (50mL) 中の106-6 (0.5g、1.55mmol) および中間体A (124.36mg、463.81 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (1.51g、4.64mmol) を20°Cで加えた。反応溶液を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~20%) で精製して、106-7 (160mg、313.35 μ mol、収率20.27%) を得た。

20

【0730】

段階7：化合物106

HCl/ジオキサン (4M、3.0mL) 中の106-7 (160mg、313.35 μ mol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5~30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物106 (5mg、12.18 μ mol、収率1.55%、HCO₂H塩) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, メタノール-

*d*₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.82 (s, 4H), 0.73-0.57 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 411.68 (M+1).

【0731】

以下の表14の式 (I') または (I) の化合物を化合物106の実施例74に従って作製した。

【0732】

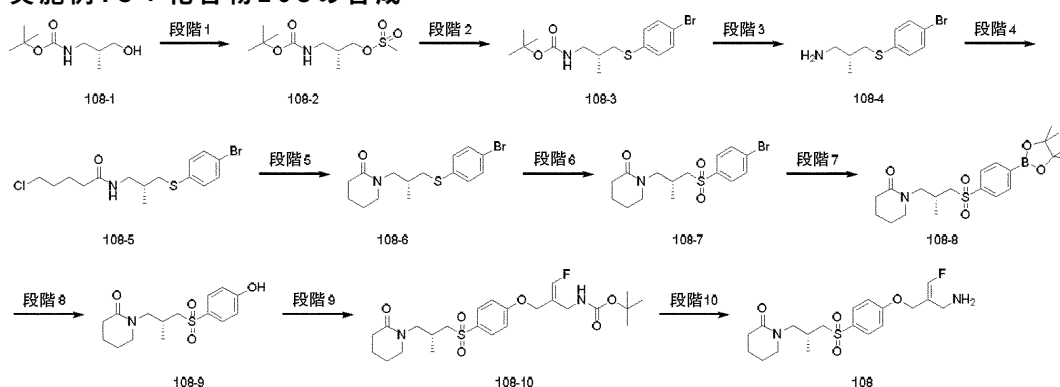
(表14)

40

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
107	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.85 (m, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.61 (M+1).
111	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 413.68 (M+1).
114	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.66 (M+1).
116	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.11 (s, 2H), 0.55 (s, 2H), 0.35 (s, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.64 (M+1).

【 0 7 3 3 】

実施例 75：化合物 108 の合成



段階 1：108-2

DCM (30mL) 中の 108-1 (1g、5.71mmol) および塩化メチルスルホニル (784.49 mg、6.85mmol) の混合物に、TEA (577.49mg、5.71mmol、795.44 μL) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。DCM (50mL) および水 (100mL) を加え、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、108-2 (1.4g、5.53mmol、収率 96.84%) を得た。

【 0 7 3 4 】

段階 2：108-3

DMF (20mL) 中の 4-ブロモベンゼンチオール (500mg、2.64mmol)、NaH (101.

33mg、2.64mmol、純度60%)の混合物に、108-2 (401.93mg、1.59mmol)を0℃で加えた。反応溶液を30℃で4時間攪拌した。混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL) および酢酸エチル (100mL) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL×3) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~80%) で精製して、108-3 (300mg、866.35 μmol、収率65.52%) を得た。MS: $m/z=346.2$ ($M+1$)。

【0735】

段階3: 108-4

HCl/ジオキサン (4M、5.0mL) 中の108-3 (300mg、866.35 μmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、108-4 (251mg、粗製、HCl塩) を得た。MS: $m/z=282.6$ ($M+1$)。

【0736】

段階4: 108-5

DCM (20mL) 中の塩化5-クロロペンタノイル (157.97mg、1.02mmol、131.64 μL) およびTEA (257.78mg、2.55mmol、355.07 μL) の混合物に、108-4 (240mg、849.17 μmol、HCl塩) を0℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (80mL) に溶解し、水 (100mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、108-5 (300mg、粗製) を得た。MS: $m/z=364.7$ ($M+1$)。

【0737】

段階5: 108-6

DMSO (10mL) 中の108-5 (300mg、822.53 μmol) およびカリウム2-メチルプロパン-2-オラート (369.19mg、3.29mmol) の混合物を50℃で2時間攪拌した。水 (100mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、108-6 (150mg、456.94 μmol、収率55.55%) を得た。MS: $m/z=328.2$ ($M+1$)。

【0738】

段階6: 108-7

DCM (20mL) 中の108-6 (150mg、456.94 μmol) およびm-CPBA (278.30mg、1.37mmol、純度85%) の混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~50体積%) で精製して、108-7 (120mg、333.09 μmol、収率72.89%) を得た。MS: $m/z=360.2$ ($M+1$)。

【0739】

段階7: 108-8

ジオキサン (20mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (126.88mg、499.63 μmol)、108-7 (120mg、333.09 μmol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (24.37mg、33.31 μmol) の混合物に、酢酸カリウム (98.07mg、999.26 μmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10~50%) で精製して、108-8 (110mg、270.05 μmol、収率81.08%) を得た。MS: $m/z=407.3$ ($M+1$)。

【0740】

段階8: 108-9

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の108-8 (110mg、270.05 μmol) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.3g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、108-9 (400mg、粗製) を得た。MS: $m/z=297.3$ ($M+1$)。

【0741】

段階9：108-10

MeCN (50mL) 中の108-9 (0.4g、1.35mmol) および中間体A (108.20mg、403.54 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (1.31g、4.04mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～20%) で精製して、108-10 (90mg、185.73 μ mol、収率13.81%) を得た。

【0742】

段階10：化合物108

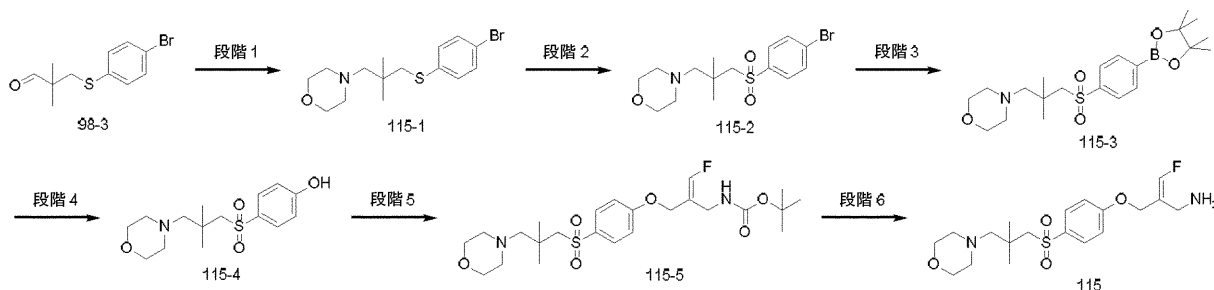
HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の108-10 (90mg、185.73 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物108 (5mg、13.01 μ mol、収率7.0%、HCO₂H塩) を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄)

δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H) ppm. MS: *m/z* = 385.65 (M+1).

【0743】

実施例76：化合物115の合成



段階1：115-1

DCM (20mL) 中の98-3 (600mg、2.20mmol)、モルホリン (382.68mg、4.39mmol、384.22 μ L) の混合物に、NaBH(OAc)₃ (1.40g、6.59mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%) で精製して、115-1 (600mg、1.74mmol、収率79.34%) を得た。MS: *m/z* = 344.3 (M+1)。

【0744】

段階2：115-2

DCM (50mL) 中の115-1 (600mg、1.74mmol) および*m*-CPBA (1.06g、5.23mmol、純度85%) の混合物を25℃で0.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (14g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、3～25体積%) で精製して、115-2 (540mg、1.43mmol、収率82.35%) を得た。MS: *m/z* = 376.3 (M+1)。

【0745】

段階3：115-3

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (15mL) 中の115-2 (540mg、1.43mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-

イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (506.11mg、1.99mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (97.22mg、132.87 μ mol) および酢酸カリウム (391.20mg、3.99mmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をバージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、115-3 (580mg、粗製) を得た。MS: m/z = 423.3 ($M+1$)。

【0746】

段階4: 115-4

THF (25mL) および酢酸 (0.5mL) 中の115-3 (500mg、1.18mmol) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。亜硫酸ナトリウム (0.6g) を混合物に加え、30分間撹拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、115-4 (1.1g、粗製) を得た。MS: m/z = 313.4 ($M+1$)。

【0747】

段階5: 115-5

MeCN (50mL) 中の115-4 (1g、3.19mmol) および中間体A (342.20mg、1.28mmol) の混合物に、炭酸セシウム (3.12g、9.57mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、115-5 (400mg、粗製) を得た。

【0748】

段階6: 化合物115

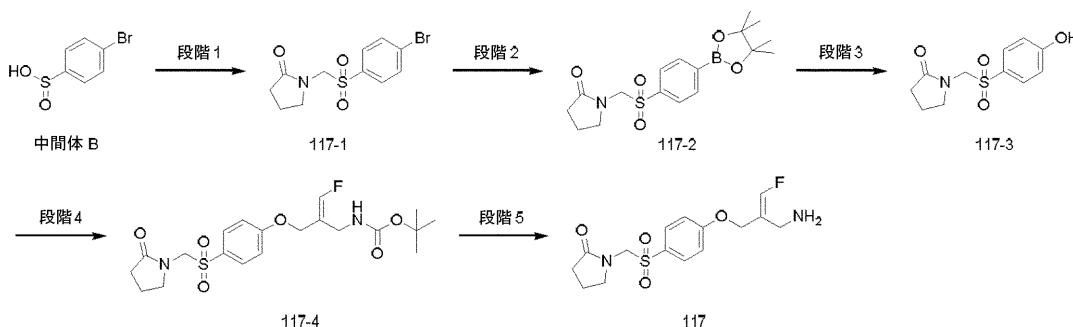
HCl/ジオキサン (4M、4mL) 中の115-5 (400mg、799.01 μ mol) の混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配5~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物115 (26.3mg、58.90 μ mol、収率7.37%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz,

メタノール- d_4) δ 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.38 (s, 2H), 1.10 (s, 6H) ppm. MS: m/z = 401.63 ($M+1$).

【0749】

実施例77: 化合物117の合成



段階1: 117-1

HCO_2H (4mL) および水 (1mL) 中の中間体B (300mg、1.36mmol)、ピロリジン-2-オン (577.44mg、6.79mmol) およびポリホルムアルデヒド (407.46mg、13.57mmol) の混合物を100℃まで加熱し、1時間撹拌した。室温まで冷却した後、白色固体をろ取し、水 (40mL) で洗浄して、117-1 (200mg、628.56 μ mol、収率46.32%) を得

た。MS: $m/z = 318.1$ ($M+1$)。

【0750】

段階2: 117-2

ジオキサン (10mL) 中の117-1 (200mg、628.56 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (191.54mg、754.27 μmol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (45.99mg、62.86 μmol) の混合物に、酢酸カリウム (185.07mg、1.89 mmol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を酢酸エチル (60mL) に溶解し、水 (100mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、117-2 (200mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 365.2$ ($M+1$)。

10

【0751】

段階3: 117-3

THF (4mL) および酢酸 (1mL) 中の117-2 (200mg、547.57 μmol) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、117-3 (180mg、粗製) を得た。MS: $m/z = 255.2$ ($M+1$)。

【0752】

段階4: 117-4

MeCN (10mL) 中の117-3 (180mg、705.08 μmol) および中間体A (150mg、559.45 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (689.19mg、2.12 mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、117-4 (80mg、180.79 μmol 、収率25.64%) を得た。MS: $m/z = 442.5$ ($M+1$)。

20

【0753】

段階5: 化合物117

HCl/ジオキサン (4M、4.00mL) 中の117-4 (80mg、180.79 μmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 2~30%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物117 (15mg、38.62 μmol 、収率21.36%、 HCO_2H 塩) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz,

メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H) ppm. MS: $m/z = 343.0$ ($M+1$, ESI+).

【0754】

以下の表15の式 (I') または (I) の化合物を化合物117の実施例77に従って作製した。

【0755】

(表15)

40

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
118	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 390.71 (M+1).
119	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.4 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.3 (M+1).
120	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 1.49 (q, <i>J</i> = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 417.2 (M+1).
122	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 358.8 (M+1).
123	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 4H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 2.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
124	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.92 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.57 (M+1).

10

20

30

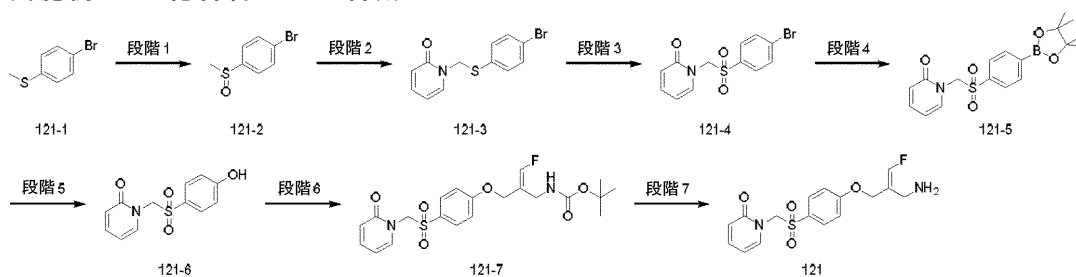
40

50

化合物 番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
125	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.78-4.67 (m, 4H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
126	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.15 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
127	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68-1.49 (m, 8H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 397.6 (M+1).
128	MS: <i>m/z</i> = 415.5 (M+1).
129	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 81.1 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 4H). MS: <i>m/z</i> = 357.00 (M+1).
130	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.28 (s, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.0 Hz, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 359.2 (M+1).
131	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.80 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 377.5 (M+1).
132	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 1.29 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.5 (M+1).

【 0 7 5 6 】

実施例 78：化合物 121 の合成



10

20

30

40

50

段階1: 121-2

DCM (50mL) 中の121-1 (2g、9.85mmol) の混合物に、m-CPBA (2.10g、10.34 mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~60%) で精製して121-2 (2.0g、9.13mmol、収率92.70%) を得た。MS: m/z=220 (M+1)。

【0757】

段階2: 121-3

DCM (20mL) 中の121-2 (1.0g、4.56mmol)、2-フルオロピリジン (1.06g、10.95mmol) の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.55g、5.48mmol、919.80 μL) を-50℃で滴加した。反応溶液を20℃で18時間攪拌した。次いで、溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (5mL) で反応停止し、約10分間激しく攪拌し、水 (10mL) で希釈し、DCM (15mL) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~40%) で精製して、121-3 (980mg、3.31mmol、収率72.49%) を得た。MS: m/z=297 (M+1)。

【0758】

段階3: 121-4

DCM (25mL) 中の121-3 (350mg、1.18mmol) の混合物に、m-CPBA (839.70mg、4.14mmol、純度85%) を20℃で加えた。混合物を20℃で4時間攪拌した。次いで、溶液を飽和硫酸ナトリウム水溶液 (10mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL×2) および食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、121-4 (370mg、粗製) を得た。MS: m/z=328 (M+1)。

【0759】

段階4: 121-5

ジオキサン (10mL) 中の121-4 (370mg、1.13mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (343.55mg、1.35mmol) および酢酸カリウム (331.94mg、3.38mmol) の混合物に、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (82.49mg、112.74 μmol) を20℃で加えた。反応溶液をマイクロ波下、120℃で0.667時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留材料をDCM (15mL) に溶解し、水 (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄し、有機相を次いでロータリーエバポレーターで濃縮して、121-5 (440mg、粗製) を得た。MS: m/z=376 (M+1)。

【0760】

段階5: 121-6

THF (10mL) 中の121-5 (440mg、1.17mmol)、酢酸 (0.3mL) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、121-6 (350mg、粗製) を得た。MS: m/z=264 (M-1)。

【0761】

段階6: 121-7

MeCN (30mL) 中の121-6 (350mg、1.32mmol)、中間体A (100mg、372.96 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (364.56mg、1.12mmol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、121-7 (180mg、粗製) を得た。MS: m/z=453 (M+1)。

【0762】

段階7: 化合物121

DCM (20mL) 中の121-7 (180mg、397.79 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、3mL) を20℃で加え、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロー

10

20

30

40

50

タリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物121（38mg、95.38 μ mol、収率23.98%、HCO₂H塩）を得た。

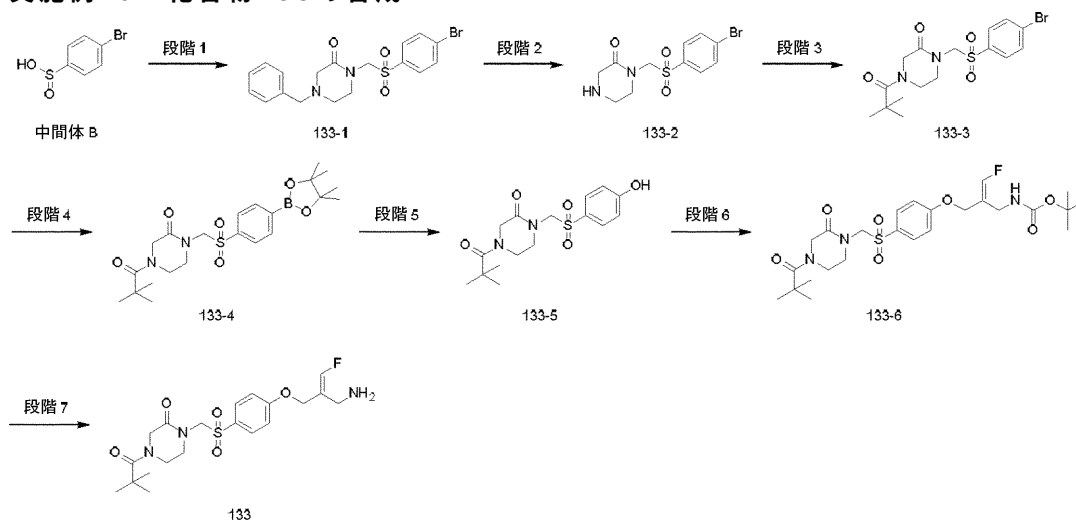
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.70-7.62

(m, 3H), 7.47 (td, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 81.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H) ppm. MS: *m/z* = 352.78 (M+1).

10

【0763】

実施例79：化合物133の合成



20

段階1：133-1

HCO₂H (20mL) 中の4-ベンジルピペラジン-2-オン（6.45g、33.93mmol）、中間体A（5g、22.62mmol）およびポリホルムアルデヒド（2.04g、67.85mmol）の混合物を100℃まで加熱し、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、10～50%）で精製して、133-1（5g、11.81mmol、収率52.22%）を得た。MS: *m/z* = 423.3 (M+1)。

30

【0764】

段階2：133-2

DCM (20mL) 中の133-1（5g、11.81mmol）の混合物に、カルボノクロリド酸1-クロロエチル（3.38g、23.62mmol、2.58mL）を0℃で加えた。反応溶液を90℃で8時間攪拌した。次いで、MeOH（50mL）を加え、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル＝4：1、v/v）で精製して、133-2（1g、3.0mmol、収率25.41%）を得た。MS: *m/z* = 333.2 (M+1)。

40

【0765】

段階3：133-3

DCM (10mL) 中の133-2（100mg、300.12 μ mol）、塩化2,2-ジメチルプロパノイル（72.37mg、600.24 μ mol）の混合物に、TEA（91.11mg、900.36 μ mol、125.49 μ L）を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル＝4：1、v/v）で精製して、133-3（100mg、239.63 μ mol、収率79.84%）を得た。MS: *m/z* = 317.3 (M+1)。

【0766】

50

段階4：133-4

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサソ（5mL）中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（91.28mg、359.44 μ mol）、133-3（100mg、239.63 μ mol）、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（17.53mg、23.96 μ mol）および酢酸カリウム（70.55mg、718.88 μ mol）を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル、0～100%）で精製して、133-4（80mg、172.27 μ mol、収率71.89%）を得た。MS: m/z = 464.3 (M+1)。

【0767】

段階5：133-5

THF（1mL）および酢酸（0.25mL）中の133-4（80mg、172.27 μ mol）の混合物に、過酸化水素（0.5mL、純度30%）を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム（0.6g）を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、133-5（0.5g、粗製）を得た。MS: m/z = 354.4 (M+1)。

【0768】

段階6：133-6

MeCN（50mL）中の133-6（0.5g、1.41mmol）および中間体A（151.30mg、564.30 μ mol）の混合物に、炭酸セシウム（1.38g、4.23mmol）を20℃で加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、133-6（75mg、粗製）を得た。MS: m/z = 541.6 (M+1)。

【0769】

段階7：化合物133

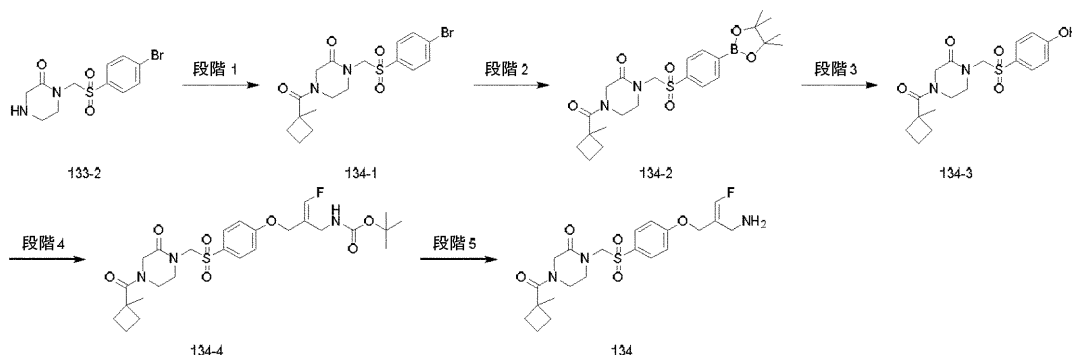
HCl/ジオキサソ（4M、3mL）中の133-6（75mg、138.47 μ mol）の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分）で精製して、化合物133（6mg、12.31 μ mol、収率8.89%、HCO₂H塩）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-

d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.29 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 541.6 (M+1).

【0770】

実施例80：化合物134の合成



段階1：134-1

DCM (10mL) 中の133-2 (120mg、360.14 μmol)、1-メチルシクロブタンカルボン酸 (49.33mg、432.17 μmol) およびTEA (109.33mg、1.08mmol、150.59 μL) の混合物に、HATU (205.41mg、540.21 μmol) を0°Cで加えた。反応溶液を25°Cで2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、12~50体積%) で精製して、134-1 (100mg、232.92 μmol 、収率64.67%) を得た。MS: $m/z = 429.3$ ($M+1$)。

【0771】

段階2: 134-2

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (88.72mg、349.38 μmol)、134-1 (100mg、232.92 μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (17.04mg、23.29 μmol) および酢酸カリウム (68.58mg、698.77 μmol) を充填した。反応溶液中に窒素を通気することにより酸素をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120°Cで0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、0~100%) で精製して、134-2 (60mg、125.95 μmol 、収率54.07%) を得た。MS: $m/z = 476.3$ ($M+1$)。

【0772】

段階3: 134-3

THF (1mL) および酢酸 (0.25mL) 中の134-2 (60mg、125.95 μmol) の混合物に、過酸化水素 (0.5mL、純度30%) を加えた。混合物を25°Cで0.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.6g) を混合物に加え、30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、134-3 (0.5g、粗製) を得た。MS: $m/z = 366.4$ ($M+1$)。

【0773】

段階4: 134-4

MeCN (50mL) 中の134-3 (0.5g、1.36mmol) および中間体A (146.34mg、545.81 μmol) の混合物に、炭酸セシウム (1.33g、4.09mmol) を20°Cで加えた。反応混合物を80°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、134-4 (90mg、粗製) を得た。

【0774】

段階5: 化合物134

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の134-4 (90mg、162.56 μmol) の混合物を20°Cで1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19×150mm; A: 0.1% HCO_2H 水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~35%B; GT: 15分; 流速: 15mL/分) で精製して、化合物134 (9mg、18.02 μmol 、収率11.08%、 HCO_2H 塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール-

d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.43 (s, 3H) ppm. MS: $m/z = 454.6$ ($M+1$).

【0775】

実施例81: 化合物135の合成

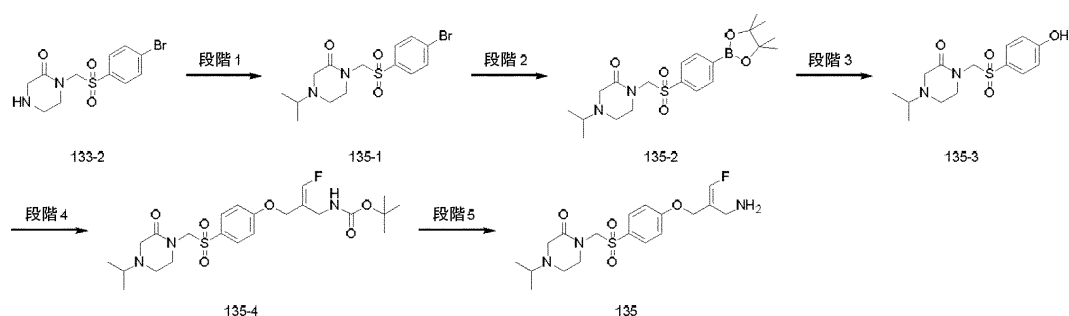
10

20

30

40

50



段階1：135-1

MeCN (10mL) 中の2-ヨードプロパン (459.16mg、2.70mmol、270.09 μ L)、133-2 (300mg、900.36 μ mol) の混合物に、TEA (273.32mg、2.70mmol、376.48 μ L) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で6時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、20～50体積%) で精製して、135-1 (100mg、266.47 μ mol、収率29.60%) を得た。MS: $m/z=375.2$ (M+1)。

【0776】

段階2：135-2

ジオキサン (5mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (101.50mg、399.70 μ mol)、135-1 (100mg、266.47 μ mol) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (19.50mg、26.65 μ mol) の混合物に、酢酸カリウム (80.07mg、799.40 μ mol) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を100℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、10～50体積%) で精製して、135-2 (80mg、189.42 μ mol、収率71.09%) を得た。MS: $m/z=422.3$ (M+1)。

【0777】

段階3：135-3

THF (2mL) および酢酸 (0.5mL) 中の135-2 (80mg、189.42 μ mol) の混合物に、過酸化水素 (1mL、純度30%) を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (0.3g) を混合物に加え、0.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、135-3 (400mg、粗製) を得た。MS: $m/z=312.3$ (M+1)。

【0778】

段階4：135-4

MeCN (20mL) 中の135-3 (400mg、1.28mmol) および中間体A (137.33mg、512.19 μ mol) の混合物に、炭酸セシウム (834.41mg、2.56mmol) を20℃で加えた。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をろ過し、濃縮して、135-4 (60mg、120.10 μ mol、収率9.38%) を得た。MS: $m/z=499.5$ (M+1)。

【0779】

段階5：化合物135

HCl/ジオキサン (4M、3mL) 中の135-4 (60mg、120.10 μ mol) の混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.1% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～30%B；GT：15分；流速：15mL/分) で精製して、化合物135 (3mg、7.51 μ mol、収率6.25%、HCO₂H塩) を得た。

10

20

30

40

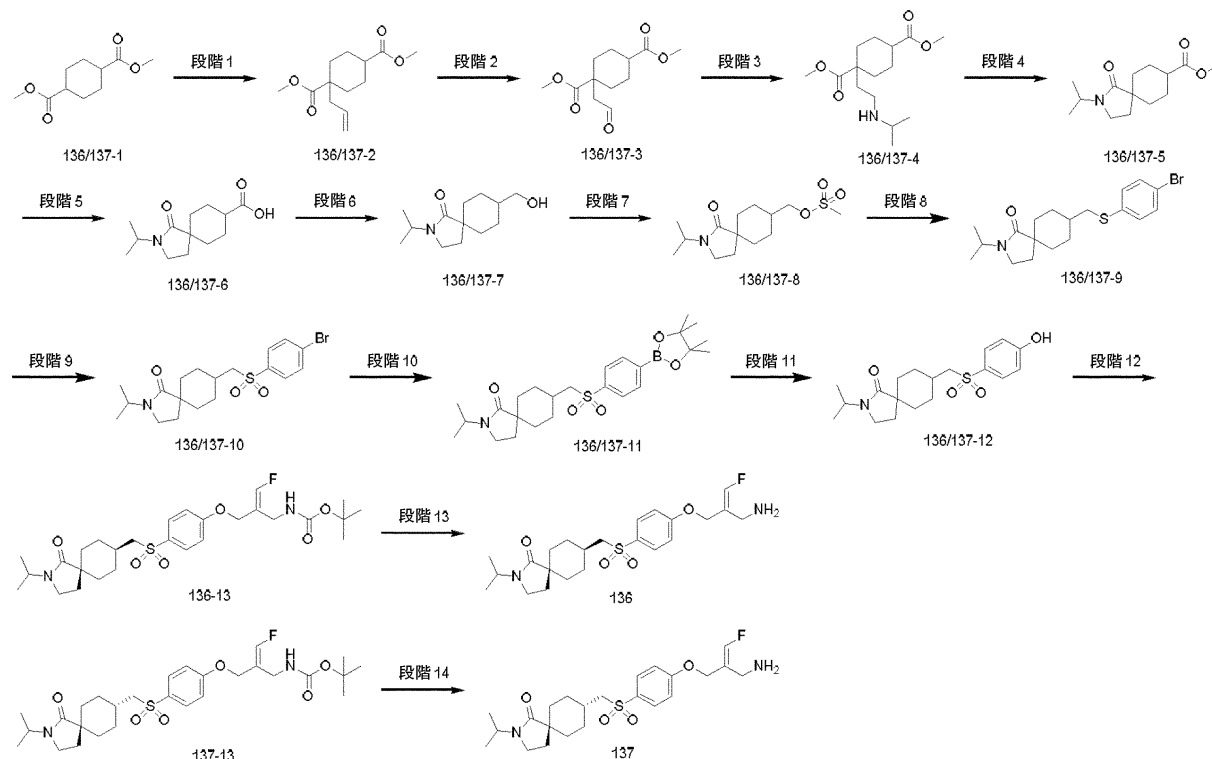
50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4)

δ 8.54 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.22-1.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 400.1$ ($M+1$).

【0780】

実施例82：化合物136 & 137の合成



段階1：136/137-2

THF (30mL) 中のN-イソプロピルプロパン-2-アミン (606.44mg、5.99mmol、844.62 μL) の混合物に、ブチルリチウム (2.5M、2.40mL) を N_2 雰囲気下、 -78°C で加えた。溶液を15分間攪拌し、 0°C まで加温し、さらに1時間攪拌し、次いで -78°C まで再冷却した。次いで、THF (2mL) 中の136/137-1 (1g、4.99mmol、900.90 μL) を加え、反応混合物を -78°C で1時間攪拌し、続いてHMPA (671.22mg、3.75mmol、651.67 μL) および3-ヨードプロパ-1-エン (1.01g、5.99mmol、547.12 μL) の混合物を追加した。反応溶液を -78°C で1時間攪拌した。次いで、ドライアイス浴を除去し、攪拌を続けて、反応混合物を室温 (約 25°C) まで1時間かけて昇温させた。反応混合物を氷水 (20mL) および酢酸エチル (30mL) 中に加えた。二層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、粗製136/137-2 (1.2g、4.99mmol、収率99.99%) を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 5.71-5.62 (m, 1H), 5.07-4.97

(m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H) ppm.

【0781】

段階2: 136/137-3

水 (15mL) および2-プロパノール (30mL) 中の136/137-2 (1.2g、4.99mmol) の混合物に、水 (15mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (2.67g、12.48mmol) の水溶液を加え、続いてオスミウム(VI)酸カリウム二水和物 (184.0mg、499.39 μ mol) を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水 (20mL) および酢酸エチル (30mL) 中に加えた。二層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、粗製136/137-3 (0.9g、3.71mmol、収率74.39%) を得た。MS: m/z = 243.1 (M+1)。

【0782】

10

段階3: 136/137-4

MeOH (30mL) 中の136/137-3 (0.9g、3.71mmol) の混合物に、プロパン-2-アミン (263.50mg、4.46mmol、381.34 μ L) を加えた。反応混合物を25℃で0.5時間攪拌し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (350.17mg、5.57mmol) を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水 (20mL) および酢酸エチル (30mL) 中に加えた。二層を分離し、水層を酢酸エチル (50mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル: 0~20体積%) で精製して、136/137-4 (1.2g、粗製) を得た。MS: m/z = 286.2 (M+1)。

【0783】

20

段階4: 136/137-5

メタノール (20mL) 中の136/137-4 (1.2g、4.20mmol) の混合物に、炭酸カリウム (1.16g、8.41mmol) を加えた。反応混合物を80℃まで加熱し、16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル: 0~30体積%) で精製して、136/137-5 (200mg、789.46 μ mol、収率18.77%) を得た。MS: m/z = 254.2 (M+1)。

【0784】

段階5: 136/137-6

水 (5mL) およびTHF (5mL) 中の136/137-5 (200mg、789.46 μ mol) の混合物に、水酸化リチウム一水和物 (165.63mg、3.95mmol) を加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物のpHを1M HClで約5に調節し、混合物を酢酸エチル (20mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20mL $\times$ 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、136/137-6 (180mg、752.16 μ mol、収率95.28%) を得た。MS: m/z = 240.2 (M+1)。

【0785】

30

段階6: 136/137-7

THF (5mL) 中の136/137-6 (180mg、752.16 μ mol) の混合物に、ボラン-テトラヒドロフラン複合体 (1M、1.13mL) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物にMeOH (20mL) を0~25℃で滴加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、136/137-7 (180mg、粗製) を得た。MS: m/z = 226.2 (M+1)。

【0786】

40

段階7: 136/137-8

DCM (15mL) 中の粗製136/137-7 (180mg、798.84 μ mol)、トリエチルアミン (242.50mg、2.40mmol、334.03 μ L) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (208.74mg、1.20mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、136/137-8 (250mg、粗製) を得た。MS: m/z = 304.2 (M+1)。

【0787】

50

段階8：136/137-9

DMF (10mL) 中の粗製136/137-8 (250mg、823.95 μ mol)、炭酸セシウム (671.15mg、2.06mmol) およびヨウ化カリウム (68.39mg、411.97 μ mol) の混合物に、4-ブロモベンゼンチオール (311.57mg、1.65mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を65℃で4時間加熱した。酢酸エチル (50mL) および水 (50mL) を加え、有機層を食塩水 (50mL $\times$ 4) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル：0~25体積%) で精製して、136/137-9 (200mg、504.56 μ mol、収率61.24%) を得た。MS: m/z=396.1 (M+1)。

【0788】

10

段階9：136/137-10

DCM (20mL) 中の136/137-9 (200mg、504.56 μ mol) およびm-CPBA (307.31mg、1.51mmol、純度85%) の混合物を20℃で2時間攪拌した。Na₂SO₃ (5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液にDCM (50mL) および水 (50mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (50mL $\times$ 3)、食塩水 (50mL $\times$ 3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル：0~35体積%) で精製して、136/137-10 (190mg、443.53 μ mol、収率87.90%) を得た。MS: m/z=428.1 (M+1)。

【0789】

段階10：136/137-11

20

ジオキサン (5mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (127.69mg、532.23 μ mol)、136/137-10 (190mg、443.53 μ mol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (32.45mg、44.35 μ mol) および酢酸カリウム (130.58mg、1.33mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮して、136/137-11 (250mg、粗製) を得た。

【0790】

段階11：136/137-12

THF (5mL) 中の粗製136/137-11 (250mg、525.82 μ mol)、酢酸 (630.98 μ mol、0.3mL) の混合物に、過酸化水素 (330.0mg、2.91mmol、0.3mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM：0~15体積%) で精製して、136/137-12 (144mg、394.0 μ mol、収率74.93%) を得た。

【0791】

30

段階12：136/137-13

アセトニトリル (8mL) 中の136/137-12 (144mg、394.0 μ mol)、中間体A (114.09mg、425.52 μ mol) の混合物に、炭酸カリウム (108.91mg、787.99 μ mol) を20℃で加えた。反応溶液を90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これを分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1) で精製して、136-13 (または137-13、100mg、180.93 μ mol、収率45.92%) および137-13 (または136-13、50mg、90.47 μ mol、収率22.96%) を得た。MS: m/z=497.2 (M+1-56)。

【0792】

40

段階13：化合物136または137

DCM (5mL) 中の136-13 (または137-13、100mg、180.93 μ mol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、2mL) を20℃で加え、1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (3mL) で15分間スラリー化し、ろ過した。固体を凍結乾燥 (水：アセトニトリル=4:1、20mL) により乾燥して、化合物136または化合物137 (68.1mg、139.04 μ mol、収率76.85%、HCl塩) を得た。

50

^1H NMR (400 MHz,

メタノール- d_4) δ 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 2.12 (dd, $J = 8.8$, 4.2 Hz, 1H), 1.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 453.3$ (M+1).

【0793】

段階14：化合物137または136

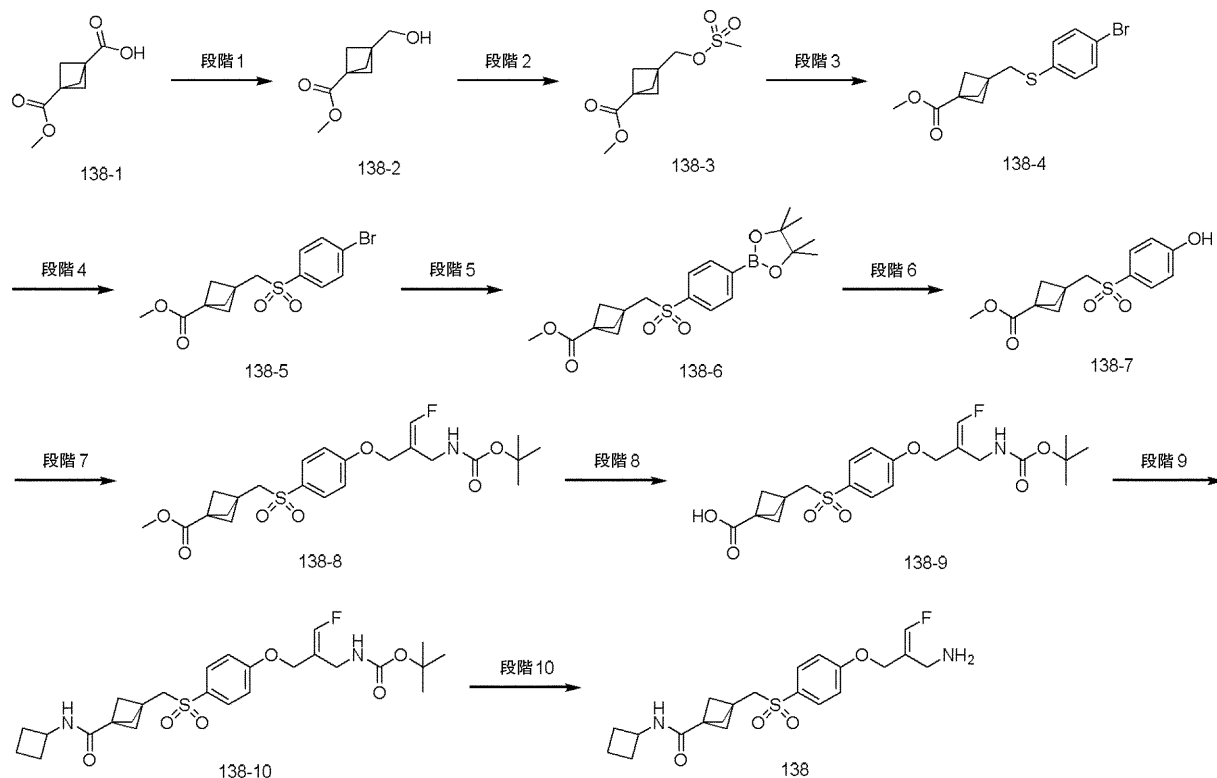
DCM (5mL) 中の137-13 (または136-13、50mg、90.47 μmol) の混合物に、HCl / ジオキサン (4M、2.0mL) を20°Cで加え、1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (3mL) で15分間スラリー化し、ろ過した。固体を凍結乾燥 (水：アセトニトリル=4：1、20mL) により乾燥して、化合物137または化合物136 (32 mg、65.43 μmol 、収率72.3%、HCl塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4)

δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.28 (s, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 453.2$ (M+1).

【0794】

実施例83：化合物138の合成



段階1：138-2

THF (20mL) 中の138-1 (1g、5.88mmol) の混合物に、ボラン-テトラヒドロフラン複合体 (1M、17.63mL) を窒素雰囲気下、0°Cで滴加した。反応混合物を25°Cで2時

間攪拌した。次いで、反応混合物にMeOH (20mL) を0~25℃で滴加した。反応混合物を室温(約25℃)で0.5時間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、138-2 (900mg、5.76mmol、収率98.06%)を得た。

【0795】

段階2: 138-3

DCM (20mL) 中の138-2 (900mg、5.76mmol)、トリエチルアミン (1.75g、17.29mmol、2.41mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (1.51g、8.64mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル: 0~40体積%)で精製して、138-3 (1.25g、5.34mmol、収率92.59%)を得た。

【0796】

段階3: 138-4

DMF (10mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (2.52g、13.34mmol)、炭酸セシウム (5.22g、16.01mmol) およびヨウ化カリウム (442.87mg、2.67mmol) の溶液に、138-3 (1.25g、5.34mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を55℃で3時間加熱した。酢酸エチル (100mL) およびH₂O (50mL) を加え、有機層を食塩水 (50mL×4) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル: 0~15%)で精製して、138-4 (1.2g、3.67mmol、収率68.73%)を得た。

【0797】

段階4: 138-5

DCM (20mL) 中の138-4 (1.2g、3.67mmol) およびm-CPBA (2.23g、11.00mmol、純度85%) の混合物を20℃で2時間攪拌した。Na₂SO₃ (5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液にDCM (100mL) および水 (100mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (50mL×3)、食塩水 (50mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル: 0~40%)で精製して、138-5 (920mg、2.56mmol、収率69.84%)を得た。

【0798】

段階5: 138-6

30mLのマイクロ波反応チューブに、ジオキサン (10mL) 中の138-5 (920mg、2.56mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (780.40mg、3.07mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (187.39mg、256.10μmol) および酢酸カリウム (754.01mg、7.68mmol) を充填した。反応溶液中にN₂を通気することによりO₂をパージした後、チューブを密封し、Biotageマイクロ波反応器内で120℃で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮して、138-6 (1.5g、粗製)を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

【0799】

段階6: 138-7

THF (3mL) 中の粗製138-6 (1.5g、3.69mmol) および酢酸 (3.69mmol、0.4mL) の混合物に、過酸化水素 (440.0mg、3.88mmol、0.4mL、純度30%) を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル: 0~65%)で精製して、138-7 (600mg、2.02mmol、収率54.84%)を得た。

【0800】

段階7: 138-8

アセトニトリル (5mL) 中の138-7 (600mg、2.02mmol)、中間体A (651.45mg、2.43mmol) の混合物に、炭酸セシウム (1.32g、4.05mmol) を20℃で加えた。反応溶液を95℃で1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル:

10

20

30

40

50

0～45体積%)で精製して、138-8 (430mg、889.26 μ mol、収率43.92%)を得た。

【0801】

段階8：138-9

水 (6mL) およびTHF (6mL) 中の138-8 (430mg、889.26 μ mol) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (373.13mg、8.89mmol) を20℃で加えた。反応溶液を55℃まで加熱し、8時間攪拌した。次いで、混合物のpHを1M HClで約5に調節した。反応混合物を酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20mL×3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、138-9 (350mg、745.44 μ mol、収率83.83%)を得た。

【0802】

段階9：138-10

DCM (10mL) 中のシクロブタンアミン (63.62mg、894.52 μ mol、76.37 μ L)、138-9 (350mg、745.44 μ mol) の混合物に、HATU (340.13mg、894.52 μ mol) およびトリエチルアミン (226.29mg、2.24mmol、311.7 μ L) を25℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル：0～100体積%) で精製して、138-10 (300mg、574.02 μ mol、収率77.0%)を得た。

【0803】

段階10：化合物138

138-10 (300mg、574.02 μ mol) および塩酸/ジオキサン (4M、1mL) の混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、CH₃CN (6mL) 中でスラリー化し、ろ過した。ケーキを水に溶解し、凍結乾燥して、化合物138 (147.9mg、322.24 μ mol、収率56.14%、HCl塩)を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.92-7.85 (m, 2H),

7.28 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.73 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H),

3.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 8H), 1.75-1.62 (m, 2H)

ppm. MS: *m/z* = 423.3 (M+1).

【0804】

以下の表16の式 (I') または (I) の化合物を化合物138の実施例83に従って (中間体Aの代わりに139-1を用いて) 作製した。

【0805】

(表16)

化合物 番号	¹ H NMR および/またはLC/MS データ
140	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 14H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.3 (M+1).
141	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.78-1.74 (m, 12H), 1.32 (s, 9H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.3 (M+1).

10

20

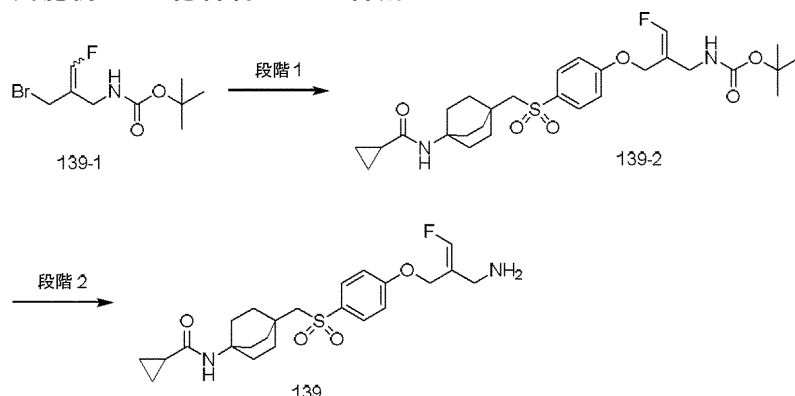
30

40

50

【0806】

実施例84：化合物139の合成



段階1：139-2

アセトニトリル（10mL）中の76-3（60mg、165.08 μ mol）、139-1（57.54mg、214.60 μ mol、Z/E=1/1、WO 2013/163675 A1に記載の方法などの、当技術分野において公知の方法に従って合成した）の混合物に、炭酸セシウム（161.36mg、495.24 μ mol）を25°Cで加えた。反応溶液を90°Cで1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル=1：2）で精製して、139-2（32mg、58.11 μ mol、収率35.2%）を得た。

【0807】

段階2：化合物139

ジクロロメタン（10mL）中の139-2（32mg、58.11 μ mol）の混合物に、HCl/ジオキサン（4M、1mL）を25°Cで加え、2時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC（カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～75%B；GT：18分；流速：15mL/分）で精製して、化合物139（15.3mg、33.96 μ mol、収率58.44%、HCOOH塩）を得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 80.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.84-1.74 (m, 6H), 1.53 (td, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 0.75 (dt, *J* = 4.7, 3.0 Hz, 2H), 0.70 – 0.63 (m, 2H) ppm. MS: *m/z* = 451.2 (M+1).

【0808】

以下の表17の式 (I') または (I) の化合物を化合物139の実施例84に従って作製した。

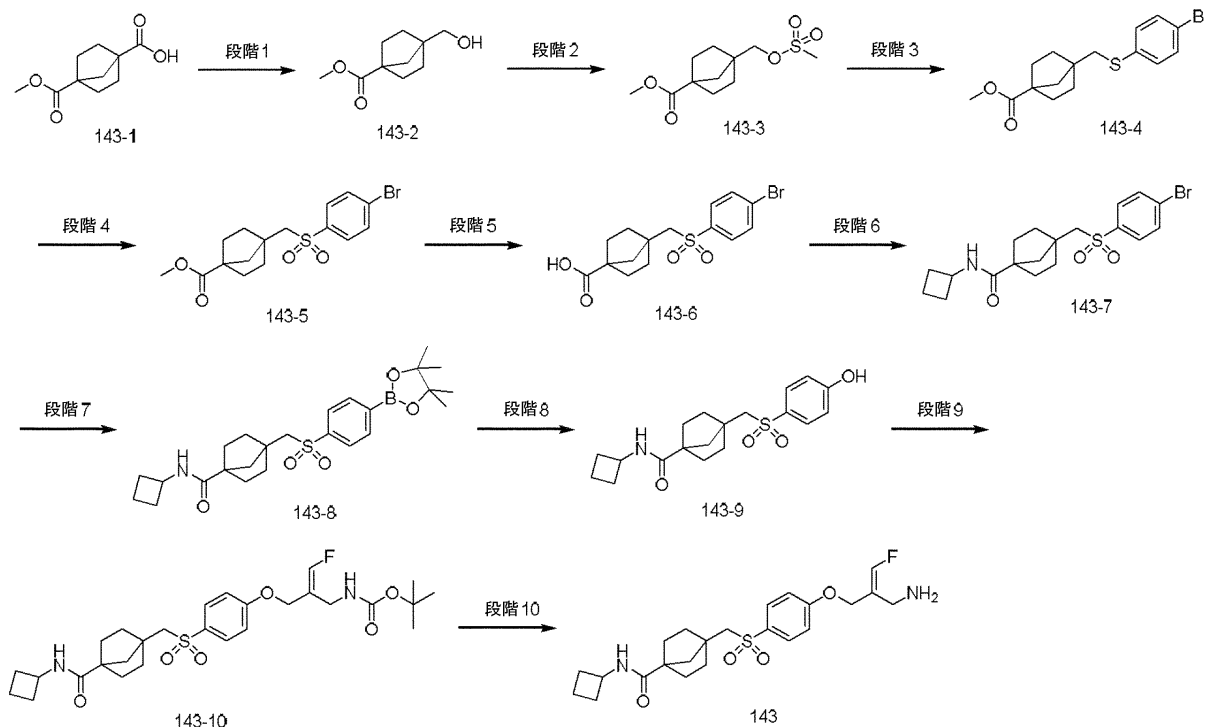
【0809】

(表17)

化合物番号	¹ H NMR および/または LC/MS データ
142	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.93-1.88 (m, 6H), 1.81-1.74 (m, 6H), 1.14 (s, 9H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.3 (M+1).

【0810】

実施例85：化合物143の合成



段階1：143-2

THF (10mL) 中の143-1 (480mg、2.42mmol) の混合物に、ボラン-テトラヒドロフラン複合体 (1M、3.63mL) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物にMeOH (20mL) を0～25℃で滴加した。反応混合物を室温 (約25℃) で0.5時間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、粗製143-2 (450mg) を得た。

【0811】

段階2：143-3

DCM (15mL) 中の143-2 (450mg、2.44mmol)、トリエチルアミン (741.49mg、7.33mmol、1.02mL) の混合物に、メタンスルホン酸無水物 (638.24mg、3.66mmol) を0℃で加えた。反応溶液を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、143-3 (660mg、粗製) を得た。

【0812】

段階3：143-4

DMF (10mL) 中の4-ブロモベンゼンチオール (951.41mg、5.03mmol)、炭酸セシウム (2.05g、6.29mmol) およびヨウ化カリウム (208.83mg、1.26mmol) の溶液に、粗製143-3 (660mg、2.52mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を65℃で4時間加熱した。酢酸エチル (50mL) およびH₂O (50mL) を加え、有機層を食塩水 (50mL×4) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル：0～8体積%) で精製して、143-4 (540mg、1.52mmol、収率60.41%) を得た。

【0813】

段階4：143-5

DCM (20mL) 中の143-4 (540mg、1.52mmol) およびm-CPBA (925.72mg、4.56mmol、純度85%) の混合物を20℃で2時間攪拌した。Na₂SO₃ (5g) を混合物に加え、20分間攪拌した。次いで、溶液にDCM (50mL) および水 (50mL) を加えた。有機層をNaHCO₃水溶液 (50mL×3)、食塩水 (50mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル

：0～20体積％）で精製して、143-5（530mg、1.37mmol、収率90.04％）を得た。

【0814】

段階5：143-6

THF（20mL）および水（20mL）中の143-5（530mg、1.37mmol）の混合物に、水酸化リチウム－水和物（574.22mg、13.68mmol）を20℃で加えた。反応溶液を55℃で8時間加熱した。次いで、混合物のpHを1M HClで約5に調節した。反応混合物を酢酸エチル（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（20mL×2）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、143-6（500mg、1.34mmol、収率97.88％）を得た。

【0815】

段階6：143-7

143-6（200mg、535.82μmol）、ジイソプロピルエチルアミン（138.50mg、1.07mmol、186.66μL）、HATU（244.48mg、642.98μmol）、シクロブタンアミン（57.16mg、803.73μmol、68.62μL）およびDCM（20mL）の混合物を20℃で16時間撹拌した。次いで、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル：0～60体積％）で精製して、143-7（200mg、469.08μmol、収率87.54％）を得た。

【0816】

段階7：143-8

ジオキサン（5mL）中の143-7（200mg、469.08μmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（142.94mg、562.90μmol）、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（34.32mg、46.91μmol）および酢酸カリウム（138.11mg、1.41mmol）の混合物を窒素雰囲気下、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、143-8（240mg、粗製）を得た。

【0817】

段階8：143-9

THF（5mL）中の143-8（240mg、506.94μmol）および酢酸（608.32μmol、0.2mL）の混合物に、過酸化水素（220.0mg、1.94mmol、0.2mL、純度30％）を20℃で加えた。反応溶液を20℃で0.5時間撹拌した。次いで、溶液を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ（MeOH/DCM：0～15体積％）で精製して、143-9（150mg、412.69μmol、収率81.41％）を得た。

【0818】

段階9：143-10

アセトニトリル（8mL）中の143-9（150mg、412.69μmol）、中間体A（119.50mg、445.70μmol）の混合物に、炭酸カリウム（114.08mg、825.38μmol）を20℃で加えた。反応溶液を70℃で1時間撹拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル/石油エーテル：0～70体積％）で精製して、143-10（170mg、308.71μmol、収率74.80％）を得た。

【0819】

段階10：化合物143

DCM（5mL）中の143-10（170mg、308.71μmol）の溶液に、HCl/ジオキサン（4M、2mL）を20℃で加え、1時間撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル（3mL）で15分間スラリー化し、ろ過した。ろ過ケーキをオイルポンプによる減圧下、45℃で8時間乾燥して、化合物143（150mg、307.99μmol、収率99.77％、HCl塩）を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.94-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.88-1.57 (m, 12H) ppm. MS: $m/z = 451.2$ ($M+1$).

【0820】

以下の表18の式 (I') または (I) の化合物を化合物143の実施例85に従って作製した。

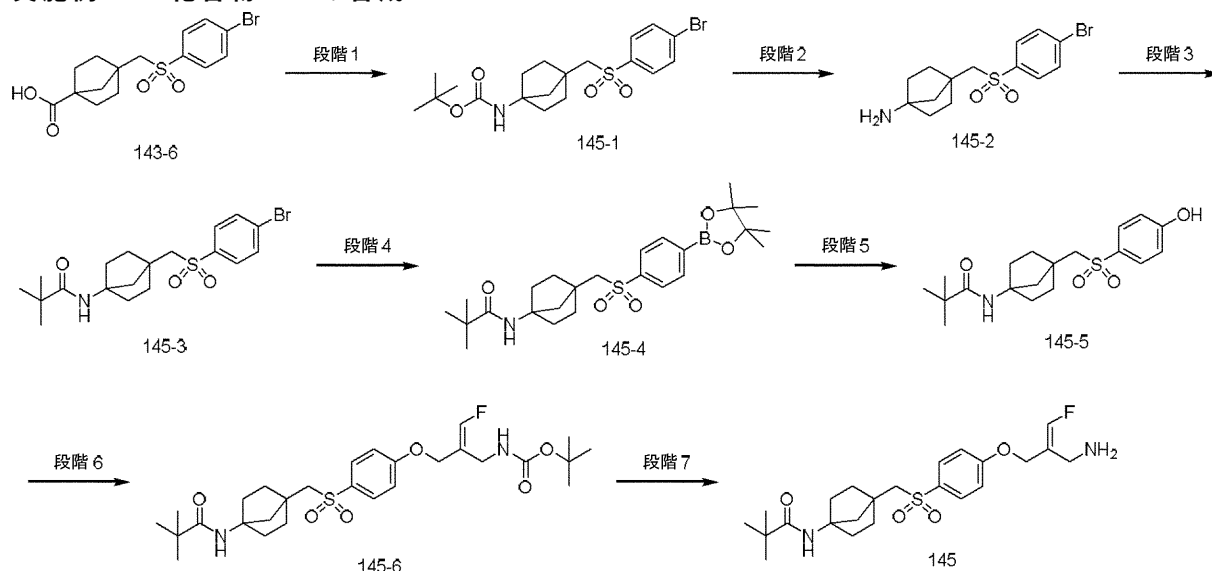
【0821】

(表18)

化合物 番号	^1H NMR および/または LC/MS データ
144	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.74-1.48 (m, 8H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 427.3$ ($M+H$). (シスおよびトランス混合物)

【0822】

実施例86：化合物145の合成



段階1：145-1

トルエン (5mL) および $t\text{-BuOH}$ (0.2mL) 中の143-6 (300mg、803.73 μmol) の溶液に、トリエチルアミン (105.73mg、1.04mmol、145.63 μL) およびDPPA (254.11mg、1.04mmol、198.52 μL) を窒素雰囲気下、20℃で加えた。反応溶液を70℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル：0～20体積%) で精製して、145-1 (200mg、450.06 μmol 、収率56.0%) を得た。MS: $m/z = 388.2$ ($M+1-56$)。

【0823】

段階2：145-2

DCM (10mL) 中の145-1 (200mg、450.06 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、4mL) を20℃で加え、1時間攪拌した。はを濃縮して145-2 (180mg、粗製、H

Cl塩)を得た。MS: $m/z = 344.2$ ($M+1$)。

【0824】

段階3: 145-3

DCM (10mL) 中の145-2 (180mg、472.78 μmol 、HCl塩) およびトリエチルアミン (143.52mg、1.42mmol、197.69 μL) の混合物に、塩化2,2-ジメチルプロパノイル (114.01mg、945.56 μmol 、115.75 μL) を25°Cで加えた。反応溶液を25°Cで2時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル: 0~45体積%) で精製して、145-3 (170mg、396.84 μmol 、収率83.94%) を得た。

【0825】

段階4: 145-4

ジオキサン (8mL) 中の145-3 (170mg、396.84 μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (120.93mg、476.21 μmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (29.04mg、39.68 μmol) および酢酸カリウム (116.84mg、1.19mmol) の混合物を窒素雰囲気下、80°Cで2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、145-4 (200mg、粗製) を得た。

【0826】

段階5: 145-5

THF (5mL) 中の145-4 (200mg、420.66 μmol) および酢酸 (504.79 μmol 、0.2mL) の混合物に、過酸化水素 (220.0mg、1.94mmol、0.2mL、純度30%) を20°Cで加えた。反応溶液を20°Cで0.5時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM: 0~15体積%) で精製して、145-5 (110mg、300.97 μmol 、収率71.55%) を得た。MS: $m/z = 366.2$ ($M+1$)。

【0827】

段階6: 145-6

アセトニトリル (8mL) 中の145-5 (110mg、300.97 μmol)、中間体A (87.15mg、325.05 μmol) の混合物に、炭酸カリウム (83.19mg、601.94 μmol) を20°Cで加えた。反応溶液を90°Cで1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル: 0~70体積%) で精製して、145-6 (20mg、36.19 μmol 、収率12.02%) を得た。

【0828】

段階7: 化合物145

DCM (5mL) 中の145-6 (20mg、36.19 μmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、266.67 μL) を20°Cで加え、1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (3mL) で15分間スラリー化し、ろ過した。ろ過ケーキをオイルポンプによる減圧下、45°Cで8時間乾燥して、化合物145 (2.1mg、4.29 μmol 、収率11.87%、HCl塩) を得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.93-7.86 (m, 2H),

7.27 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.73 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.86-1.73 (m, 8H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.15 (s, 9H) ppm. MS: $m/z = 453.3$ ($M+1$).

【0829】

実施例87: 化合物146の合成

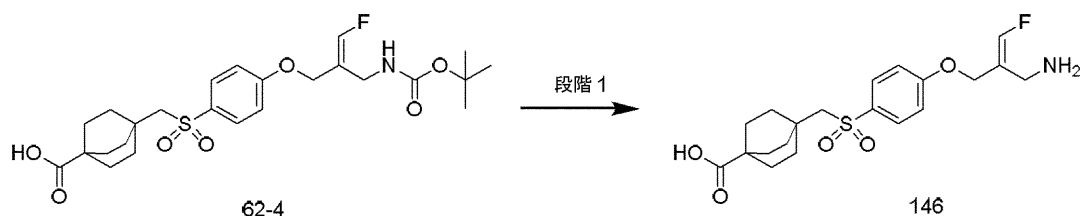
10

20

30

40

50



段階1：化合物146

DCM (5mL) 中の62-4 (150mg、293.20 μ mol) の溶液に、HCl/ジオキサン (1mL、4 M) を25℃で加え、18時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLC (カラム：XBridge® Prep C18 5 μ m 19×150mm；A：0.2% HCO₂H水、B：アセトニトリル；勾配：5～60%B；GT：18分；流速：15mL/分) で精製して、化合物146 (33mg、80.20 μ mol、収率27.35%、HCOOH塩) を得た。

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.61 (s, 2H) 2.30 (s, 2H), 1.93 (q, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 8H) ppm. MS: *m/z* = 412.3 (M+1).

【0830】

実施例88：SSAO活性検定

組換えhSSAO、hMAO-A、およびhMAO-Bアイソフォームのアミノオキシダーゼ活性を、MAO-Glo検定キット (Promega、V1402) を用いて測定する。10nLの試験化合物 (媒体としてDMSOを用い、0.1体積%のhSSAO、hMAO-AおよびhMAO-B) をEchoにより検定プレートに加え、5 μ Lの酵素と共に室温で30分間プレインキュベートした後、5 μ Lの発光基質を加えた。基質濃度は、ヒト組換えSSAOに対しては40 μ M、ヒト組換えMAO-Aに対しては40 μ M、およびヒト組換えMAO-Bに対しては4 μ Mである。hSSAOおよびhMAO-A検定はキット中のMAO-A反応緩衝液中で実施し、MAO-B検定はMAO-B反応緩衝液中で実施した。製造者のプロトコルに従って、基質の酸化を1時間行った後、検出試薬を加えた。試験した化合物のIC₅₀値を、4パラメーター非線形回帰ルーチンを用い、用量反応曲線に当てはめて算出した。表19に示すとおり、化合物は強力なhSSAO阻害を示す (「A」は>0nMおよび≤20nMを意味し；「B」は>20nMおよび≤100nMを意味し；「C」は>100nMおよび≤500nMを意味し、「D」は>500nMを意味する)。

【0831】

(表19) 本出願の化合物のSSAO活性

化合物番号	SSAO活性 (IC ₅₀ , nM)
BI 1467335 (PXS-4728A)	A
1	A
2	B
3または4	B
4または3	B
5	A

6	B
7	A
8	B
9	A
10	B
11	B
12	B
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	A
19	A
20	A
21 または 22	B
22 または 21	B
23 または 24	B
24 または 23	A
25	B
26	B
27	B
28	A
29	B
30	A
31	B
32	B
33	B
34	B
35	B
36	B
37	A
38	A
39	A
40	B
41	B
42	B

10

20

30

40

50

43	C
44	B
45	B
46	B
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	C
59	B
60	B
61	A
62	B
63	B
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	A
76	A
77	A
78	B
79	A

10

20

30

40

50

80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	A
89	C
90	A
91	A
92	A
93 または 94	D
94 または 93	B
95	C
96	A
97	B
98	B
99	B
100	B
101	B
102	A
103	B
104 または 105	B
105 または 104	B
106	B
107	A
108	B
109 または 110	B
110 または 109	B
111	B
112 または 113	B
113 または 112	A
114	B
115	B
116	B

10

20

30

40

50

117	C
118	B
119	B
120	B
121	B
122	B
123	B
124	B
125	B
126	C
127	C
128	C
129	B
130	B
131	B
132	B
133	C
134	C
135	B
136 または 137	B
137 または 136	B
138	B
139	A
140	A
141	B
142	A
143	B
144	B
145	B
146	B

10

20

30

【 0 8 3 2 】

実施例89：脳Kpuu検定

脳Kpuu検定は血液脳関門（BBB）検定およびタンパク質結合検定からなり、ICRマウスで実施する。タンパク質結合検定は、96穴プレートで脳溶解物および血漿に対する平衡透析を用いて実施し、それぞれ $f_u(\text{脳})$ および $f_u(\text{血漿})$ を算出した。BBB検定は、マウスにおいて1mg/kg IV投薬で実施した。血漿および脳試料を投与の5分後に採取し、化合物濃度（ $C_{\text{血漿}}$ および $C_{\text{脳}}$ ）を分析した。試験した化合物のKpuu値を以下の式：

40

$$Kpuu = \frac{C_{\text{脳}}}{C_{\text{血漿}}} \times \frac{f_u(\text{脳})}{f_u(\text{血漿})} \quad (1)$$

で算出した。

【 0 8 3 3 】

表20に示すとおり、本出願の化合物はhMAO-AまたはhMAO-BのいずれよりもhSSAO

50

に対して選択的である（「A」は $<10\text{ }\mu\text{M}$ を意味し；「B」は ≥ 10 および $\leq 30\text{ }\mu\text{M}$ を意味し；「C」は $>30\text{ }\mu\text{M}$ を意味する）。加えて、表21の結果は、化合物の脳透過性が低いことを示す。

【0834】

（表20）本出願の代表的化合物のMAO-AおよびMAO-B活性

化合物番号	MAO-A 活性 (IC_{50} , μM)	MAO-B 活性 (IC_{50} , μM)
BI 1467335 (PXS-4728A)	C	A
1	C	A
2	C	A
3 または 4	C	B
4 または 3	C	B
5	C	A
6	A	A
7	A	A
8	B	A
9	A	A
10	C	A
11	C	A
12	B	A

10

20

30

40

50

13	B	B
14	B	B
15	A	A
16	C	C
17	C	B
18	C	B
19	B	A
20	B	B
21 または 22	B	A
22 または 21	B	A
23 または 24	C	A
24 または 23	C	A
25	C	A
26	C	A
27	C	C
28	C	B
29	C	C
30	C	B
31	C	A
32	C	C

10

20

30

40

50

33	C	A
34	C	A
35	C	B
36	C	A
37	C	C
38	A	A
39	A	A
40	B	A
41	C	C
42	C	C
43	B	B
44	C	C
45	C	A
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C
50	C	C
51	C	C
52	C	A

10

20

30

40

50

53	C	C
54	C	C
55	C	B
56	C	B
57	B	A
58	C	C
59	C	C
60	C	C
61	C	B
62	C	B
63	C	C
64	C	B
65	C	B
66	C	B
67	C	C
68	C	C
69	C	B
70	C	B
71	C	B
72	C	C

10

20

30

40

50

73	C	C
74	C	C
75	C	B
76	C	B
77	C	C
78	C	C
79	C	C
80	C	B
81	C	C
82	C	C
83	C	B
84	C	B
85	C	B
86	C	A
87	C	A
88	C	A
89	C	B
90	C	B
91	C	B
92	C	B

10

20

30

40

50

93 または 94	C	C
94 または 93	C	C
95	C	C
96	C	B
97	C	C
98	C	B
99	B	C
100	B	C
101	C	A
102	C	A
103	C	A
104 または 105	C	C
105 または 104	C	C
106	C	C
107	C	A
108	C	A
109 または 110	C	A
110 または 109	C	A
111	C	B
112 または 113	C	C

10

20

30

40

50

113または112	C	C
114	C	C
115	C	C
116	C	C
117	C	C
118	A	A
119	B	C
120	C	C
121	C	A
122	C	A
123	C	C
124	C	C
125	C	A
126	C	B
127	C	A
128	C	C
129	C	B
130	C	C
131	C	C
132	C	A

10

20

30

40

50

133	B	A
134	B	A
135	C	C
136 または 137	C	C
137 または 136	C	C
138	C	A
139	C	A
140	C	C
141	C	C
142	C	C
143	C	A
144	C	A
145	A	B
146	C	C

10

20

30

【 0 8 3 5 】

(表 2 1) 本出願の代表的化合物の脳Kpuu値 (t = 5 分)

化合物番号	Kpuu (マウス, t = 5 分)
BI 1467335 (PXS-4728A)	0.23
44	0.025
62	0.034
65	0.018
70	0.010
91	0.077

40

50

【 0 8 3 6 】

等価物

当業者であれば、日常の実験だけを用いて、本明細書において具体的に記載する具体的な態様の多くの等価物を理解するか、または確認し得るであろう。そのような等価物は添付の特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/357 (2006.01)	A 6 1 K	31/357	
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	A 6 1 K	31/397	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4015 (2006.01)	A 6 1 K	31/4015	
A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/403	
A 6 1 K	31/425 (2006.01)	A 6 1 K	31/425	
A 6 1 K	31/4412 (2006.01)	A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/45 (2006.01)	A 6 1 K	31/45	
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/50 (2006.01)	A 6 1 K	31/50	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	
C 0 7 D	207/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	207/08 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	
C 0 7 D	207/27 (2006.01)	C 0 7 D	207/04	
C 0 7 D	209/54 (2006.01)	C 0 7 D	207/08	
C 0 7 D	211/20 (2006.01)	C 0 7 D	207/27	
C 0 7 D	211/22 (2006.01)	C 0 7 D	209/54	
C 0 7 D	211/38 (2006.01)	C 0 7 D	211/20	
C 0 7 D	211/46 (2006.01)	C 0 7 D	211/22	
C 0 7 D	211/76 (2006.01)	C 0 7 D	211/38	
C 0 7 D	213/64 (2006.01)	C 0 7 D	211/46	
C 0 7 D	237/14 (2006.01)	C 0 7 D	211/76	
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	241/04 (2006.01)	C 0 7 D	237/14	
C 0 7 D	275/02 (2006.01)	C 0 7 D	239/42	
C 0 7 D	295/088 (2006.01)	C 0 7 D	241/04	
C 0 7 D	307/10 (2006.01)	C 0 7 D	275/02	
C 0 7 D	309/06 (2006.01)	C 0 7 D	295/088	
C 0 7 D	309/08 (2006.01)	C 0 7 D	307/10	
C 0 7 D	309/10 (2006.01)	C 0 7 D	309/06	
C 0 7 D	319/12 (2006.01)	C 0 7 D	309/08	
C 0 7 D	309/04 (2006.01)	C 0 7 D	309/10	
		C 0 7 D	319/12	

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 309/04

C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 レン ザイファン

中華人民共和国 200120 シャンハイ プドン シチェン ロード 385-73 ルーム 402

(72)発明者 サン シュエフェン

中華人民共和国 200120 シャンハイ プドン イフェン ロード 55-1 ルーム 202

(72)発明者 シュ キン

中華人民共和国 200120 シャンハイ プドン ハントウ ロード 988-108 ルーム 101

審査官 中村 政彦

(56)参考文献 特表2015-521167 (JP, A)

国際公開第2007/120528 (WO, A1)

国際公開第2019/024924 (WO, A1)

特表2011-504485 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 309/00

C 0 7 D 205/00

C 0 7 D 207/00

C 0 7 D 209/00

C 0 7 D 211/00

C 0 7 D 213/00

C 0 7 D 237/00

C 0 7 D 239/00

C 0 7 D 241/00

C 0 7 D 275/00

C 0 7 D 295/00

C 0 7 D 307/00

C 0 7 D 319/00

C 0 7 C 317/00

A 6 1 K 31/00

A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)