

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7177059号
(P7177059)

(45)発行日 令和4年11月22日(2022.11.22)

(24)登録日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/70 (2006.01)

C 0 7 D 239/70

C S P

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 34 (全487頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-531921(P2019-531921)

(86)(22)出願日 平成29年12月16日(2017.12.16)

(65)公表番号 特表2020-512289(P2020-512289
A)

(43)公表日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/000094

(87)国際公開番号 WO2018/111315

(87)国際公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和2年12月14日(2020.12.14)

(31)優先権主張番号 62/435,588

(32)優先日 平成28年12月16日(2016.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 508354669

リアタ ファーマシューティカルズ イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 テキサス州 アービング
ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1 スイ
ート 1 5 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

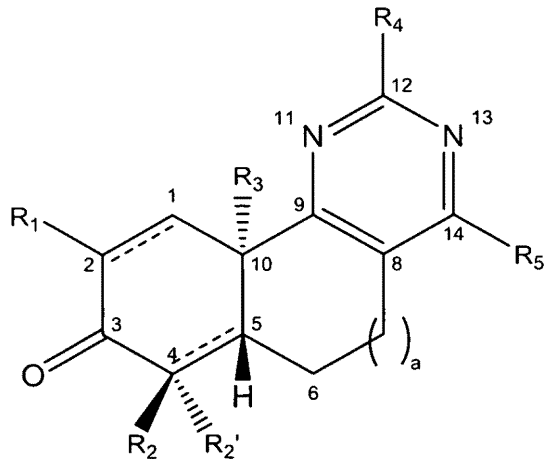
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 R O R の阻害および他の使用のためのピリミジン三環式エノン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノまたは-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、アミノ、またはアルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

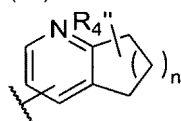
R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、下記の基(i)~(iii)からなる群：

(i)シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、または置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、あるいは

(ii)



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

(iii) -X₂-(CH₂)_p-R₄''

(ここで、

X₂は、アレージイル(C₁₂)、置換アレージイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレージイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレージイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)より選択され；かつ

R₅は、下記の基(a)~(e)からなる群：

(a) アミノ、ヒドロキシ、イソプロポキシ、または-OS(O)₂C₆H₄CH₃、あるいは

(b) アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型、あるいは

(c) -OY₁-A₁

10

20

30

40

50

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

(d) $-Y_2-C(O)NR_C-A_2$

(ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_C は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

(e) $-A_3R_d$

(ここで、

A_3 は、 $-O-$ または $-NR_e-$ であり、ここで

R_e は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

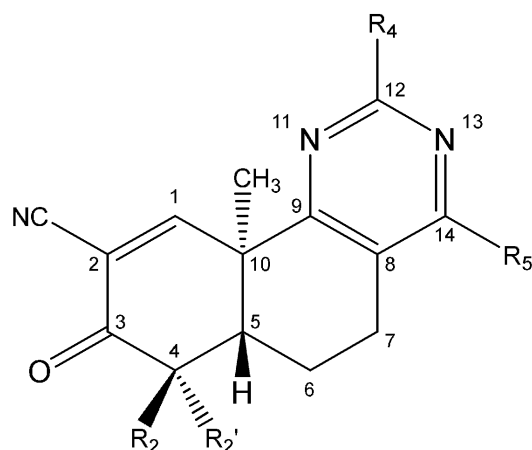
R_d は、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

より選択されるが；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、 R_2' および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【請求項2】

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：



(III)

式中、

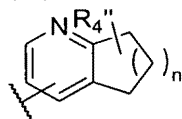
R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R_2' は、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり；

R_4 は、下記の基(i)~(iii)からなる群：

(i) シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、または置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、あるいは

(ii)



(ここで、

10

20

30

40

50

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

(iii) -X₂-(CH₂)_p-R₄''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

より選択され；かつ

R₅は、下記の基(a)~(e)からなる群：

(a) アミノ、ヒドロキシ、イソプロポキシ、または-OS(O)₂C₆H₄CH₃、あるいは

(b) アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型、あるいは

(c) -OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

(d) -Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

(e) -A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

より選択される。

【請求項3】

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：

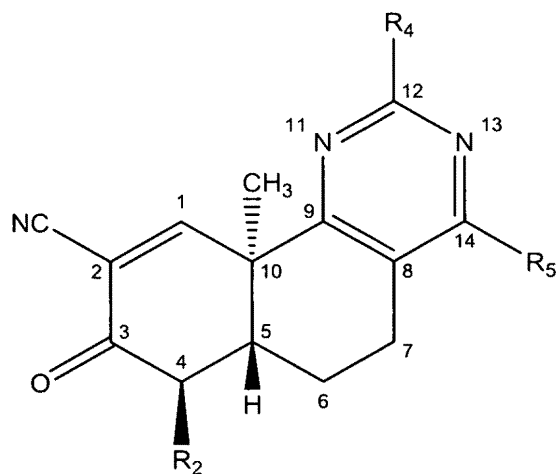
10

20

30

40

50



(VII)

式中、

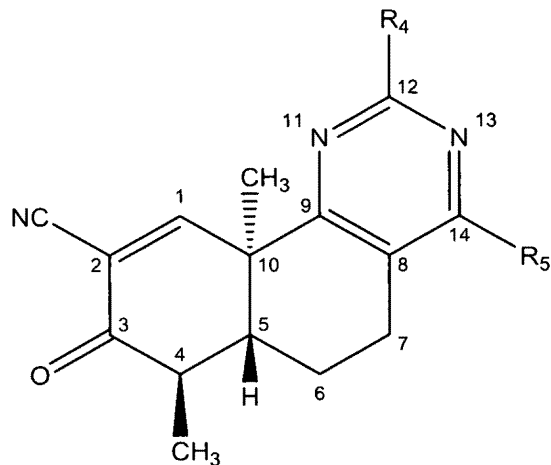
R₂は、水素、アルキル(C₁₂)、または置換アルキル(C₁₂)であり；

R₄は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

【請求項 4】

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：



(IX)

式中、

R₄は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

【請求項 5】

炭素原子1と炭素原子2の間の結合が、二重結合である、請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

炭素原子4と炭素原子5の間の結合が、単結合である、請求項1記載の化合物。

【請求項 7】

aが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項 8】

R₁がシアノである、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

R₂が、アルキル(C₁₂)または置換アルキル(C₁₂)である、請求項1～3および5～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

R₂が、メチル、エチル、プロピル、または3-ヒドロキシプロピルである、請求項9記載

10

20

30

40

50

の化合物。

【請求項 1 1】

R₂'が水素、アルキル(C₁₂)または置換アルキル(C₁₂)である、請求項1、2および5～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 2】

R₃がアルキル(C₁₂)である、請求項1記載の化合物。

【請求項 1 3】

R₃がメチルである、請求項12記載の化合物。

【請求項 1 4】

R₄が、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)である、請求項1、2、および5～13のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項 1 5】

R₄が、ヘテロアリール(C₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₂)基であり、ここで、芳香環中のヘテロ原子のうちの少なくとも1つは窒素原子である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 6】

R₄が、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-(2-シクロプロピル)-ピリジニル、5-(2-シシロプロピル)-ピリジニル、4-(2-モルホリノ)-ピリジニル、4-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、3-(6-メチル)-ピリジニル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、3-(N-メチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、5-イソキノリニル、2-イソキノリニル、1-イソキノリニル、4-(3-フェニル)-ピリジニル、5-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、4-(3,5-ジメチル)-イソオキサゾリル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-(4-メチル)-ピリジニル、4-(6-メチル)-ピリミジニル、6-(4-メチル)-ピリミジニル、4-ピリダジニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、8-キノリニル、4-イソキノリニル、3-(8-メチル)-キノリニル、4-(2-メチル)-キノリニル、4-(2-イソプロピル)-キノリニル、4-(6-メチル)-キノリニル、4-(7-メチル)-キノリニル、4-(8-メチル)-キノリニル、2-(N-メチル)-インドリル、5-(2,4-ジメチル)-チアゾリル、または3-(5-メチル)-オキサジアゾリルなどの、ヘテロアリール(C₁₈)である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。 20 30

【請求項 1 7】

R₄が、4-(2-トリフルオロメチル)-ピリジニル、4-(3-フルオロ)-ピリジニル、4-(2-メトキシ)-ピリジニル、4-(2-ヒドロキシメチル)-ピリジニル、4-(2-アセチルアミノ)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-ピリジニル、4-(2-アセトアミジルエチル)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-キノリニル、4-(2-アセトキシメチル)-キノリニル、4-(2-ホルミル)-キノリニル、4-(6-フルオロ)-キノリニル、4-(7-フルオロ)-キノリニル、4-(8-フルオロ)-キノリニル、4-(6,8-ジフルオロ)-キノリニル、4-(6-フルオロ-2-メチル)-キノリニル、または4-(8-フルオロ-2-メチル)-キノリニルなどの、置換ヘテロアリール(C₁₈)である、請求項1～156のいずれか一項記載の化合物。 40

【請求項 1 8】

R₄が、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である、請求項1、2および5～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 9】

R₄が、-X₂-(CH₂)_p-R₄'''であり；ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、ア 50

シルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、請求項1、2、および5～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項20】

X₂が、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)である、請求項19記載の化合物。

【請求項21】

R₄'が、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である、請求項19記載の化合物。

【請求項22】

R₄'がシクロアルキル(C₈)である、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

R₄'がシクロプロピルである、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

R₅が、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である、請求項1、2、および5～23のいずれか一項記載の化合物。

【請求項25】

R₅が、フェニル、4-メチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、1,3-ピフェニル、または1,4-ピフェニルなどの、アリール(C₁₂)である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

R₅が、置換アリール(C₁₂)であり、該アリール(C₁₂)の1つまたは複数の水素原子が独立してFによって置換されている、請求項24記載の化合物。

【請求項27】

R₅が、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、または3,4-ジクロロフェニルなどの、置換アリール(C₁₂)である、請求項24または請求項26のいずれか一項記載の化合物。

【請求項28】

R₅が、シクロアルコキシ(C₁₂)または置換シクロアルコキシ(C₁₂)である、請求項1、2、および5～23のいずれか一項記載の化合物。

【請求項29】

R₅が、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、またはシクロヘキシルオキシである、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

R₅が、ヘテロアリール(C₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₂)である、請求項1、2、5～23のいずれか一項記載の化合物。

【請求項31】

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物：

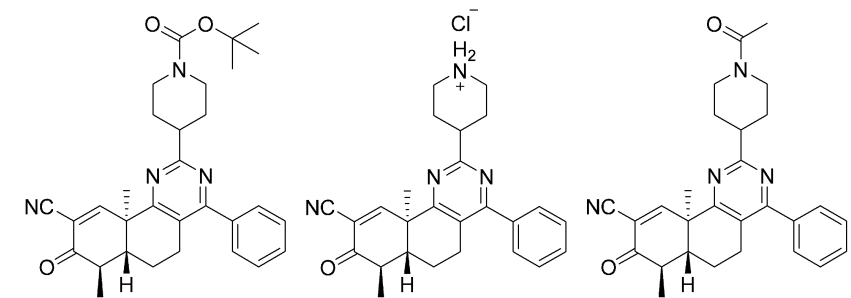
10

20

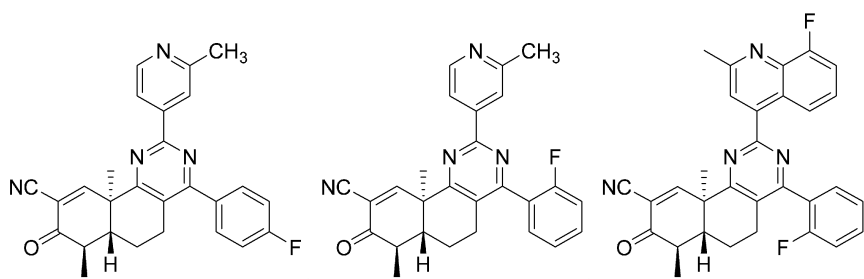
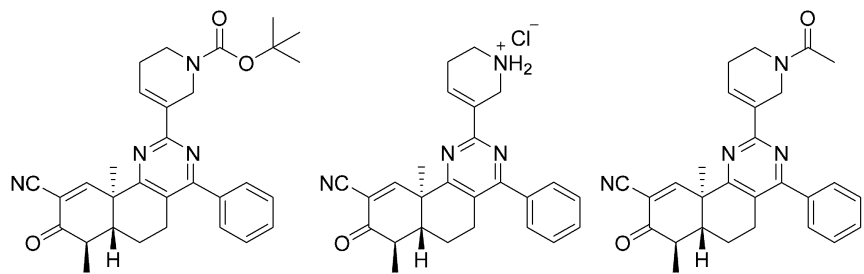
30

40

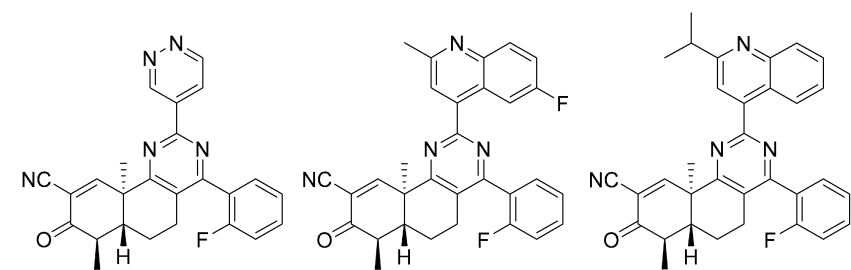
50



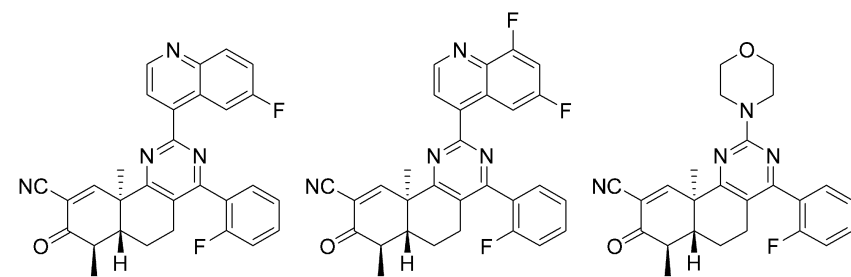
10



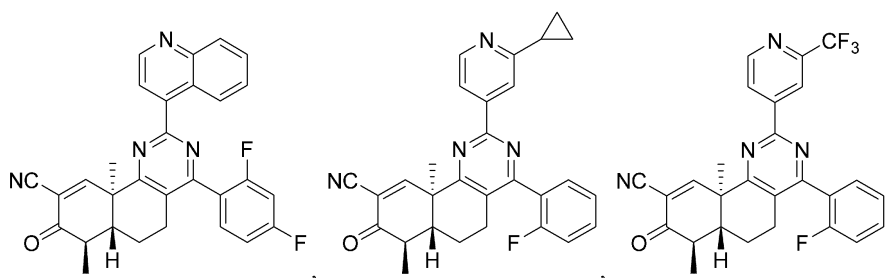
20



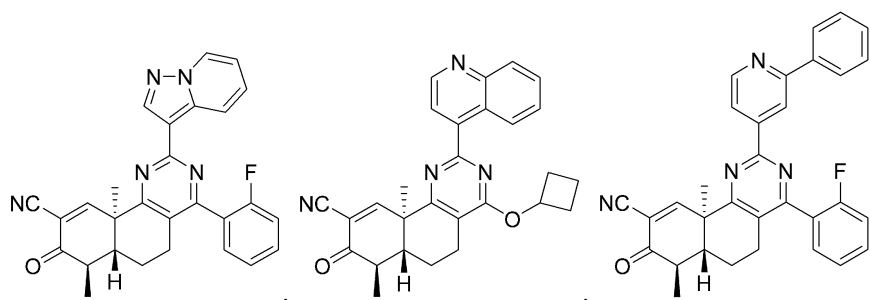
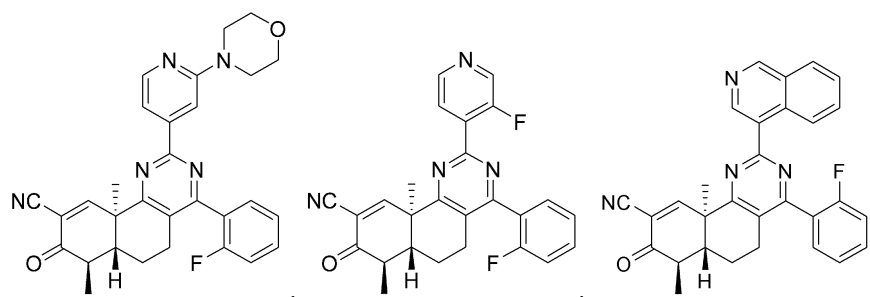
30



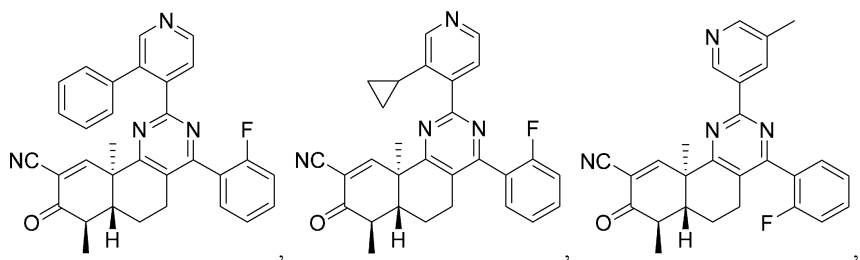
40



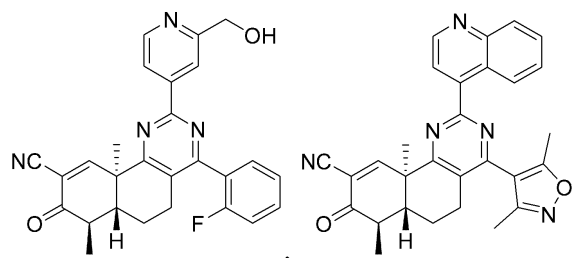
10



20

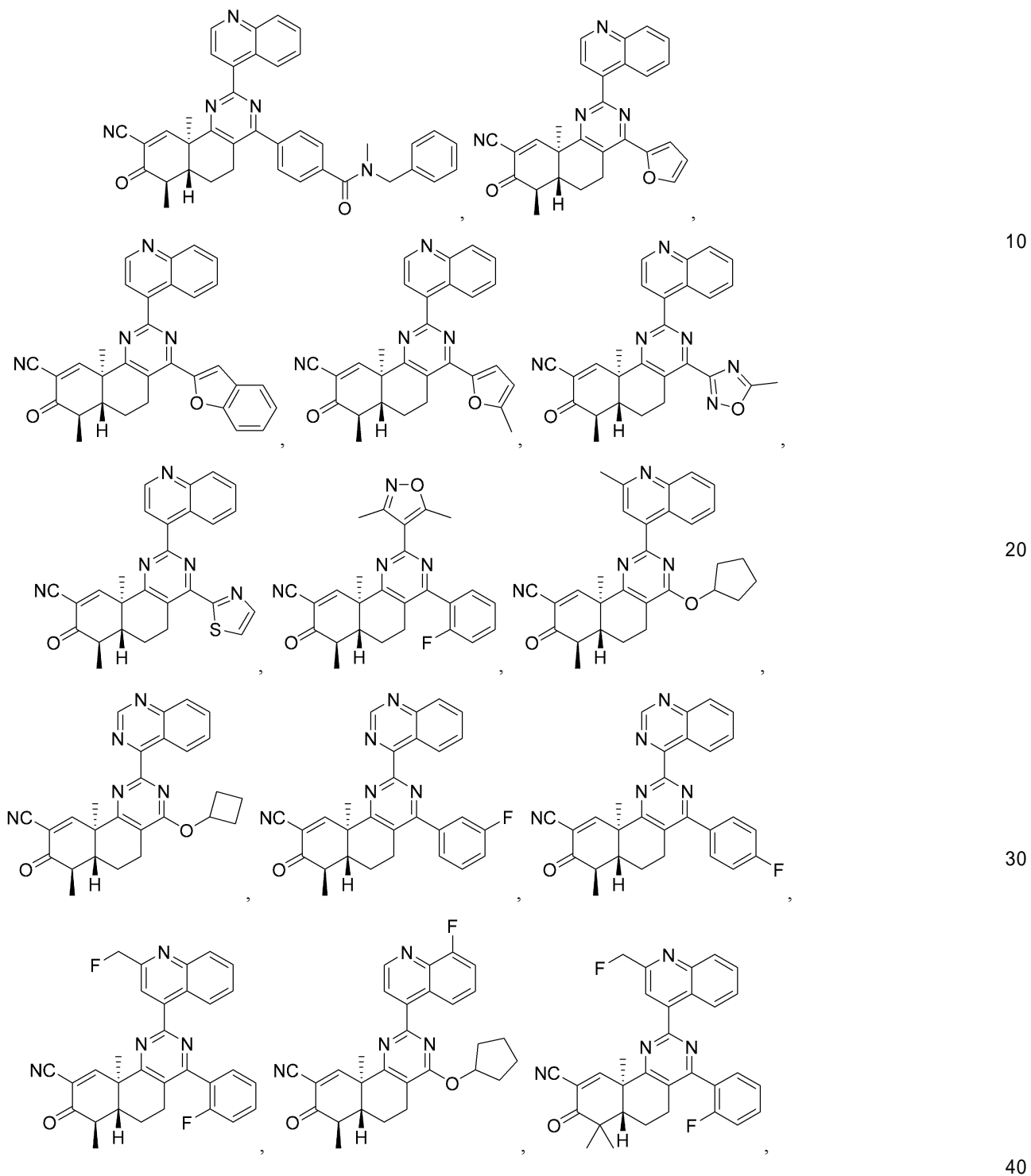


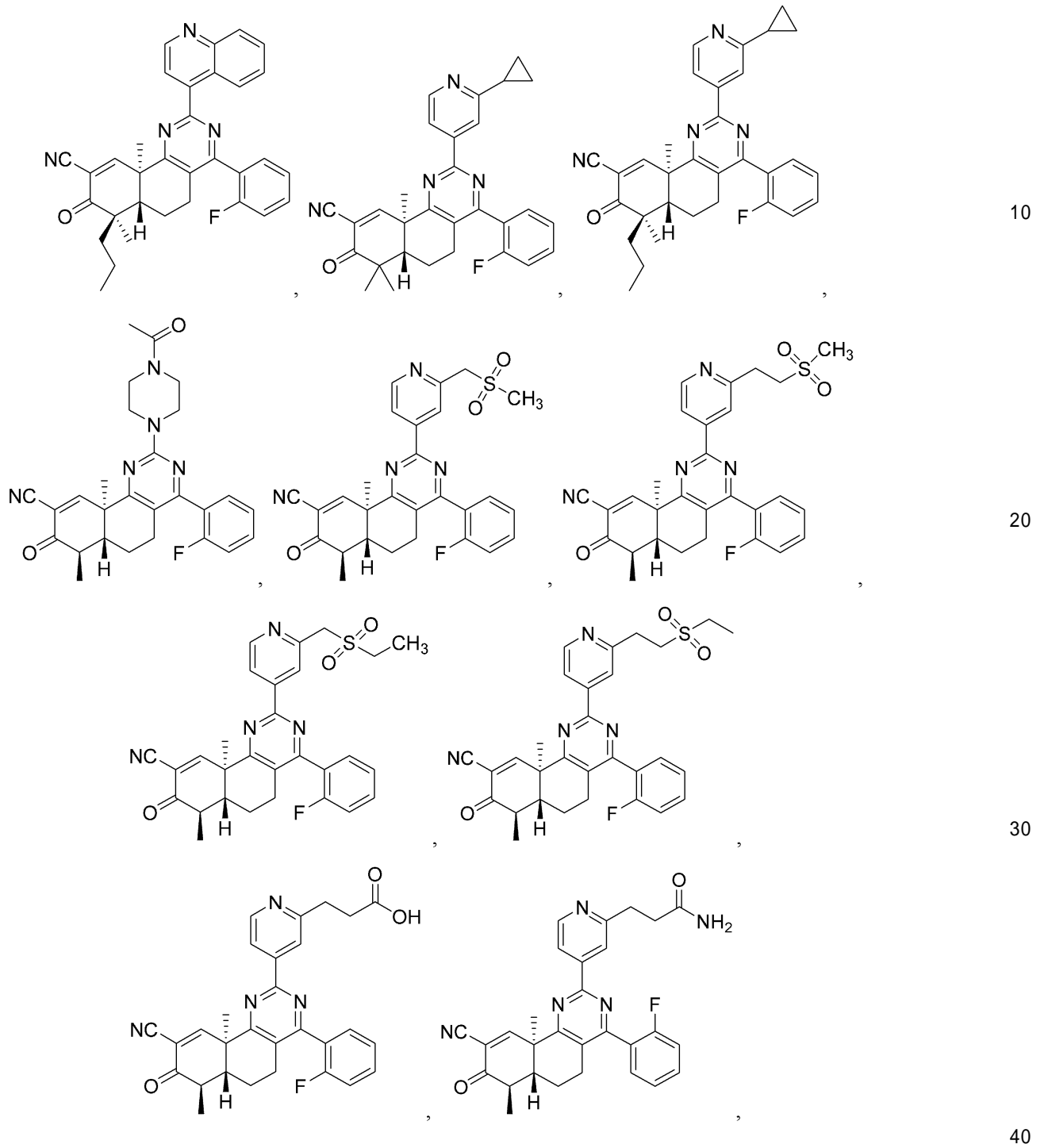
30

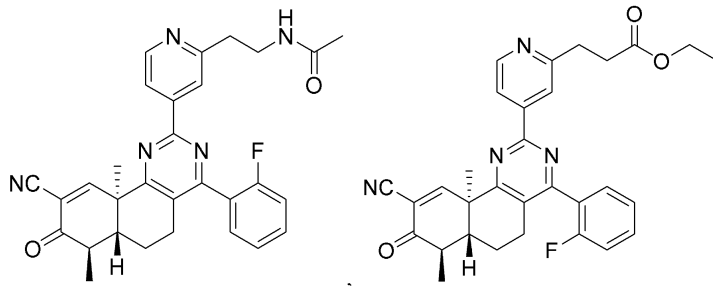


40

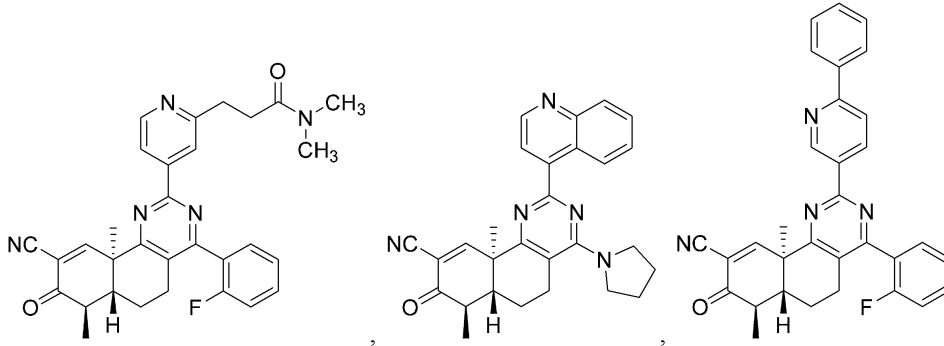
50



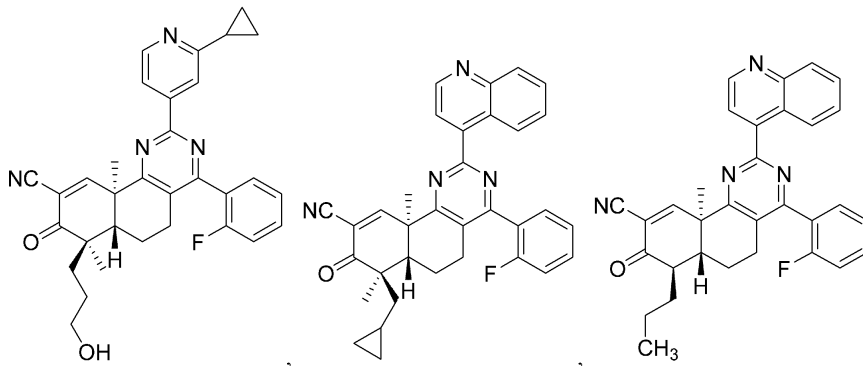




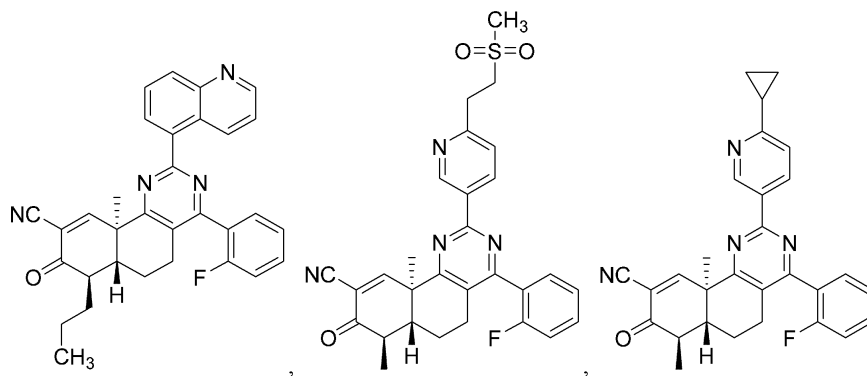
10



20

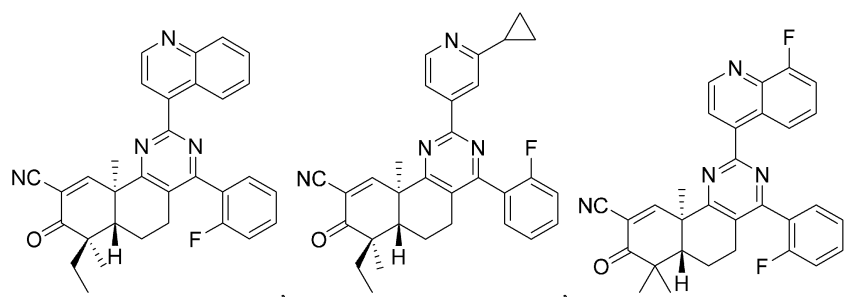


30

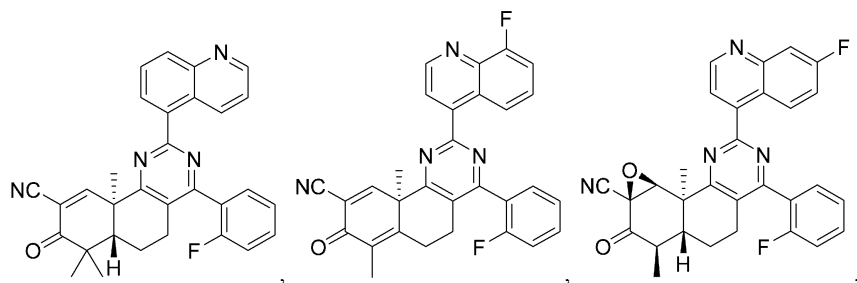


40

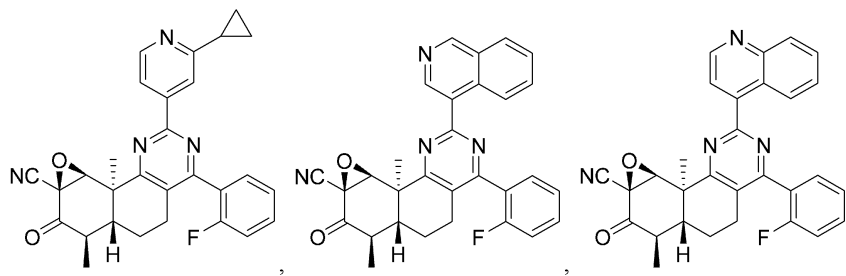
50



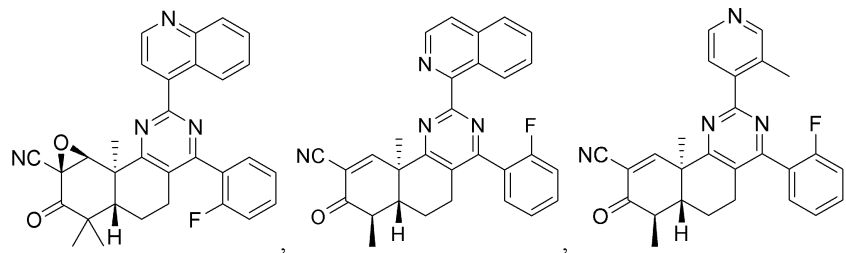
10



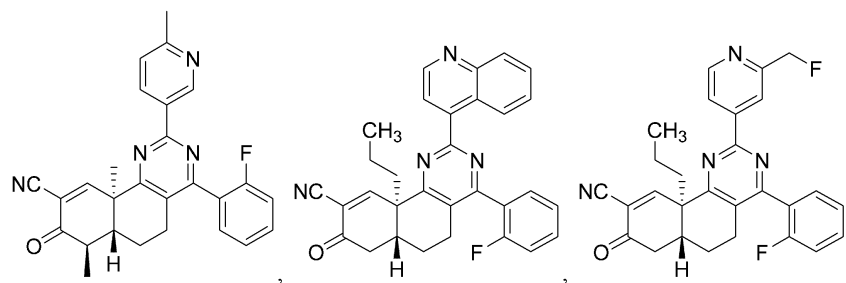
20



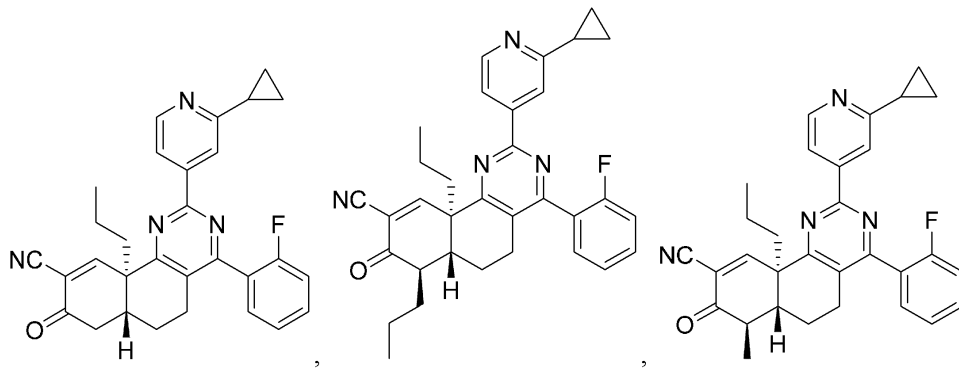
30



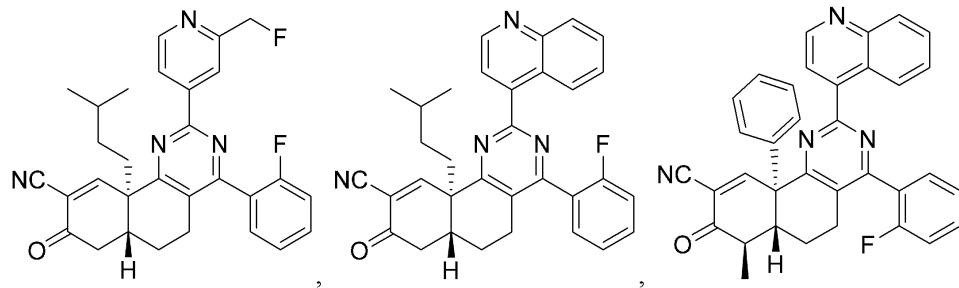
40



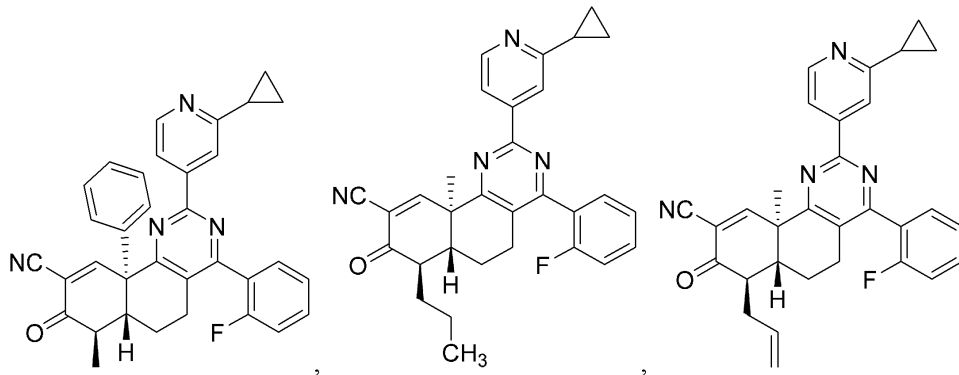
50



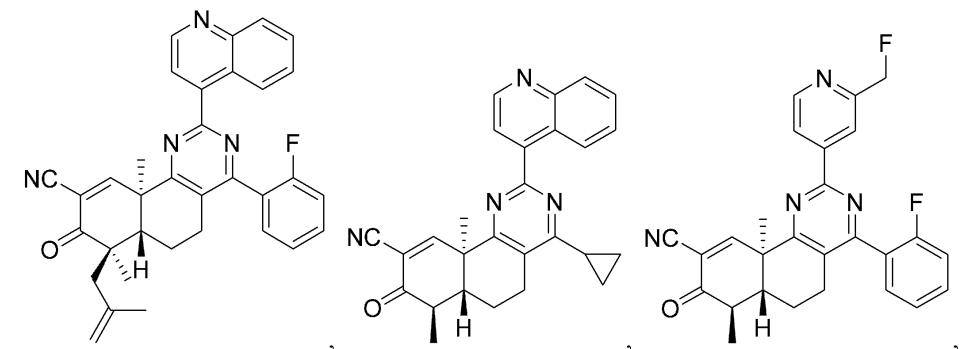
10



20

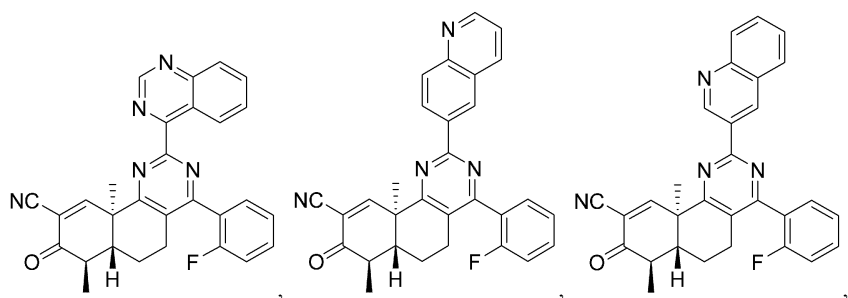


30

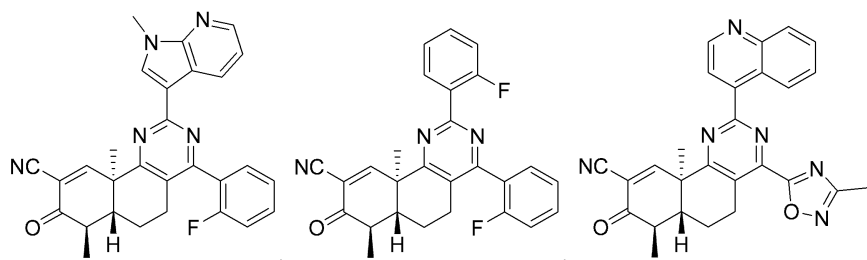
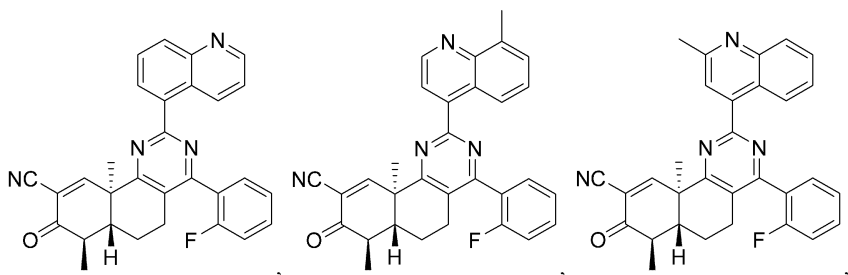


40

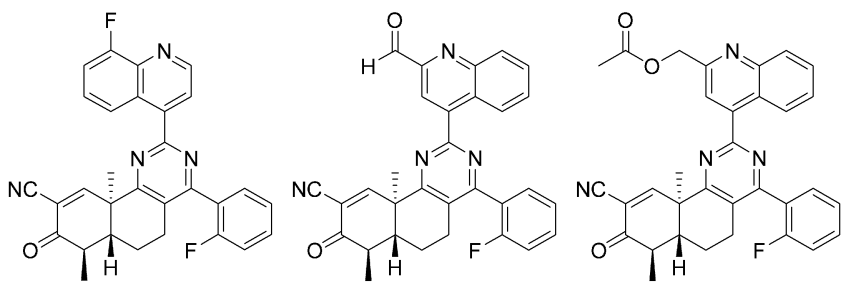
50



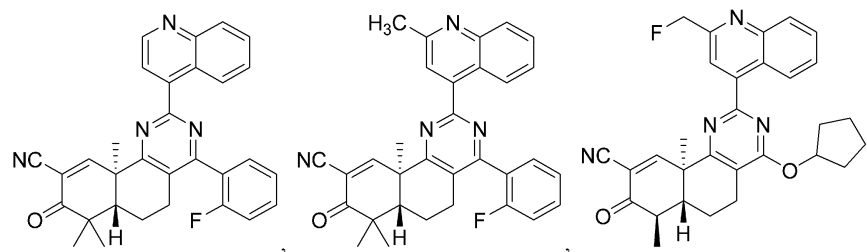
10



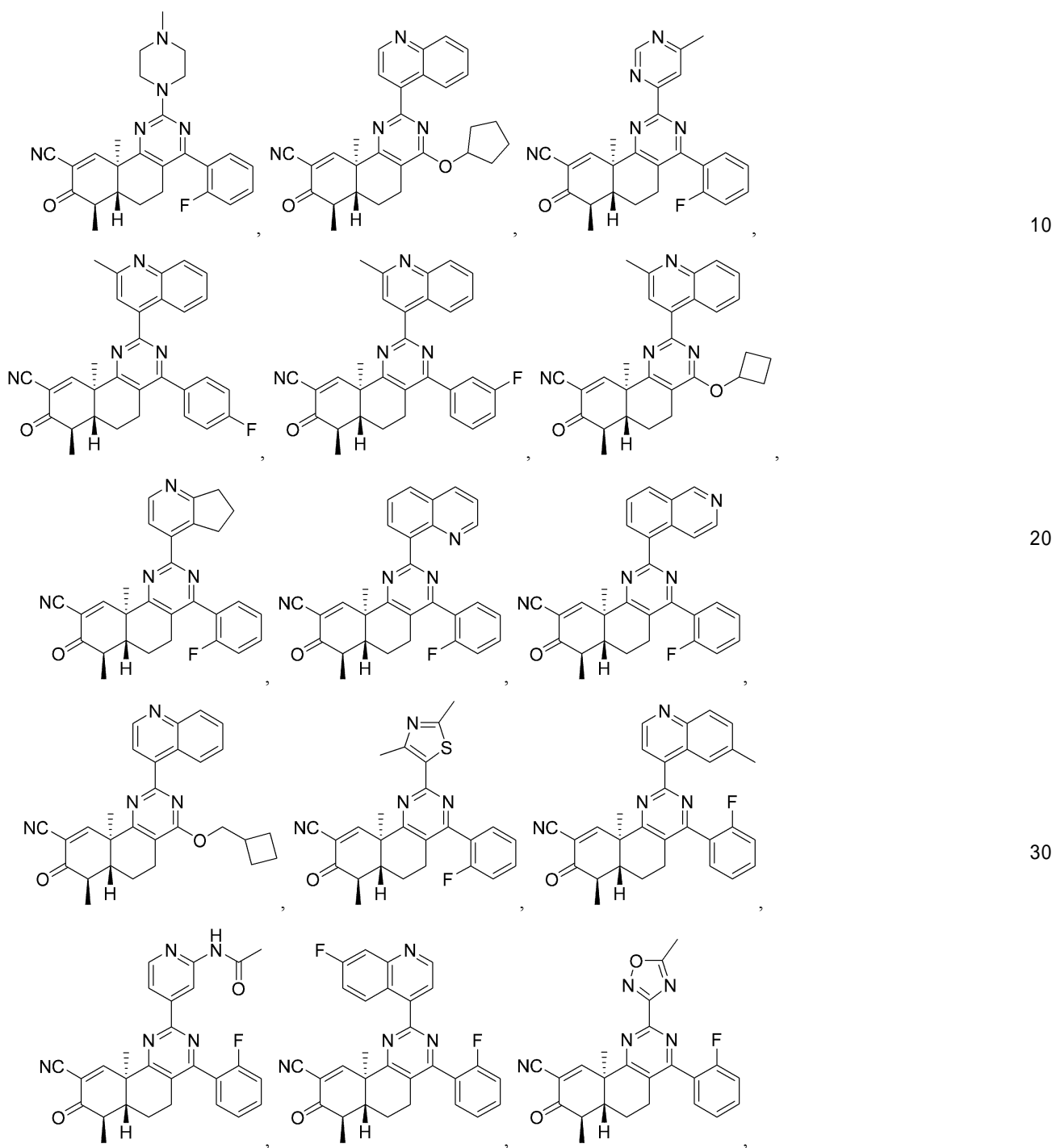
20

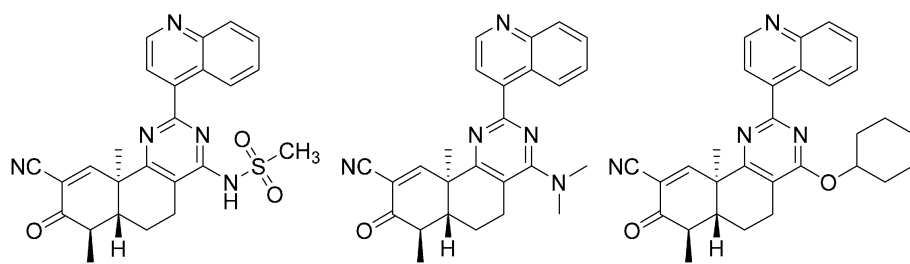


30

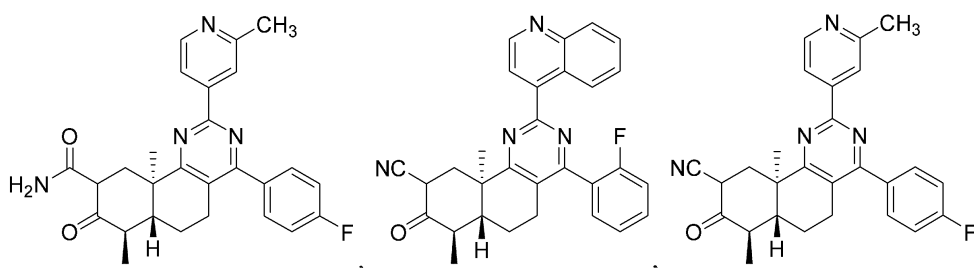
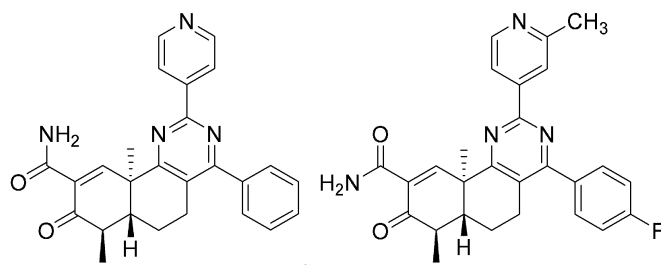


40

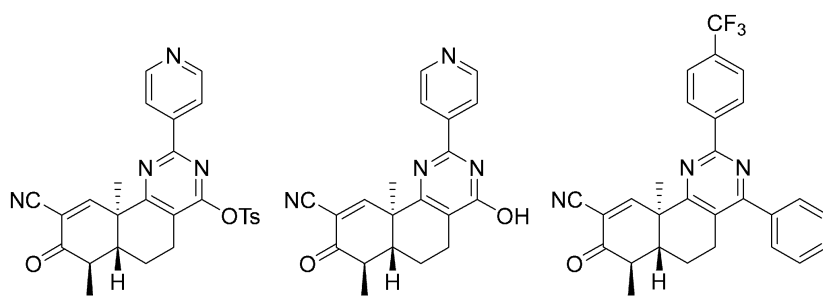




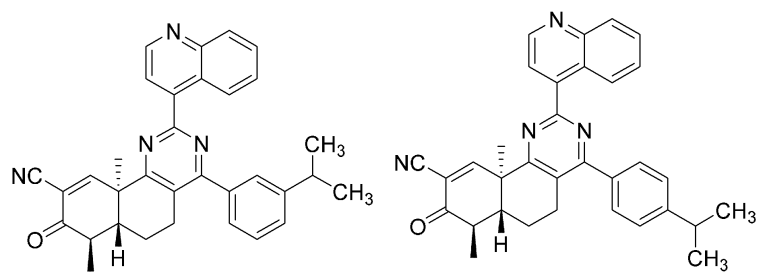
10



20

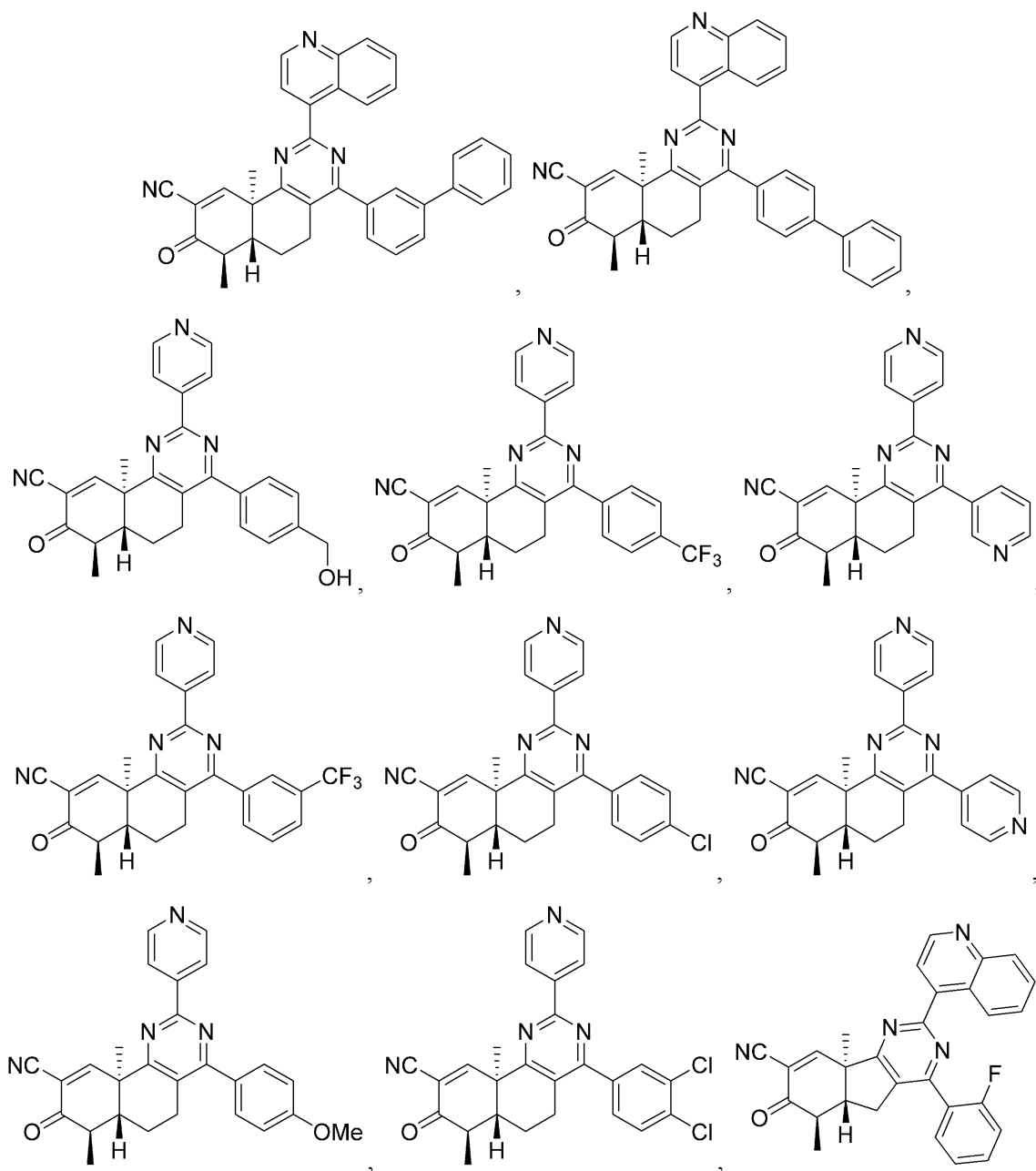


30



40

50



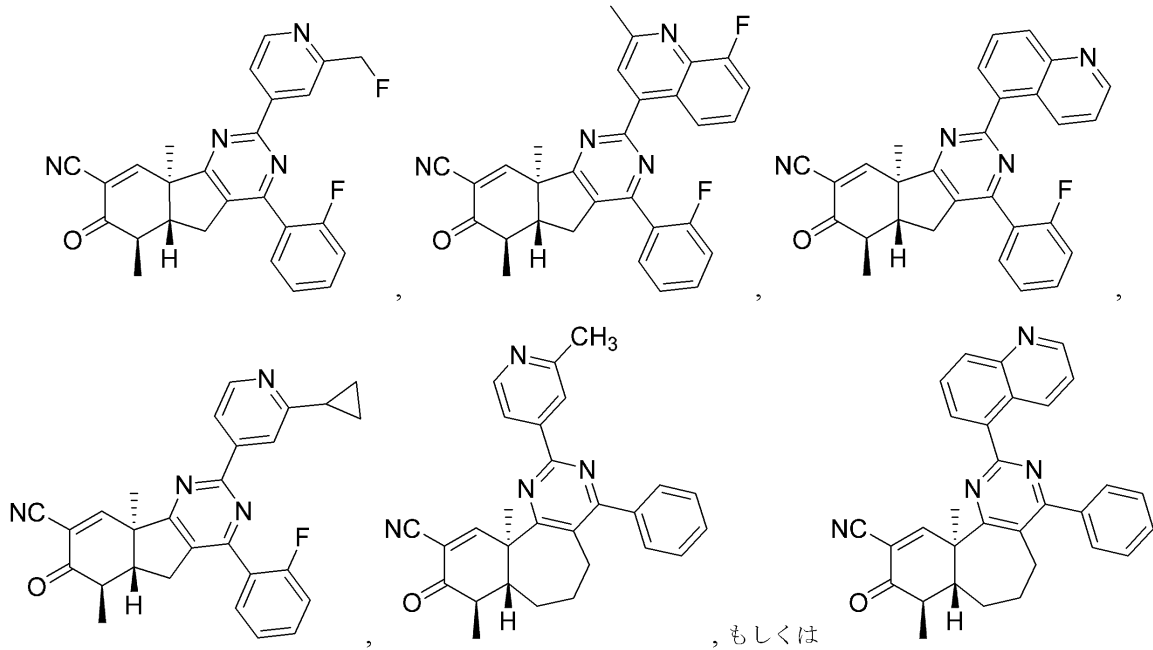
10

20

30

40

50



10

20

。【請求項 3 2】

(A) 請求項 1 ~ 31 のいずれか一項記載の化合物；および

(B) 賦形剤

を含み、任意で、経口投与用に、動脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、または静脈内投与用などの注射による投与用に、皮膚または眼への局部投与用などの局部投与用に製剤化されている、薬学的組成物。

【請求項 3 3】

薬学的有効量の請求項 1 ~ 31 のいずれか一項記載の化合物を含む、患者における疾患または障害を治療または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害が、自己免疫疾患、臓器拒絶反応、喘息、癌、神経障害、精神障害、神経精神障害、慢性疼痛症候群、炎症状態、網膜障害、または心血管疾患である、薬学的組成物。

30

【請求項 3 4】

自己免疫疾患が、乾癬、多発性硬化症、強皮症、関節リウマチ、ループス、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、白斑、ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、全身性硬化症、1型糖尿病、重症筋無力症、および炎症性腸疾患である、請求項 33 記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本願は、2016年12月16日に出願された、米国仮出願第62/435,588号に対する優先権の恩典を主張し、この全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

I. 発明の分野

本発明は、概して、生物学および医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、RA R関連オーファン受容体（ROR）に関連した疾患およびIL-17の過剰な産生に関連した疾患などの疾患の治療および予防のための、化合物、組成物、および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

50

II. 関連技術の説明

炎症性疾患、特に、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、および多発性硬化症などの自己免疫疾患は、患者の身体の健康および生活の質に重度かつ長期の有害作用を及ぼすことが多い。多くの患者において、これらの疾患は著しい能力障害を引き起こし、いくつかの場合（例えばループスおよび多発性硬化症）では重篤となることがある。腫瘍壊死因子（TNF）に対する治療抗体の開発など、治療選択肢の近年の進歩は、多くの患者の転帰および生活の質を改善してきた。しかしながら、相当数の患者がこれらの療法から症状の適当な軽減を達成しないか、またはそれらを耐容することができない。応答する患者においてでさえ、副作用が著しい場合があり、免疫抑制または他の合併症のために重篤となることもある。

10

【0004】

慢性炎症および自己免疫に関する近年の研究は、Th17細胞として知られるTリンパ球の亜集団が果たす重要な役割を明らかにしている。これらの細胞は、炎症性サイトカインであるインターロイキン17（IL-17）を産生する。過剰なレベルのIL-17は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、白斑、シェーグレン症候群、および強直性脊椎炎を含む様々な自己免疫疾患で報告されている（Miossec and Kolls, 2012; Yang et al., 2014; Gaffen et al., 2014）。エビデンスからは、IL-17が血管炎、アテローム性動脈硬化症、および炎症性肺疾患、例えば嚢胞性線維症および慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態においても大きな役割を果たしていることが示唆される。IL-17は、てんかん、ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、およびALSを含む神経変性疾患の病態生理にも

20

【0005】

Th17細胞はIL-17の唯一の供給源ではないが、これらの細胞は、関節炎の関節といった自己免疫疾患から損傷を受けている組織においてこのサイトカインの主要な供給源であることが報告されている。また、上昇したレベルのIL-17は、例えば、マトリックスメタロプロテイナーゼ（結合組織および軟骨に対する損傷源）の産生を刺激すること、および破骨細胞活性を刺激し骨の損傷を促進するNF- κ B活性化受容体リガンド（RANKL）の発現を増加させることにより、組織の分解を促進することが報告されている。

30

【0006】

IL-17の過剰産生を含むTh17細胞の不適切な活性は、特定のウイルス感染症および寄生虫感染症に関連した病態にも関連付けられている。例えば、IL-17は、トキソプラズマ原虫（*Toxoplasma gondii*）感染症に関連した重度の神経炎症の発症、およびリーシュマニア（*Leishmania*）感染症に関連した病変の重症度の増加に関連付けられている。これらおよび他の事例において、IL-17は、感染症を持続させ、過剰な炎症反応を促進し、感染病原体のクリアランスを阻害する役割を果たすようである（Waite and Skokos, 2011）。従って、IL-17の過剰な産生を防止または阻害するか、さもなければIL-17の循環レベルを低下させる療法は、炎症性および自己免疫関連の成分を有する疾患または障害を含めた広範囲の疾患または障害において有意な潜在性を有すると考えられる。

40

【0007】

Th17細胞の分化とそれらのIL-17産生との両方が、核内ホルモン受容体ファミリーのメンバーであるRAR関連オーファン受容体ROR γ tによってかなりの程度まで制御される。ROR γ tの発現は全ての型のTh17細胞に共通しており、それらの分化ならびにそれらの活性において重要な役割を果たす。ROR γ tは、T細胞、自然リンパ球系細胞、およびリンパ組織誘導細胞を含む他の細胞型におけるIL-17の産生も制御する（Bronner et al., 2016）。ROR γ t活性の阻害はIL-17の発現の低減をもたらすことが示された。従って、ROR γ tの小分子阻害剤の同定および合成は、非常に興味深い。

50

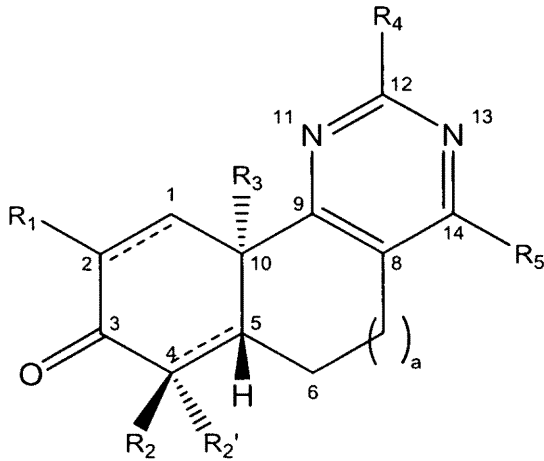
【発明の概要】

【0008】

本開示は、抗炎症および/または抗酸化特性を有するピリミジニル三環式エノン誘導体を含む、新規の化合物、それらの薬学的組成物、それらの製造方法、ならびに、ROR 核内受容体の阻害、IL-17に関連したおよび/またはIL-17過剰産生に関連した疾患または障害の予防および治療のための使用を含む、それらの使用方法を提供する。

【0009】

いくつかの局面において、本開示は、下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

10

20

30

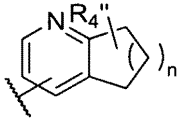
40

50

R_b は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

m は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R_{4'''}

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R_5 は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_c-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_cは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

10

20

30

40

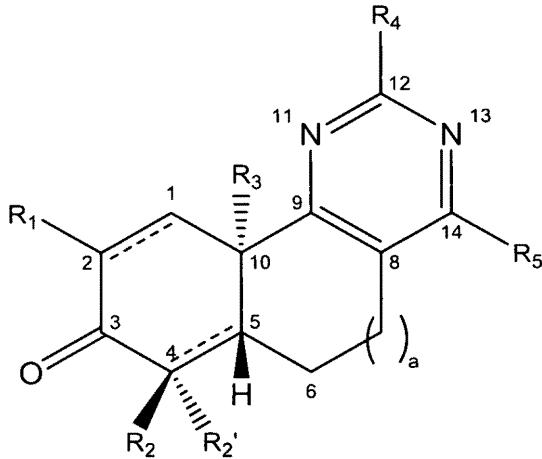
50

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、 R_2' および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0010】

いくつかの態様において、本開示は、下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

a は、0、1、または2であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-$ アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R_2' は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、 R_2' は存在せず；

R_3 は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

(ここで、

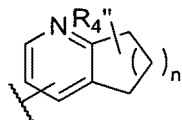
X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

m は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C

18)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄''

(ここで、

X₂は、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレレンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレレンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の11個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_c-A₂

(ここで、

Y₂は、アレレンジイル(C₈)または置換アレレンジイル(C₈)であり；

R_cは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0011】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

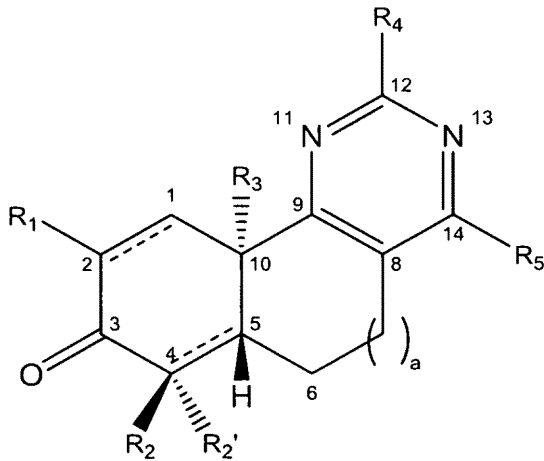
10

20

30

40

50



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは -X₁-(CH₂)_m-R₄'

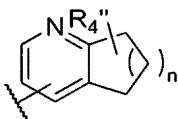
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R_{4'''}

10

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

20

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

30

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_c-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_cは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

40

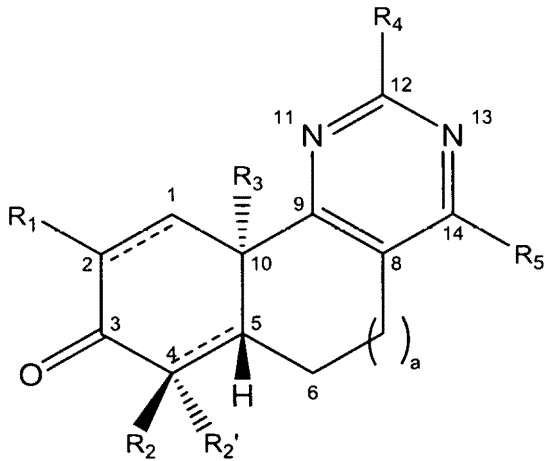
R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0012】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは
-X₁-(CH₂)_m-R₄'

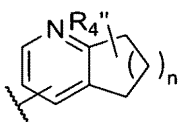
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R_{4'''}

10

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

20

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

30

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_c-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_cは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

40

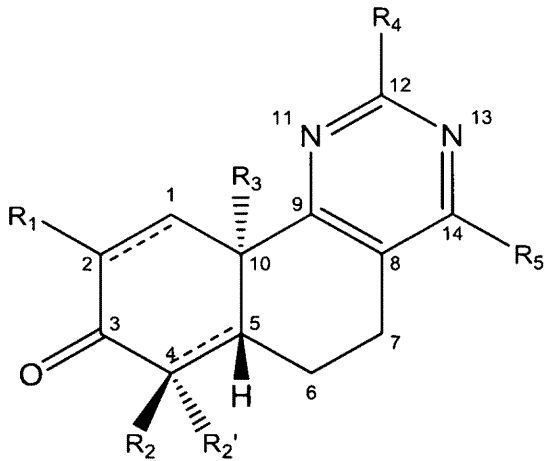
R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0013】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



(II)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは
-X₁-(CH₂)_m-R₄'

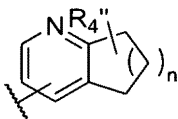
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R_{4'''}

10

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

20

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

30

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_c-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_cは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

40

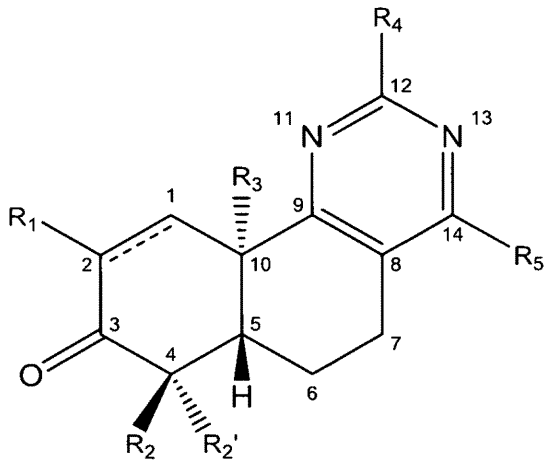
R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0014】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



(III)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R_2' は、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり；

R_3 は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

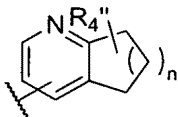
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

10

20

30

40

50

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d；

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0015】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

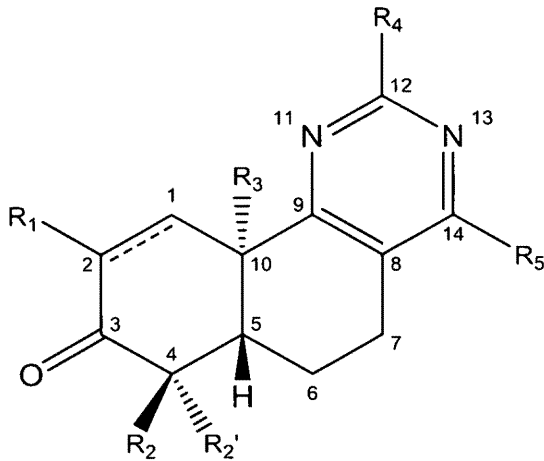
10

20

30

40

50



(III)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

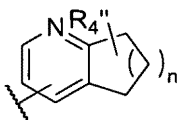
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

10

20

30

40

50

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリーール(C₈)、ヘテロアリーール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリーールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリーール(C₈)、ヘテロアリーール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリーールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリーール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリーール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂；

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0016】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

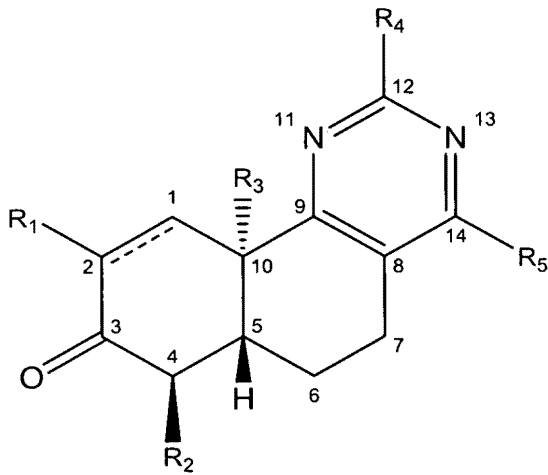
10

20

30

40

50



(IV)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

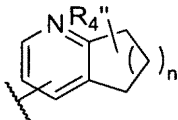
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もし

くは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0017】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

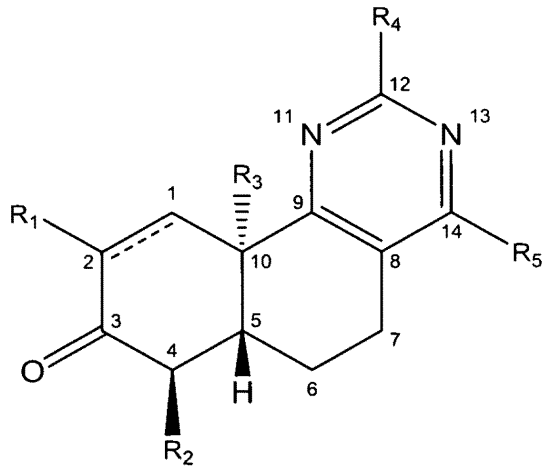
10

20

30

40

50



(IV)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

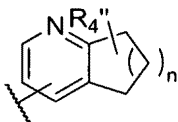
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もし

10

20

30

40

50

くは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0018】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

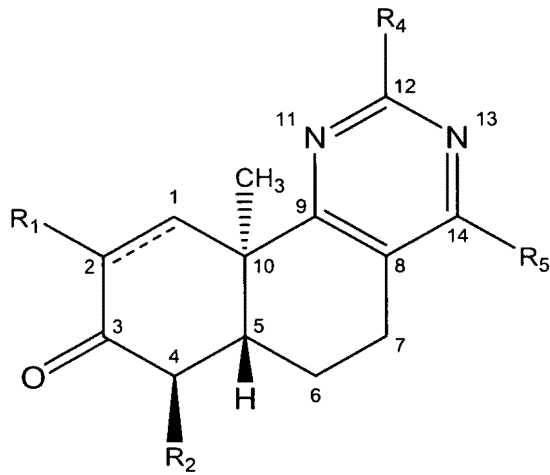
10

20

30

40

50



(V)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂~18)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

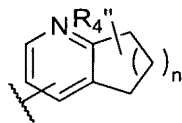
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキ

10

20

30

40

50

シ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0019】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

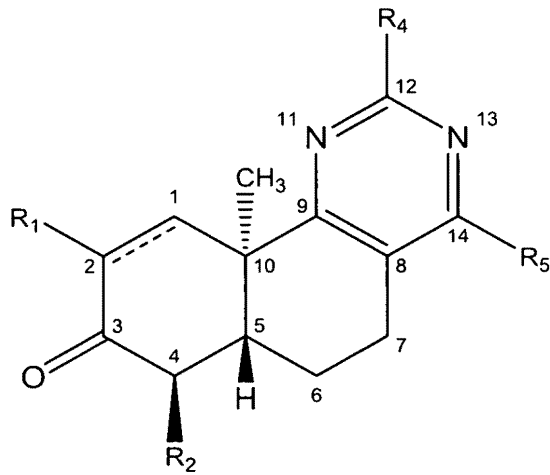
10

20

30

40

50



(V)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

(ここで、

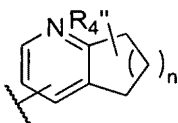
X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)

、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキ

10

20

30

40

50

シ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0020】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

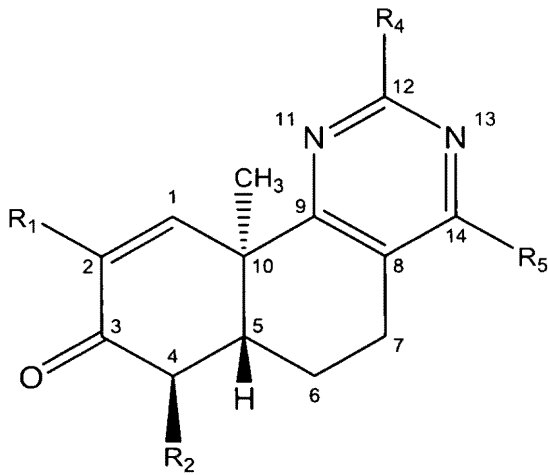
10

20

30

40

50



(VI)

式中、

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

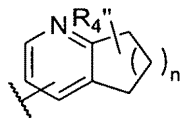
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-

10

20

30

40

50

アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり;

pは、0、1、2、3、または4であり;かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり;かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり;かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり;

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり;かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d;

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり;かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0021】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される:

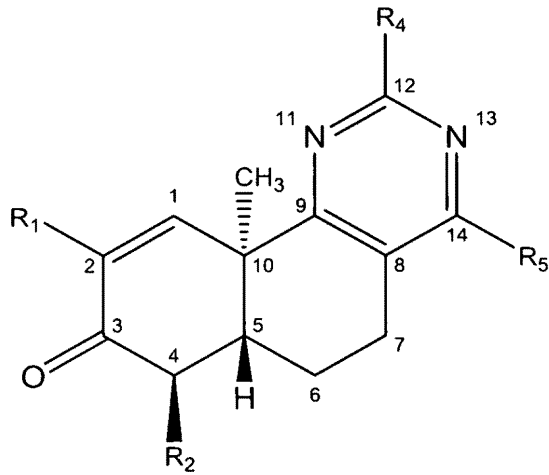
10

20

30

40

50



(VI)

式中、

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

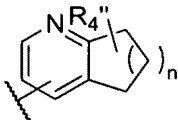
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アル

10

20

30

40

50

キルスルホニル(C₈)、アリアルスルホニル(C₈)、アルコキシルスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_{4'''}は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリアル(C₈)、ヘテロアリアル(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリアルスルホニル(C₈)、アルコキシルスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリアル(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリアル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

$-A_3R_d$

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

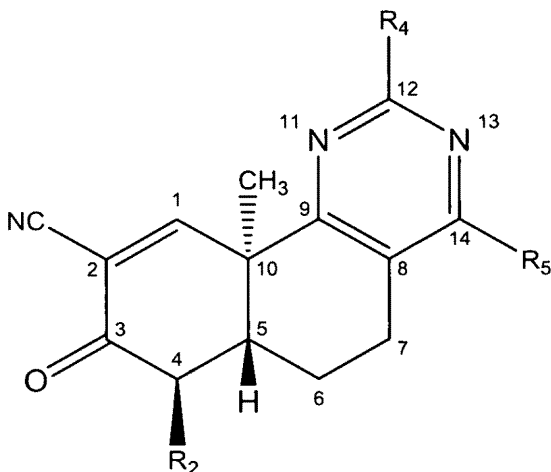
R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0022】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



(VII)

式中、

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは
-X₁-(CH₂)_m-R₄'

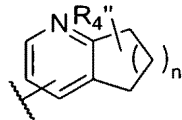
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは
-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレレンジイル(C₁₂)、置換アレレンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレレンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレレンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミ

ノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

10

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

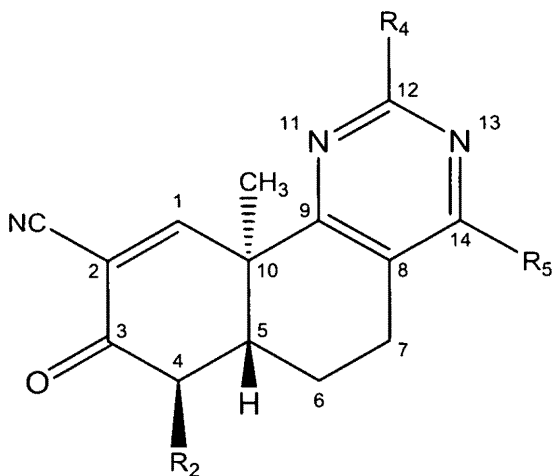
R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0023】

他の態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

20



(VII)

30

式中、

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは

40

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

(ここで、

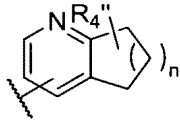
X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

50

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

【0024】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさら

10

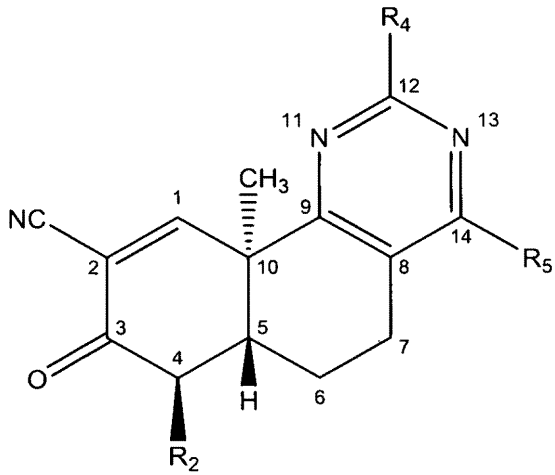
20

30

40

50

に定義される：



(VII)

10

式中、

R₂は、水素、アルキル(C₁₂)、または置換アルキル(C₁₂)であり；

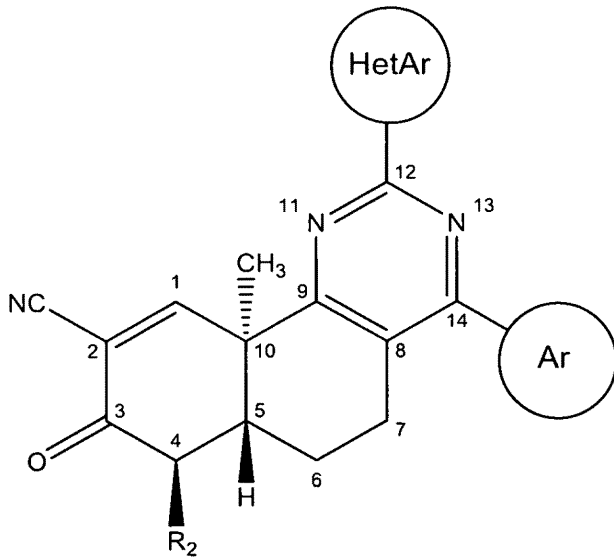
R₄は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

【0025】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

20



(VIII)

30

式中、

R₂は、アルキル(C₁₂)または置換アルキル(C₁₂)であり；

HetArは、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

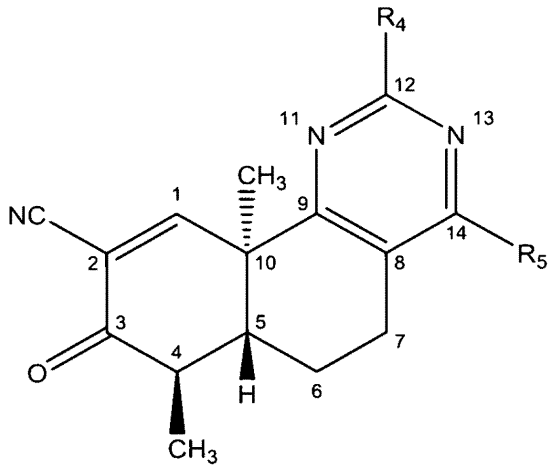
Arは、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

【0026】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

40

50



(IX)

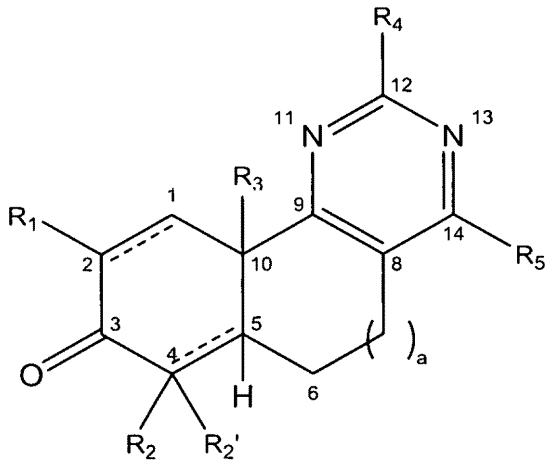
式中、

R₄は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

【0027】

他の態様において、本開示は、下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する；



(X)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、もしくは最後の4つの基の置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり、但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のう

10

20

30

40

50

ちのいずれかの置換型であり；

R₄は、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、あるいは

-X₁-(CH₂)_m-R₄'

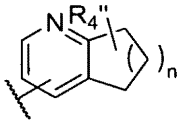
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレレンジイル(C₁₂)、置換アレレンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレレンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレレンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

【0028】

いくつかの態様において、炭素原子1と炭素原子2の間の結合は、エポキシ化二重結合である。他の態様において、炭素原子1と炭素原子2の間の結合は、二重結合である。いくつかの態様において、炭素原子4と炭素原子5の間の結合は、単結合である。他の態様におい

10

20

30

40

50

て、炭素原子4と炭素原子5の間の結合は、二重結合である。いくつかの態様において、aは1である。いくつかの態様において、R₁はシアノである。

【0029】

いくつかの態様において、R₂は、アルキル(C₁₋₁₂)または置換アルキル(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₂は、アルキル(C₁₋₁₂)、例えば、メチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの態様において、R₂はメチルである。いくつかの態様において、R₂は、置換アルキル(C₁₋₁₂)、例えば、3-ヒドロキシプロピルである。他の態様において、R₂は、アルケニル(C₁₋₁₂)または置換アルケニル(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₂は、アルケニル(C₁₋₁₂)、例えば、2-プロペニルである。いくつかの態様において、R₂'は水素である。他の態様において、R₂'は、アルキル(C₁₋₁₂)または置換アルキル(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₂'は、アルキル(C₁₋₁₂)、例えば、メチルである。

10

【0030】

いくつかの態様において、R₃は、アルキル(C₁₋₁₂)または置換アルキル(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₃は、アルキル(C₁₋₁₂)、例えば、メチル、プロピル、またはイソペンチルである。いくつかの態様において、R₃はメチルである。他の態様において、R₃は、アリール(C₁₋₁₂)または置換アリール(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₃は、アリール(C₁₋₁₂)、例えば、フェニルである。

【0031】

いくつかの態様において、R₄は、アルキル(C₂₋₁₈)または置換アルキル(C₂₋₁₈)である。他の態様において、R₄は、ヘテロアリール(C₁₋₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₋₁₈)である。いくつかの態様において、R₄は、ヘテロアリール(C₁₋₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₋₁₂)基であり、ここで、芳香環中のヘテロ原子のうちの少なくとも1つは窒素原子である。いくつかの態様において、R₄は、ヘテロアリール(C₁₋₁₈)、例えば、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-(2-シシロプロピル(cyclopropyl))-ピリジニル、5-(2-シシロプロピル)-ピリジニル、4-(2-モルホリノ)-ピリジニル、4-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、3-(6-メチル)-ピリジニル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、3-(N-メチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、5-イソキノリニル(isoquinolinylyl)、2-イソキノリニル、1-イソキノリニル、4-(2-フェニル)-ピリジニル、5-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、4-(3,5-ジメチル)-イソオキサゾリル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-(4-メチル)-ピリジニル、4-(6-メチル)-ピリミジニル、6-(4-メチル)-ピリミジニル、4-ピリダジニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、8-キノリニル、4-イソキノリニル、3-(8-メチル)-キノリニル、3-(1-メチル)-キノリニル、4-(2-メチル)-キノリニル、4-(2-イソプロピル)-キノリニル、4-(6-メチル)-キノリニル、4-(7-メチル)-キノリニル、4-(8-メチル)-キノリニル、2-(N-メチル)-インドリル、5-(2,4-ジメチル)-チアゾリル、または5-(3-メチル)-オキサジゾリル(oxadiazolyl)である。他の態様において、R₄は、置換ヘテロアリール(C₁₋₁₈)、例えば、4-(2-トリフルオロメチル)-ピリジニル、4-(3-フルオロ)-ピリジニル、4-(2-メトキシ)-ピリジニル、4-(2-ヒドロキシメチル)-ピリジニル、4-(2-アセチルアミノ)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-ピリジニル、4-(2-アセトアミジルエチル)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-キノリニル、4-(2-アセトキシメチル)-キノリニル、4-(2-ホルミル)-キノリニル、4-(6-フルオロ)-キノリニル、4-(7-フルオロ)-キノリニル、4-(8-フルオロ)-キノリニル、4-(6,8-ジフルオロ)-キノリニル、4-(6-フルオロ-2-メチル)-キノリニル、または4-(8-フルオロ-2-メチル)-キノリニルである。

20

30

40

【0032】

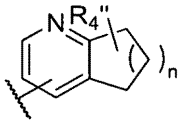
他の態様において、R₄は、アリール(C₁₋₁₂)または置換アリール(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₄は、アリール(C₁₋₁₂)、例えば、フェニルである。他の態様において、R₄は、置換アリール(C₁₋₁₂)、例えば、2-フルオロフェニルまたは4-トリフルオロメチルフェニルである。他の態様において、R₄は、シクロアルキル(C₁₋₁₂)または置換シクロアルキル(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様において、R₄は、シクロアルキル(C₁₋₁₂)、例

50

例えば、シクロヘキシルである。

【0033】

他の態様において、 R_4 は



であり；

ここで、

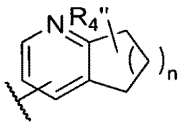
n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。

10

【0034】

他の態様において、 R_4 は



であり；

ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

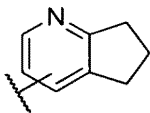
R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。

20

30

【0035】

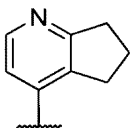
いくつかの態様において、 R_4 は



である。

【0036】

いくつかの態様において、 R_4 は



である。

【0037】

他の態様において、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)または置換ヘテロシクロアル

40

50

キル(C₁₈)である。いくつかの態様において、R₄は、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、例えば、モルホリニル、4-ピペリジニル、3-(5-メチル-)1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、または4-N-メチルピペラジニルである。他の態様において、R₄は、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、例えば、N-t-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジニル、N-アセチル-4-ピペリジニル、N-t-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、N-アセチル-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、または4-N-アセチルピペラジニルである。他の態様において、R₄は水素である。

【0038】

他の態様において、R₄は、-X₁-(CH₂)_m-R₄'であり；ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない。

【0039】

他の態様において、R₄は、-X₁-(CH₂)_m-R₄'であり；ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

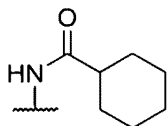
R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。

【0040】

いくつかの態様において、X₁はNR_bであり、ここで、R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)である。いくつかの態様において、R_bは水素である。いくつかの態様において、mは0または1である。いくつかの態様において、mは0である。いくつかの態様において、R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。いくつかの態様において、R₄'は、ヘテロアリール(C₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₂)である。いくつかの態様において、R₄'は、ヘテロアリール(C₁₂)、例えば、4-ピリジニルである。

【0041】

他の態様において、R₄はアミノである。他の態様において、R₄は、アミド(C₁₂)または置換アミド(C₁₂)である。いくつかの態様において、R₄は、アミド(C₁₂)、例えば



である。

【0042】

他の態様において、R₄は、-X₂-(CH₂)_p-R₄'''であり；ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシ

10

20

30

40

50

ルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。

【0043】

他の態様において、-X₂-(CH₂)_p-R₄'''であり；ここで、

X₂は、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。

10

【0044】

いくつかの態様において、X₂は、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)である。いくつかの態様において、X₂は、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、例えば、ピリジン-2,4-ジイルまたはピリジン-2,5-ジイルである。他の態様において、X₂は、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)または置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)である。いくつかの態様において、X₂は、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、例えば、ピペリジン-1,4-ジイル、ピペラジン-1,4-ジイル、または1,2,3,6-テトラヒドロピペリジン-1,5-ジイルである。いくつかの態様において、pは0、1、または2である。いくつかの態様において、pは0である。他の態様において、pは1である。他の態様において、pは2である。

20

【0045】

いくつかの態様において、R₄'''は、アシル(C₈)または置換アシル(C₈)である。いくつかの態様において、R₄'''は、アシル(C₈)、例えば、アセチルである。他の態様において、R₄'''は、アミド(C₈)または置換アミド(C₈)である。いくつかの態様において、R₄'''は、アミド(C₈)、例えば、アセトアミジルである。他の態様において、R₄'''は、置換アシル(C₈)、例えば、カルボキシである。他の態様において、R₄'''は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である。いくつかの態様において、R₄'''は、シクロアルキル(C₈)、例えば、シクロプロピルである。他の態様において、R₄'''は、アルキルスルホニル(C₈)または置換アルキルスルホニル(C₈)である。いくつかの態様において、R₄'''は、アルキルスルホニル(C₈)、例えば、-S(O)₂CH₃または-S(O)₂CH₂CH₃である。他の態様において、R₄'''は、-C(O)-アルコキシ(C₈)、例えば、-C(O)OEtである。他の態様において、R₄'''は、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、例えば、-C(O)NMe₂である。

30

【0046】

いくつかの態様において、R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。いくつかの態様において、R₅は、アリール(C₁₂)、例えば、フェニル、4-メチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、1,3-ピフェニル、または1,4-ピフェニルである。他の態様において、R₅は、1つまたは複数のフッ素原子をさらに含む。いくつかの態様において、R₅は、置換アリール(C₁₂)、例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、または3,4-ジクロロフェニルである。他の態様において、R₅は、シクロアルキル(C₁₂)または置換シクロアルキル(C₁₂)、例えば、シクロプロピルである。他の態様において、R₅は、シクロアルコキシ(C₁₂)または置換シクロアルコキシ(C₁₂)、例えば、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、またはシクロヘキシルオキシである。他の態様において、R₅は、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、またはこれらの基のどちらかの置換型である。いくつかの態様において、R₅は、ジアルキルアミノ(C₁₂)または置換ジアルキルアミノ(C₁₂)である。いくつかの態様

40

50

において、 R_5 は、ジアルキルアミノ(C_8)または置換ジアルキルアミノ(C_8)、例えば、ジメチルアミノである。他の態様において、 R_5 は、アルキルスルホニルアミノ(C_{12})または置換アルキルスルホニルアミノ(C_{12})、例えば、メチルスルホニルアミノである。他の態様において、 R_5 は、 $-OY_1-A_1$ であり；

ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C_8)または置換アルカンジイル(C_8)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C_8)または置換シクロアルキル(C_8)である。

【0047】

いくつかの態様において、 Y_1 はメチレンである。いくつかの態様において、 A_1 はシクロブチルである。いくつかの態様において、 R_5 は下記である。

【0048】

他の態様において、 R_5 は、 $-Y_2-C(O)NR_C-A_2$ であり；ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C_8)または置換アレーンジイル(C_8)であり；

R_C は、水素、アルキル(C_6)、または置換アルキル(C_6)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C_{12})または置換アラルキル(C_{12})である。

【0049】

いくつかの態様において、 Y_2 は、アレーンジイル(C_8)、例えば、ベンゼンジイルである。いくつかの態様において、 R_C は、アルキル(C_6)、例えば、メチルである。いくつかの態様において、 A_2 は、アラルキル(C_{12})、例えば、ベンジルである。

【0050】

他の態様において、 R_5 は、ヘテロアリール(C_{12})または置換ヘテロアリール(C_{12})である。いくつかの態様において、 R_5 は、ヘテロアリール(C_{12})、例えば、5-(3-メチル)-オキサジアゾリル、4-(3,5-ジメチル)-イソオキサゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、2-チアゾリル、5-(2-メチル)-フラニル、3-ピリジニル、または4-ピリジニルである。他の態様において、 R_5 はヒドロキシである。他の態様において、 R_5 は $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$ である。他の態様において、 R_5 は、ヘテロシクロアルキル(C_{12})または置換ヘテロシクロアルキル(C_{12})である。いくつかの態様において、 R_5 は、ヘテロシクロアルキル(C_{12})、例えば、ピロリジニルである。他の態様において、 R_5 は、アルコキシ(C_{12})または置換アルコキシ(C_{12})である。いくつかの態様において、 R_5 は、アルコキシ(C_{12})、例えば、メトキシまたはイソプロポキシである。他の態様において、 R_5 は、アラルキル(C_{12})または置換アラルキル(C_{12})である。いくつかの態様において、 R_5 は、アラルキル(C_{12})、例えば、ベンジルである。

【0051】

いくつかの態様において、化合物は、下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

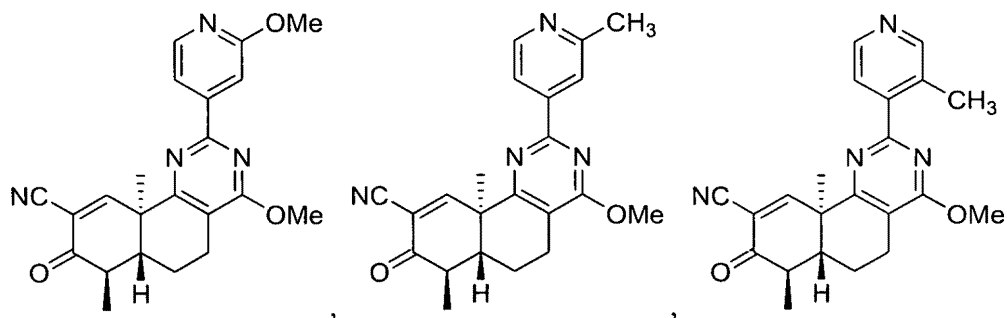
10

20

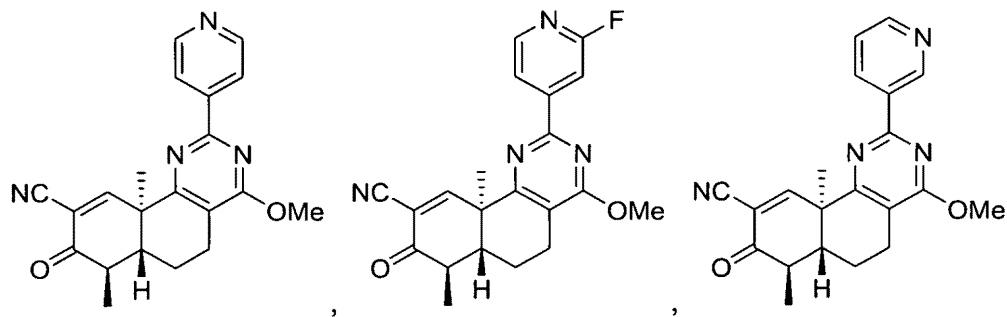
30

40

50



10

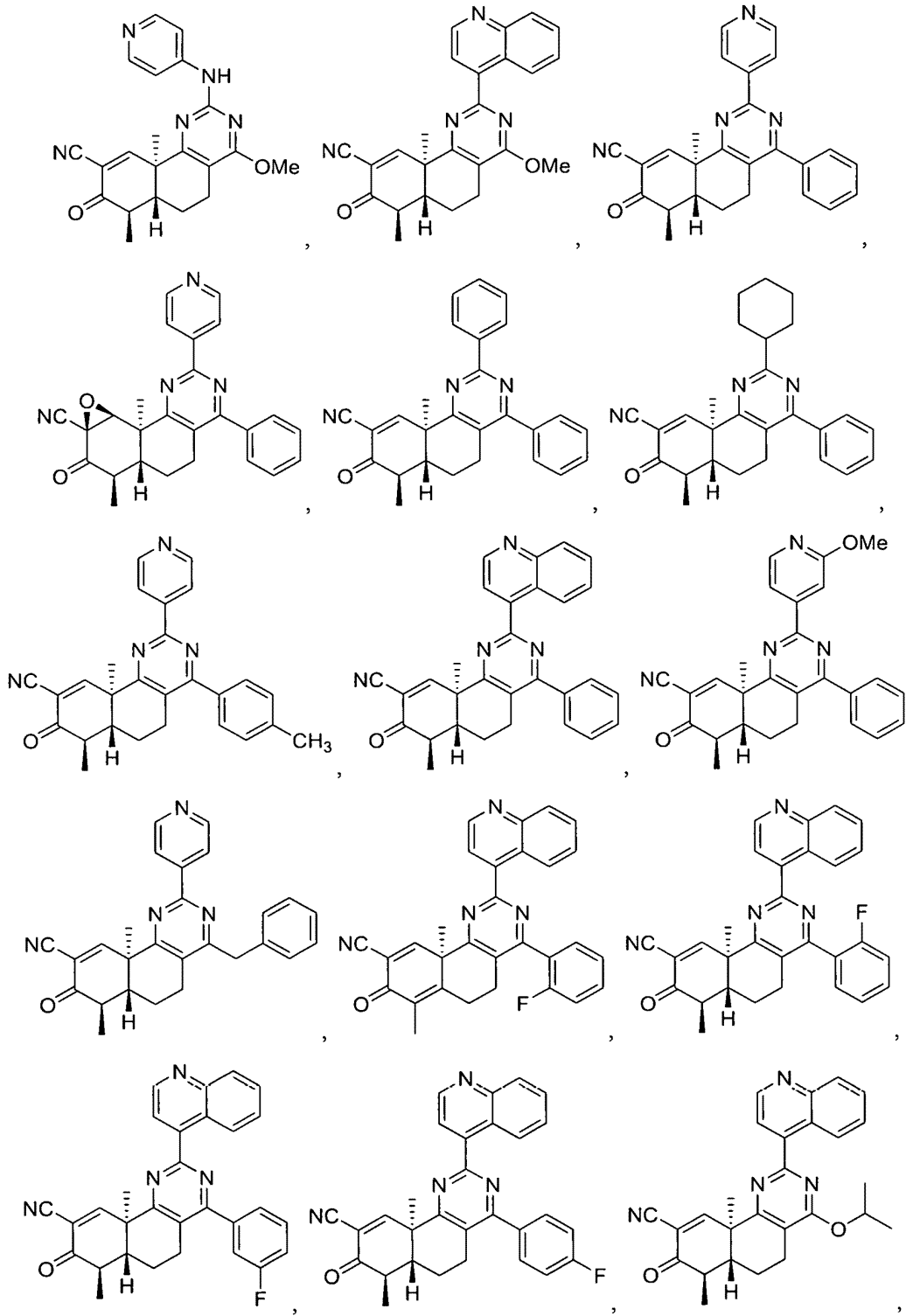


20

30

40

50



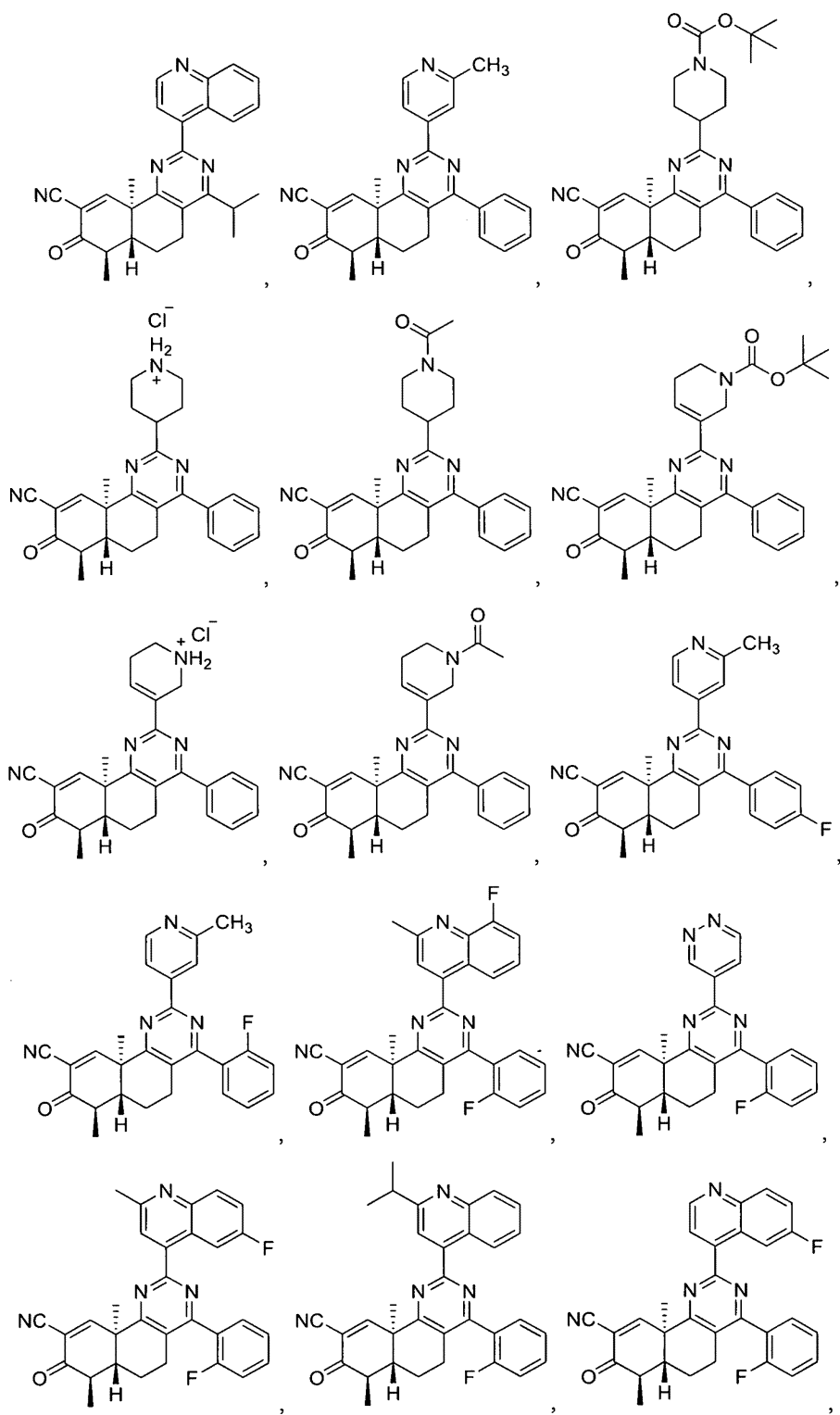
10

20

30

40

50



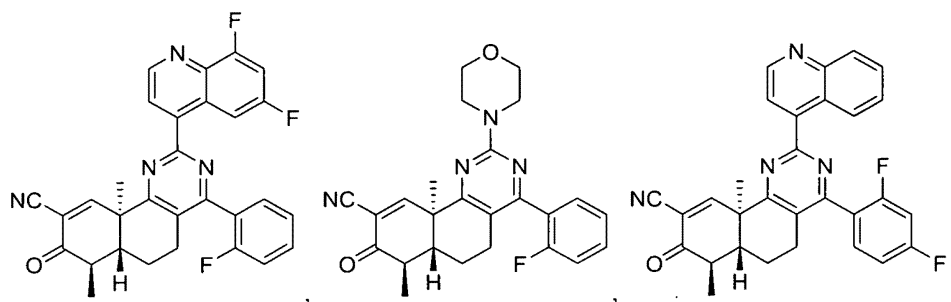
10

20

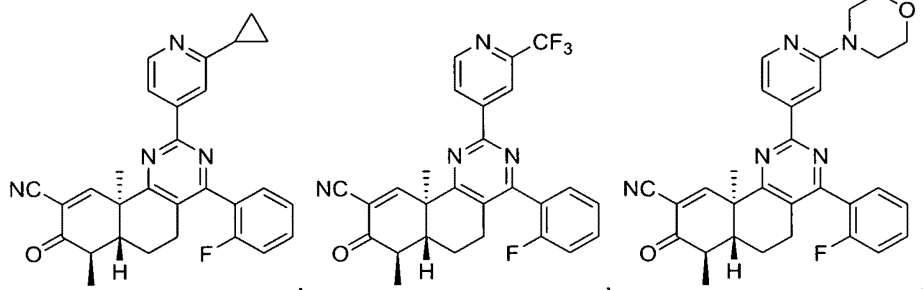
30

40

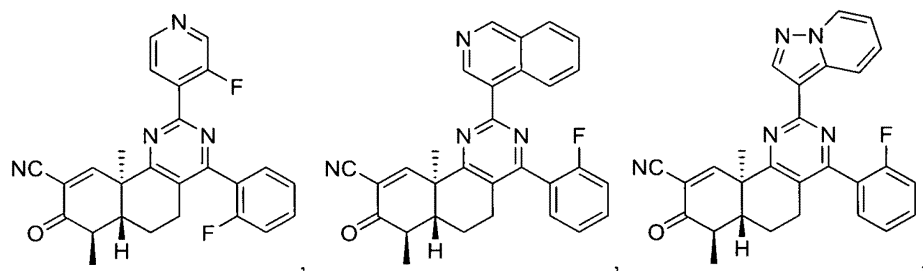
50



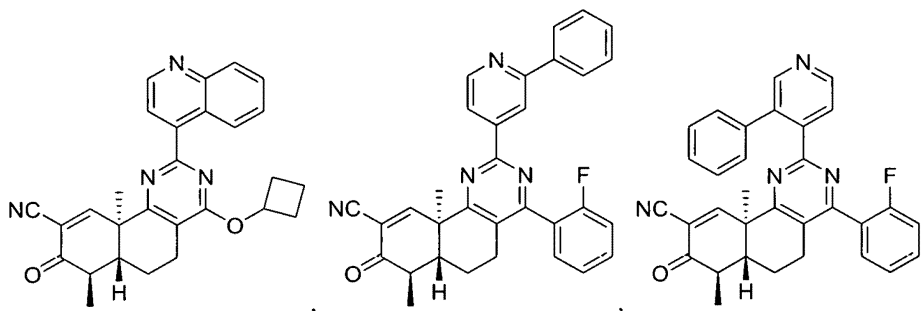
10



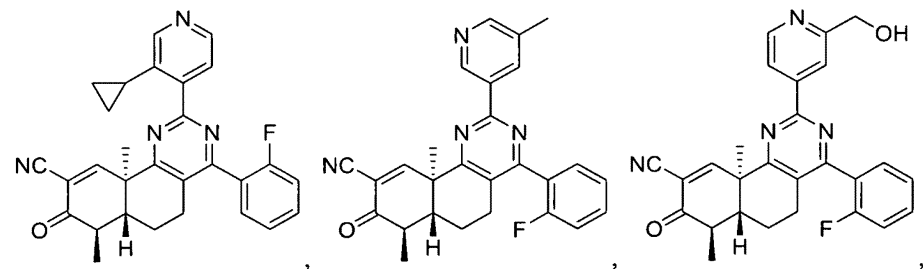
20



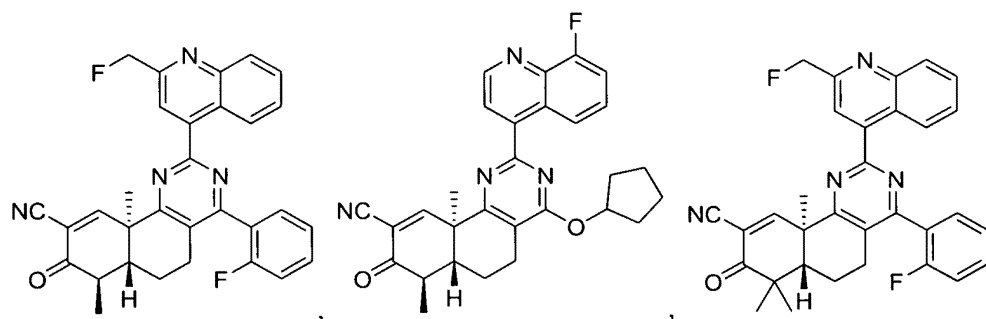
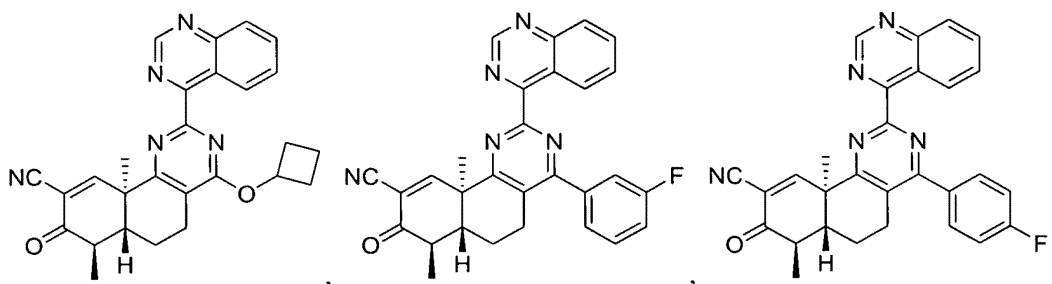
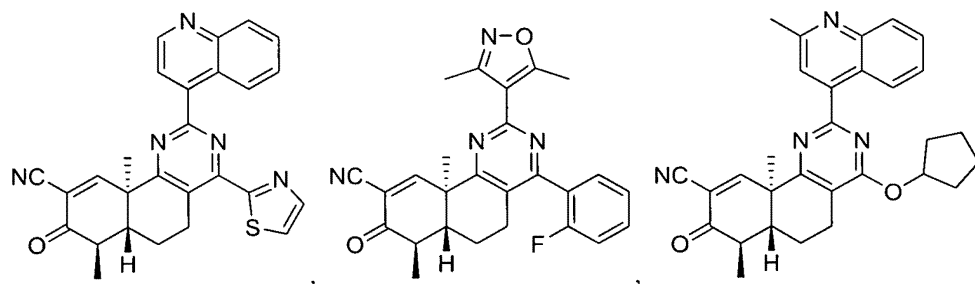
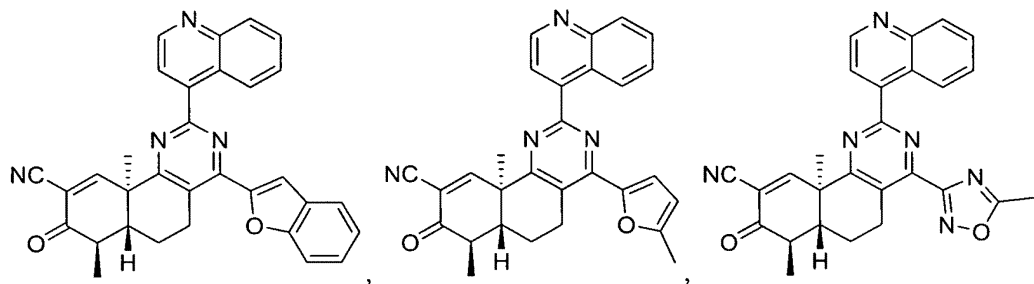
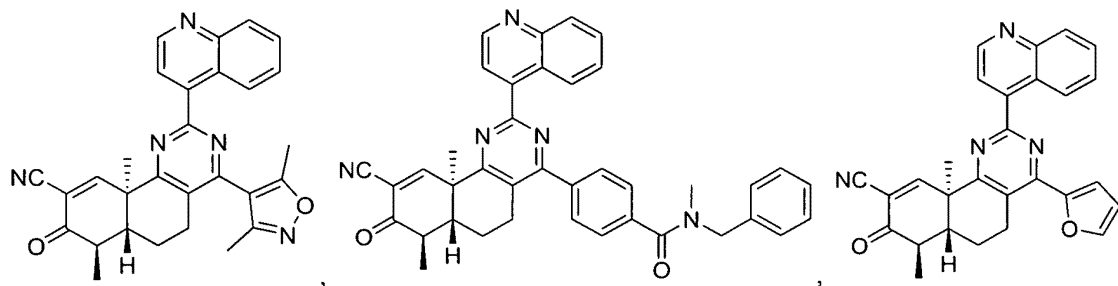
30



40



50



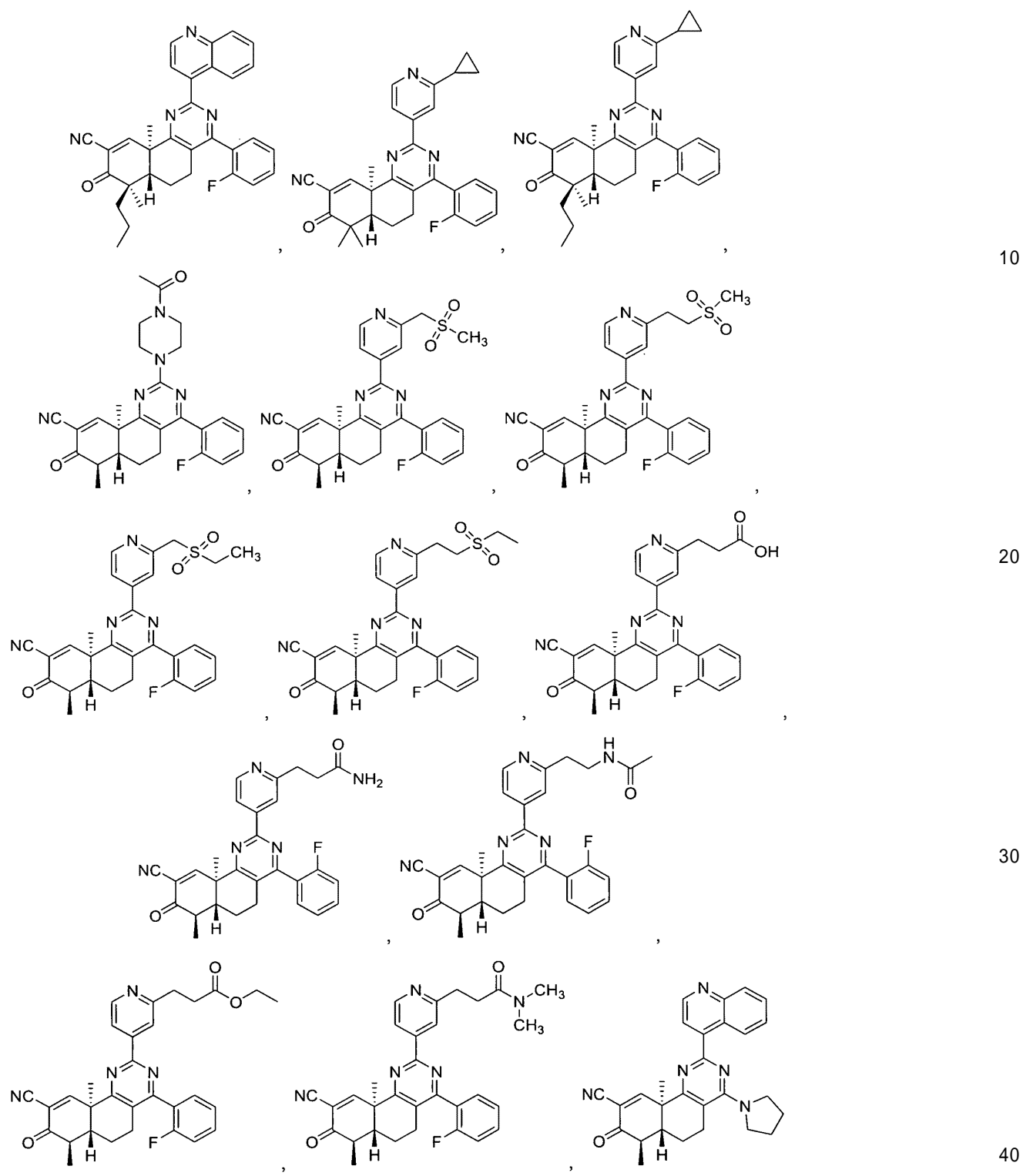
10

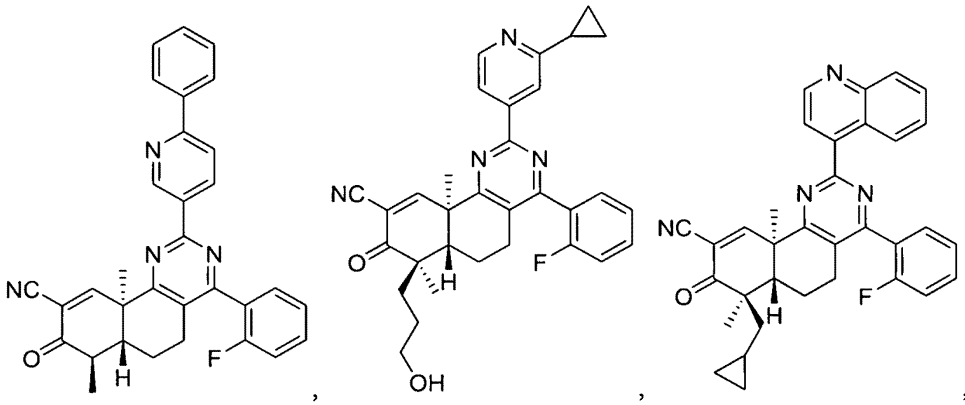
20

30

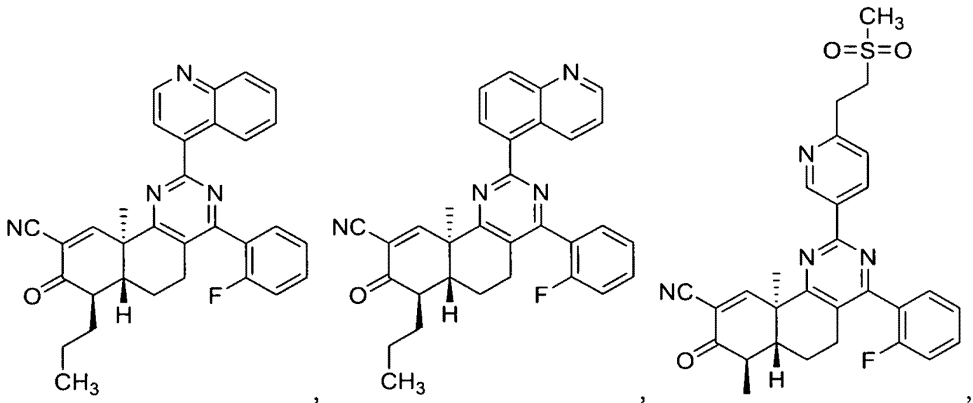
40

50

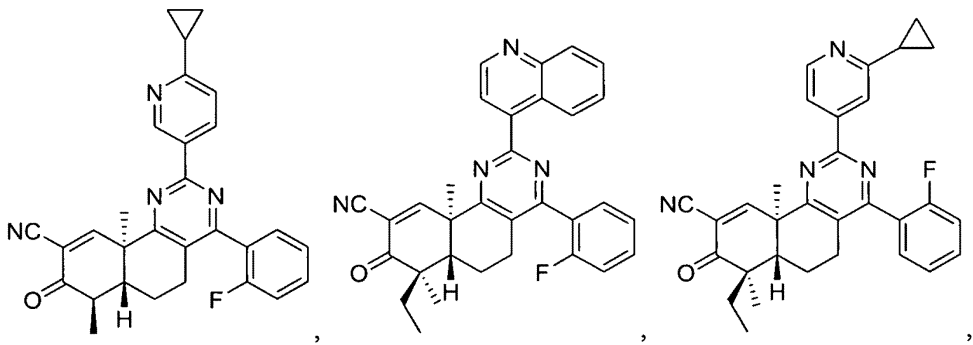




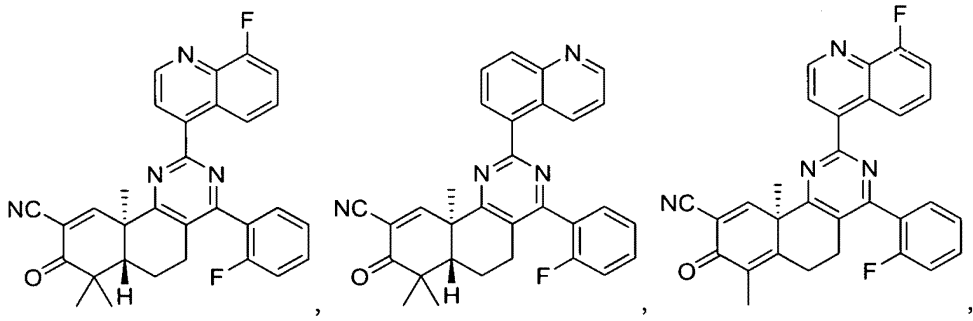
10



20

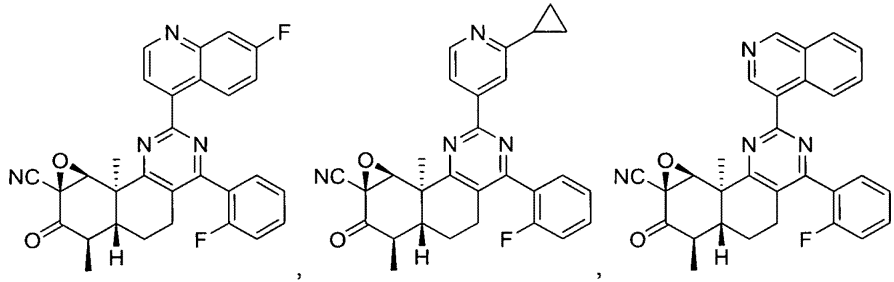


30

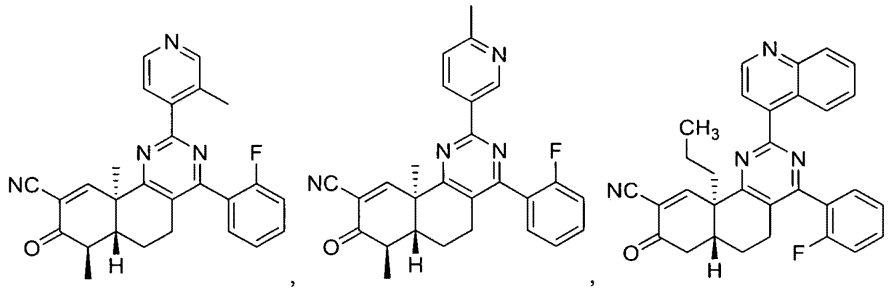
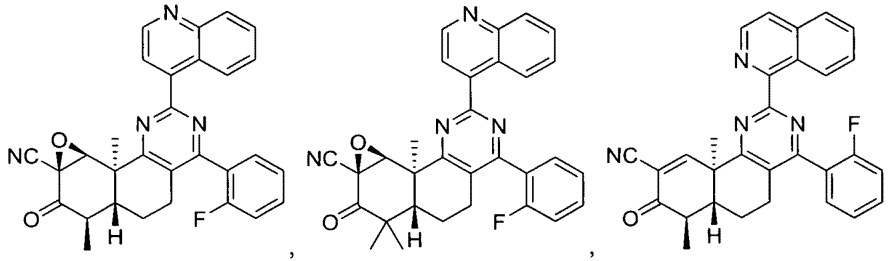


40

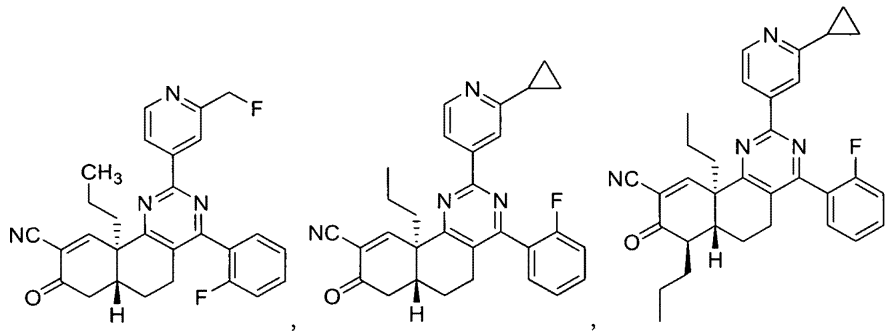
50



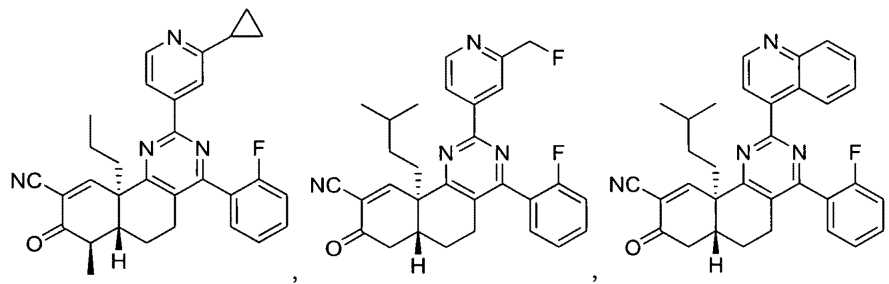
10



20

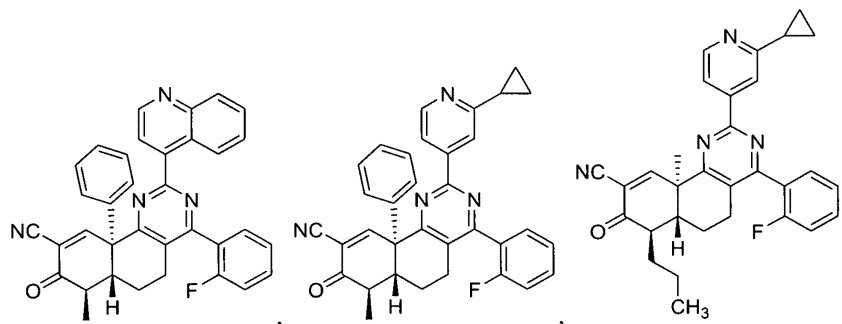


30

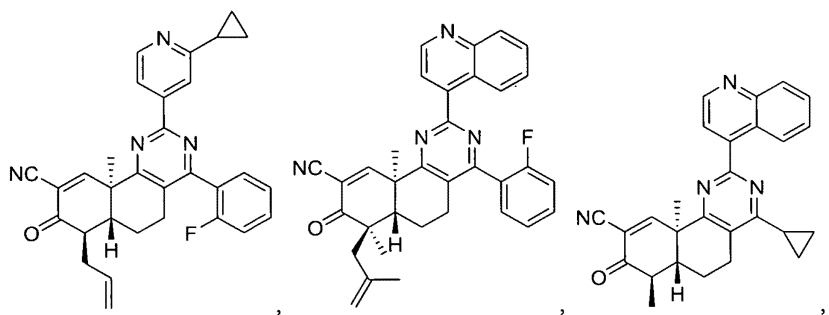


40

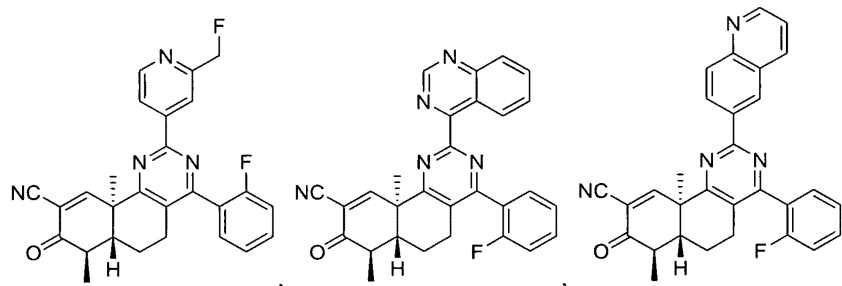
50



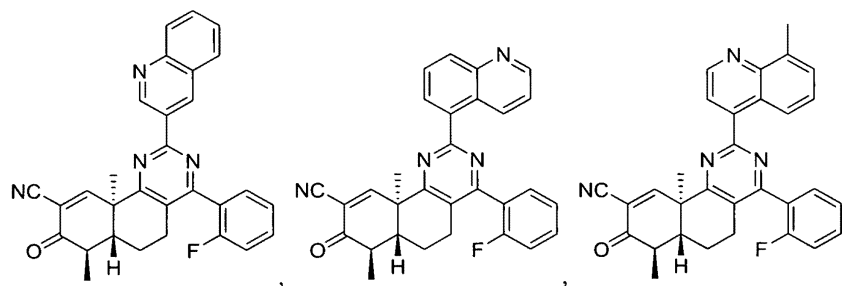
10



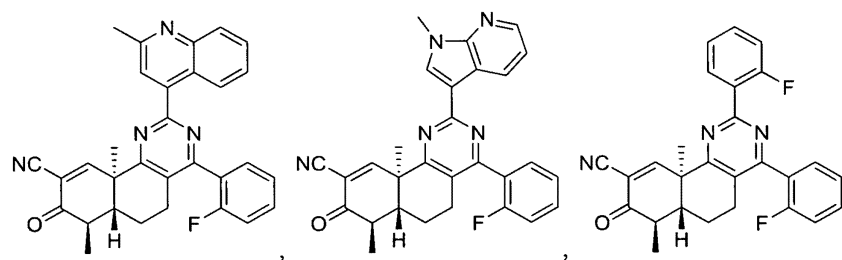
20



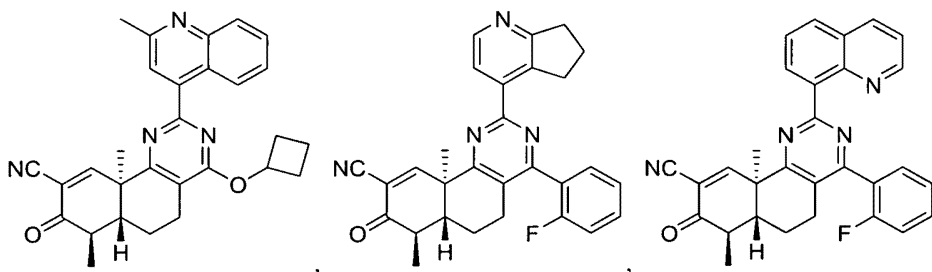
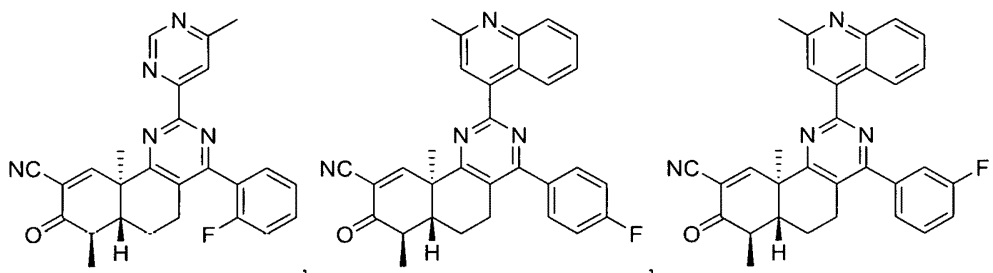
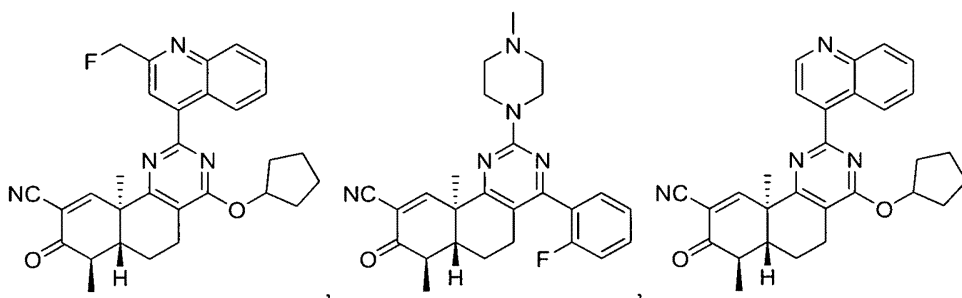
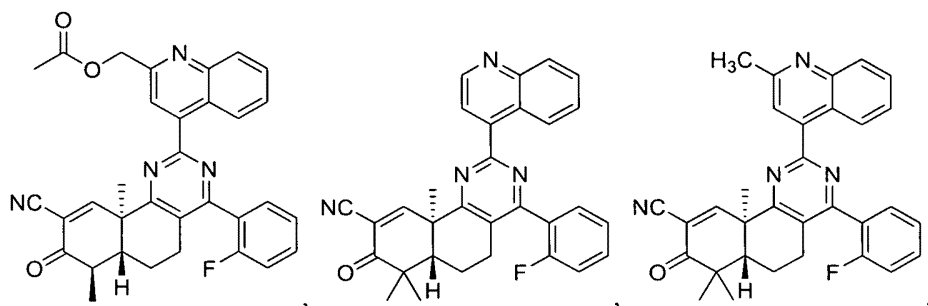
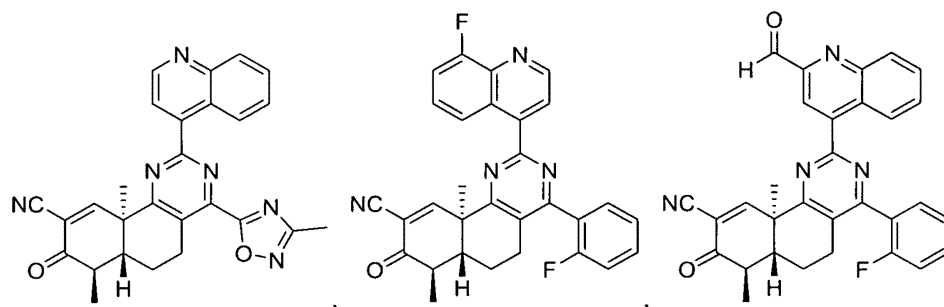
30



40



50



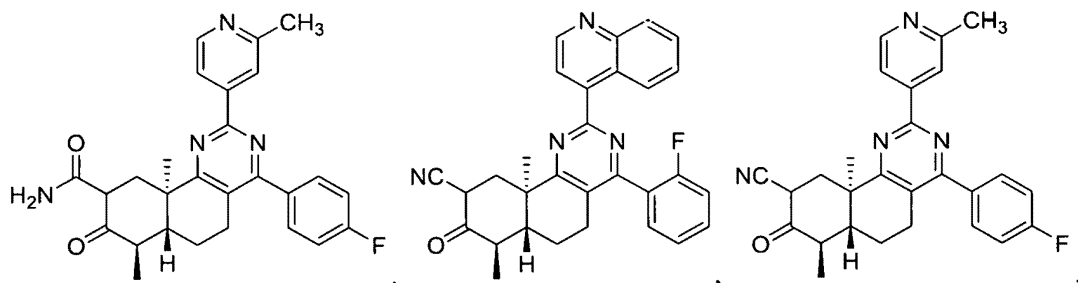
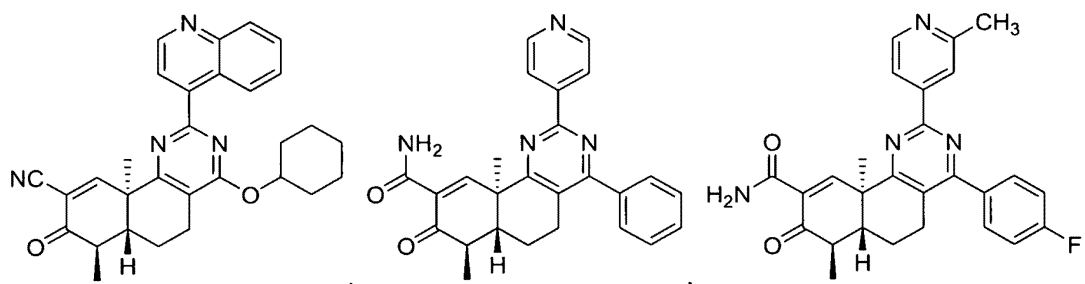
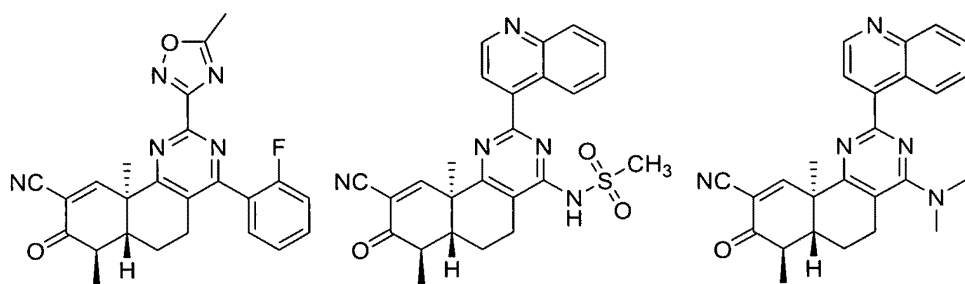
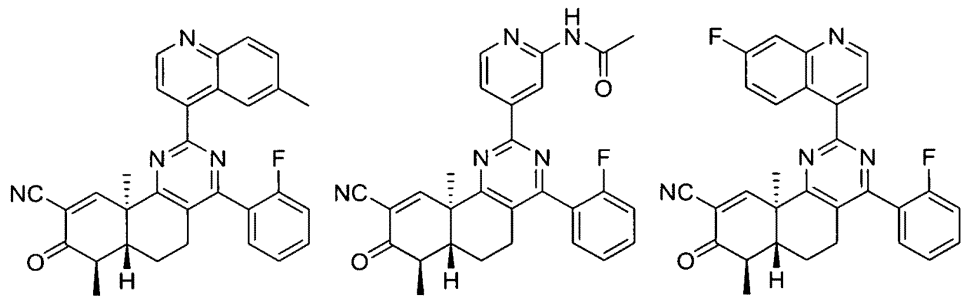
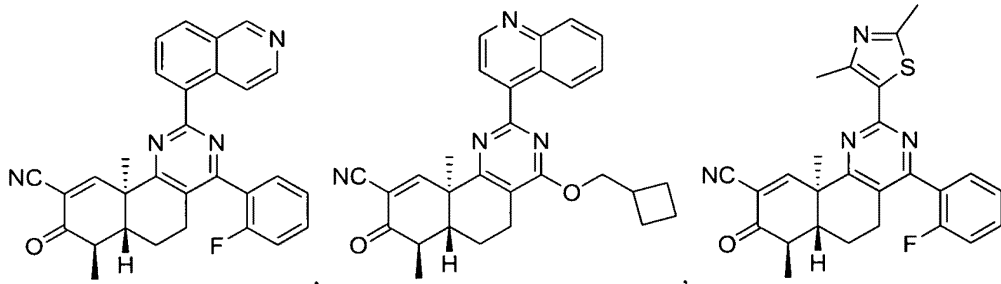
10

20

30

40

50



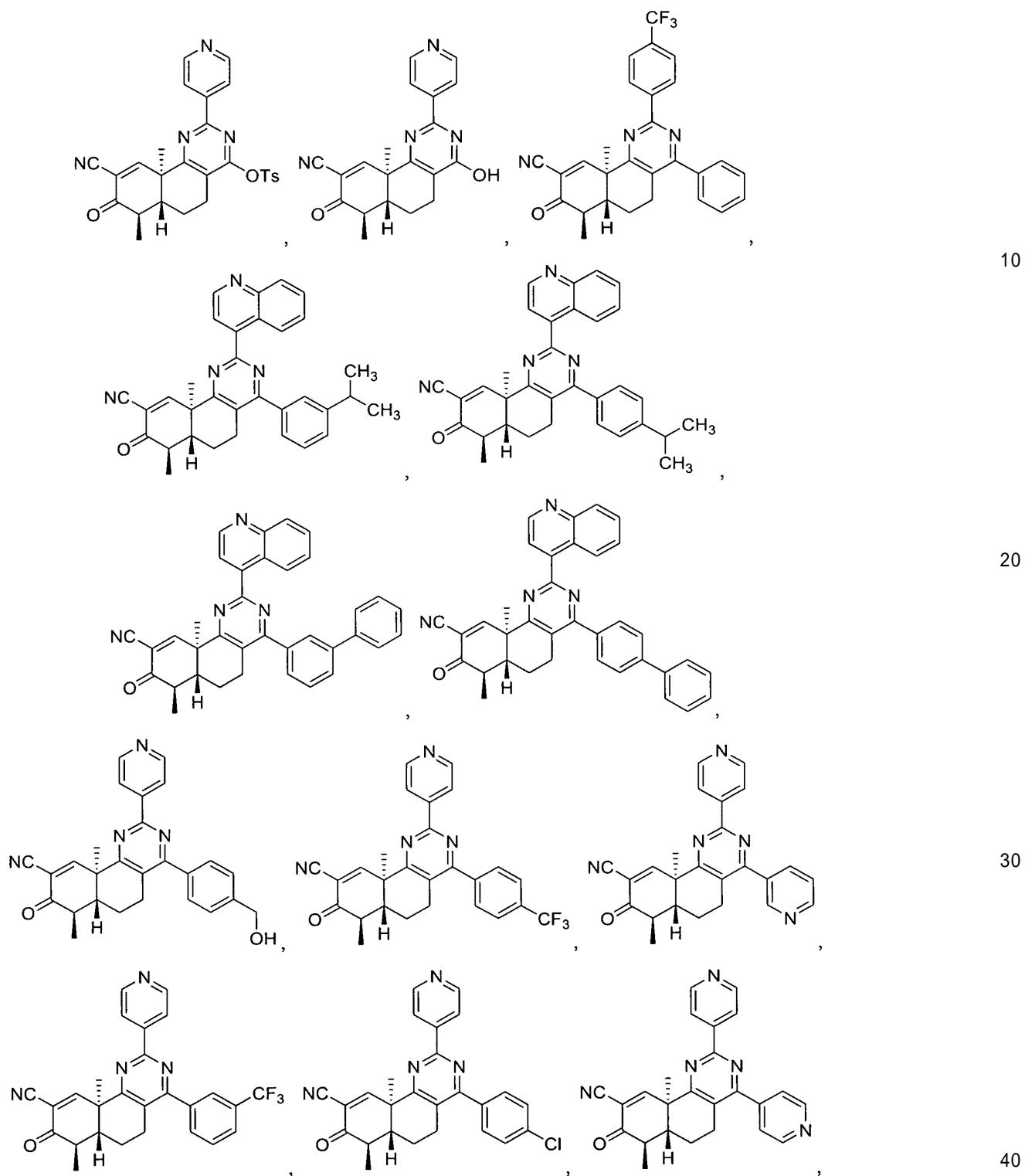
10

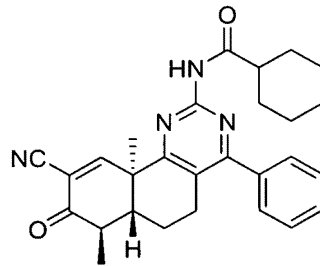
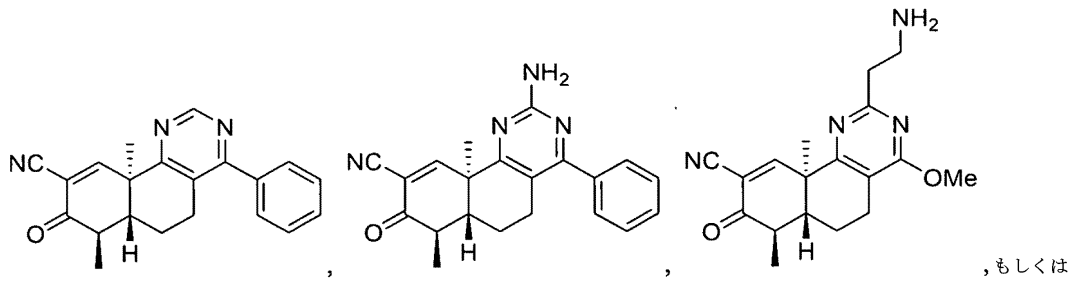
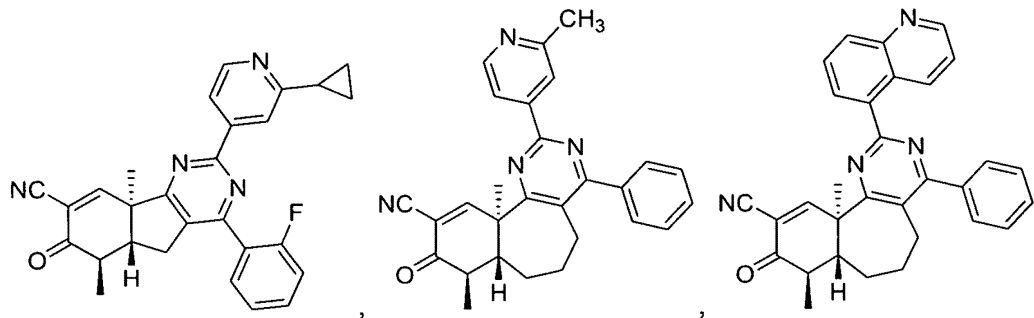
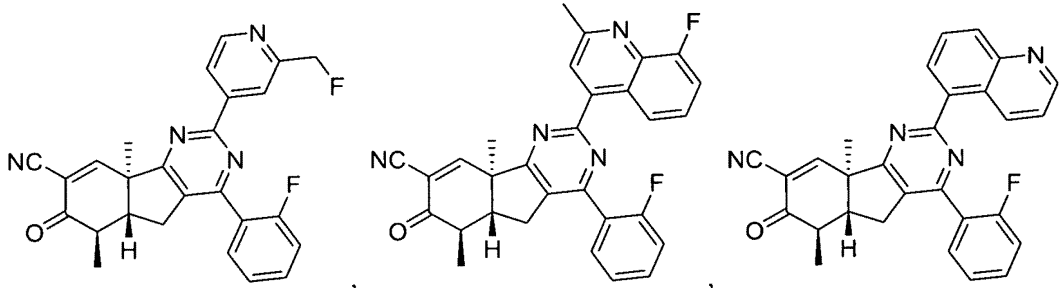
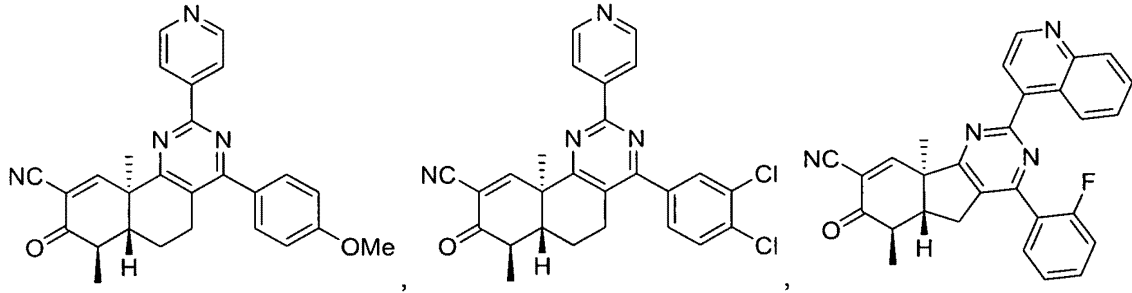
20

30

40

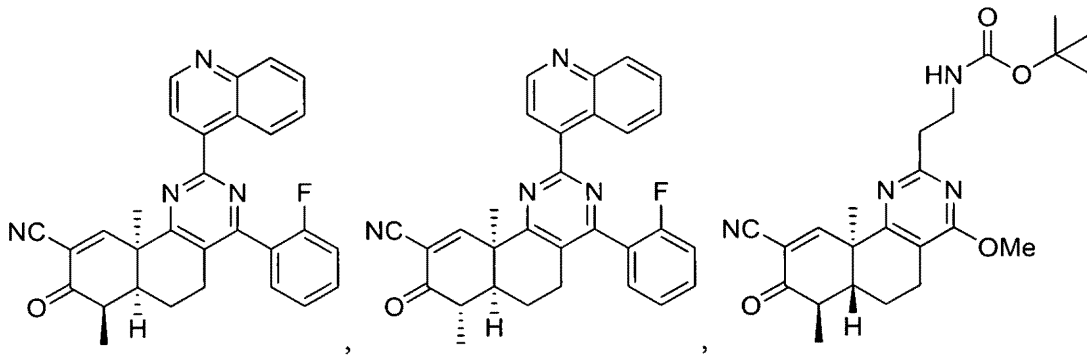
50



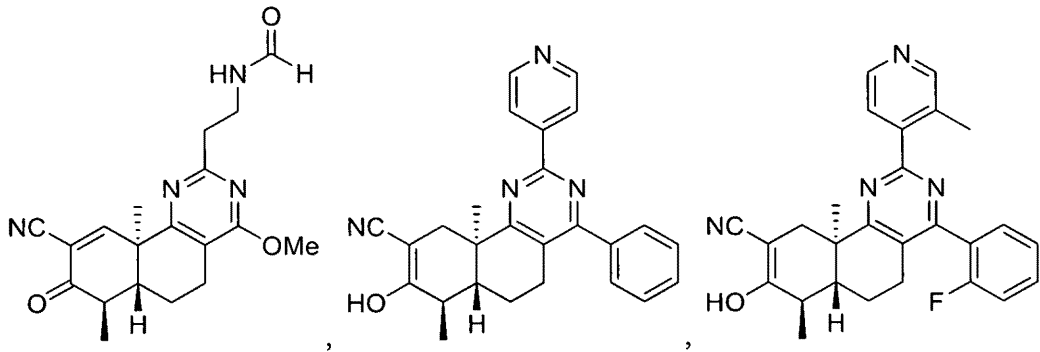


【 0 0 5 2 】

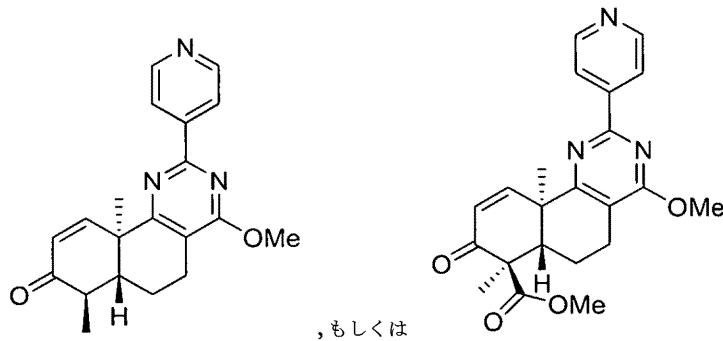
さらに別の局面において、本開示は、下記式



10



20

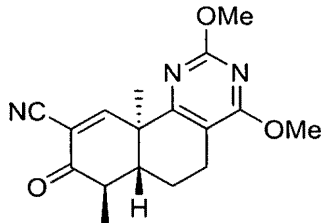


30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0053】

さらに別の局面において、本開示は、下記式



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0054】

なおさらに別の局面において、本開示は、下記としてさらに定義される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する：

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-2,4-ジメトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

50

- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aS)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-3-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- tert-ブチル (2-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)エチル)カルバマート ;
- N-(2-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)エチル)ホルムアミド ;
- (6aR,7R,10aS)-2-(2-アミノエチル)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
- (6aR,7R,10aR)-8-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,10,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド ;
- (6aR,7R,10aS)-4-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2,4-ジフェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-2-シクロヘキシル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
- (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(p-トリル)-5,6,6a

10

20

30

40

50

- ,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-クロロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS))-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2,4-ジ(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-メトキシフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ; 10
 (6aR,7R,10aS)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-2-アミノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 N-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド ;
 (6aR,7R,10aS)-4-ベンジル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ; 20
 (R)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,8,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-イソプロポキシ-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
 (6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-イソプロピル-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ; 30
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 tert-ブチル 4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート ;
 4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-イウムクロリド ;
 (6aR,7R,10aS)-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 tert-ブチル 5-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート ; 40
 5-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イウムクロリド ;
 (6aR,7R,10aS)-2-(1-アセチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ; 50

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

10

(6aR,7R,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,10,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

20

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-6-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

N-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-8-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(8-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

30

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-モルホリノピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(2-フェニルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

40

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(8-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

50

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キナゾリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-1-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルピリミジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリダジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2,4-ビス(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(6-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-5-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(6-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(6,8-ジフルオロキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-モルホリノ-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-シクロプロピル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,

10

20

30

40

50

- 6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,
 6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロブチルメトキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロヘキシルオキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 N-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,
 7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル)メタンスルホンアミド ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(ジメチルアミノ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-
 5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ
 -2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニト
 リル ;
 N-ベンジル-4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イ
 ル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル)-N-メチルベンズアミド ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(フラン-2-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,
 6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-8-オキソ-2-(キノリン-4
 -イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-オ
 キソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボ
 ニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-8-オ
 キソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボ
 ニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イ
 ル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イ
 ル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イ
 ル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-
 オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-
 イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-
 5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-
 イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,1
 0a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニト
 リル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ホルミルキノリン-4-イル)-7,10a-ジメ

10

20

30

40

50

- チル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)キノリン-2-イル)メチルアセター
 ト ;
 (6aS,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イ
 ル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aS,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イ
 ル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-7
 ,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニ
 トリル ; 10
 (6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジ
 メチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aS,10aR)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10
 a-トリメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニ
 トリル ;
 (6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-イソプロピルキノリン-4-イル)-7,10a-
 ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリ
 ル ;
 (6aS,7R,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キ
 ノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ; 20
 (6aS,10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-
 トリメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニト
 リル ;
 (6aS,7R,10aR)-7-エチル-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノ
 リン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (6aS,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,7,10a-トリメ
 チル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
 (R)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキ
 ソ-5,6,8,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ; 30
 (6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロキノリン-4-イル)-7,9
 b-ジメチル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]
 キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニ
 ル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ
 [1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-4-イル)-7,9b-ジメ
 チル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾ
 リン-8a(5H)-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリ
 ン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリ
 ン-8a(5H)-カルボニトリル ; 40
 (6aS,8aS,9aS,9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,9b-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリ
 ン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリ
 ン-8a(5H)-カルボニトリル ;
 (6aR,7R,10aR)-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テト
 ラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
 メチル (6aS,7R,10aR)-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,
 6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-7-カルボキシラート ;
 (6aS,7R,10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-(3- 50

ヒドロキシプロピル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-7-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-((メチルスルホニル)メチル)ピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-7-アリル-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-フェニル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aS,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパン酸 ;

エチル 3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパノアート ;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(2-(エチルスルホニル)エチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-((エチルスルホニル)メチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

(6aR,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aS,10aR)-7-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

10

(6aR,7R,10aS)-4-(3-イソプロピルフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-イソプロピルフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-イソペンチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

20

(6aR,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-イソペンチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aS,7R,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-7-(2-メチルアリル)-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-7,10a-ジプロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

30

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(5aR,6R,9aS)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル ;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル ;

40

(5aR,6R,9aS)-2-(8-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル ;

(5aR,6R,9aS)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル ;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル ;

(6aS,7S,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

50

(6aS,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド；

N-(2-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(3-フェニルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(3-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS,7R,10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-7-エチル-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(7aR,8R,11aS)-8,11a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-9-オキソ-4-フェニル-6,7,7a,8,9,11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-10-カルボニトリル；

(7aR,8R,11aS)-8,11a-ジメチル-9-オキソ-4-フェニル-2-(キノリン-5-イル)-6,7,7a,8,9,11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-10-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド；

(6aR,7R,10aR)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド；および

(6aR,7R,10aR)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル。

【0055】

さらに別の局面において、本開示は、

(A)本明細書に記載される化合物；および

(B)賦形剤

を含む薬学的組成物を提供する。

【0056】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、経口投与、脂肪内 (intraadiposally) 投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜腔内投与、前立腺内 (intraprostatically) 投与、直腸内投与、くも膜下腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、膻内投与、静脈内投与、小胞内投与、硝子体内投与、リボソームでの投与、局所投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局部投与、経頬投与、経皮投与、経膻投与、クリームでの投与、脂質組成物での投与、カテーテルによる投与、洗浄処理 (lavage) による投与、持続注入による投与、注入による投与、吸入による投与、注射による投与、局所送達による投与、または局所灌流による投与用に製剤化されている。

いくつかの態様において、薬学的組成物は、経口投与用に製剤化されている。他の態様において、薬学的組成物は、注射による投与用に製剤化されている。他の態様において、薬学的組成物は、動脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、または静脈内投与用に製剤化されている。他の態様において、薬学的組成物は、皮膚または眼への局部投与用のような、局部投与用に製剤化されている。他の態様において、薬学的組成物は単位用量として製剤化

10

20

30

40

50

されている。

【0057】

さらに別の局面において、本開示は、その必要がある患者における疾患または障害を治療または予防する方法であって、薬学的有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を該患者へ投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの態様において、患者は、哺乳動物、例えば、ヒトである。いくつかの態様において、疾患または障害は、サイトカインIL-17の増加した産生に関連している。いくつかの態様において、疾患または障害は、血管新生の調節不全に関連している。

【0058】

いくつかの態様において、疾患または障害は、自己免疫疾患、臓器拒絶反応、喘息、癌、神経障害、精神障害、神経精神障害、慢性疼痛症候群、炎症状態、網膜障害、または心血管疾患である。いくつかの態様において、疾患または障害は癌である。いくつかの態様において、疾患または障害は、自己免疫疾患、例えば、乾癬、多発性硬化症、強皮症、関節リウマチ、ループス、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、白斑、ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、全身性硬化症、1型糖尿病、重症筋無力症、および炎症性腸疾患である。他の態様において、疾患または障害は、心血管疾患、例えば、血管炎、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、心筋炎、心不全、肺高血圧症、または脳卒中である。他の態様において、疾患または障害は、神経障害、例えば、てんかん、多発性硬化症、脊髄損傷、ギラン・バレー症候群、または炎症性シグナル伝達の調節不全を伴う別の神経障害

10

である。他の態様において、疾患または障害は、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、またはハンチントン病である。他の態様において、疾患または障害は、炎症状態、例えば、膵炎、肝炎、肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、皮膚炎、胃炎、食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、腎炎、筋消耗、または変形性関節症である。他の態様において、疾患または障害は、慢性疼痛症候群、例えば、線維筋痛症または神経因性疼痛である。他の態様において、疾患または障害は、脳炎、髄膜炎、ピロリ菌 (*H. pylori*)、トキソプラズマ原虫、またはリーシュマニア属の種 (*Leishmania spp*) に由来するような、病原体に対する重度の炎症反応である。他の態様において、疾患または障害は、肥満であるか、または肥満に関連した状態である。いくつかの態様において、肥満に関連した状態は、インスリン抵抗性または脂肪肝疾患である。いくつかの態様において、網膜障害は、黄斑変性症または網膜の別の障害である。

20

【0059】

いくつかの態様において、疾患または障害は炎症に関連している。いくつかの態様において、炎症に関連した疾患または障害は、肥満、2型糖尿病、または1型もしくは2型糖尿病の合併症である。いくつかの態様において、1型もしくは2型糖尿病の合併症は、ニューロパチー、腎機能低下もしくは慢性腎疾患、網膜症、糖尿病性潰瘍、または心血管疾患である。他の態様において、炎症に関連した疾患または障害は、慢性腎疾患である。いくつかの態様において、慢性腎疾患は遺伝性である。他の態様において、慢性腎疾患は、非遺伝性原因に起因する。

30

【0060】

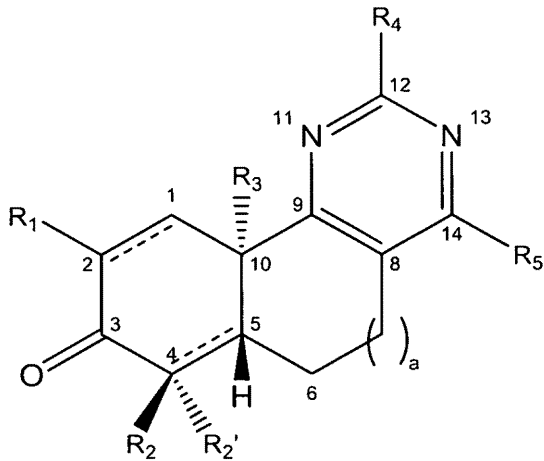
いくつかの態様において、方法は、化合物を1回投与する段階を含む。他の態様において、方法は、化合物を2回以上投与する段階を含む。

40

【0061】

[本発明1001]

下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは -X₁-(CH₂)_m-R₄'

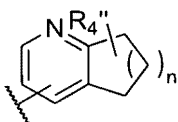
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

10

(ここで、

X_2 は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

20

であり；かつ

R_5 は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

30

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$

(ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_c は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

$-A_3R_d$

(ここで、

A_3 は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_e は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

40

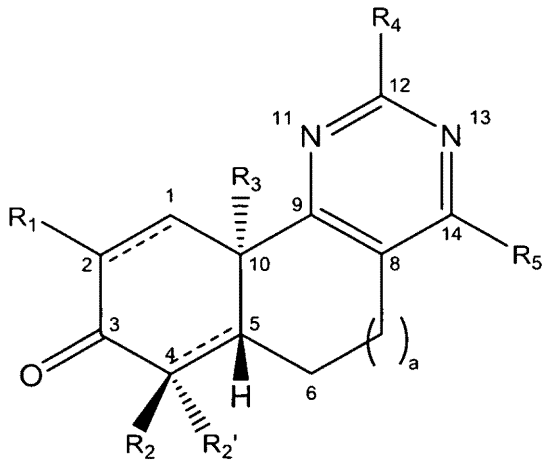
R_d は、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、R₂'および炭素原子5における水素原子は存在しない。

[本発明1002]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001の化合物：



(I)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは -X₁-(CH₂)_m-R₄'

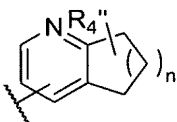
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ 、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ アルコキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

(ここで、

X_2 は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルコキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R_5 は、アミノ、ヒドロキシ、 $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$ 、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$

(ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_c は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

$-A_3R_d$

(ここで、

A_3 は、 $-O-$ または $-NR_e-$ であり、ここで

R_e は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_d は、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、 R_2' および炭素原子5における水素原子は存在しない。

[本発明1003]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001または本発明1002のいずれかの化合物：

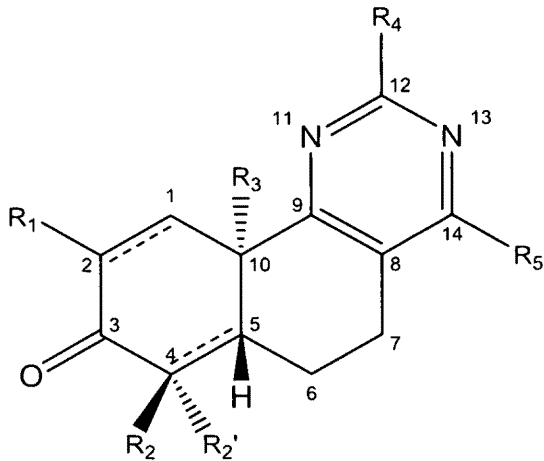
10

20

30

40

50



(II)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-アルカンジイル(C_8)-シクロアルキル(C_{12})$ もしくはこの基の置換型であり；

R_2' は、非存在、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり；但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、 R_2' は存在せず；

R_3 は、アルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

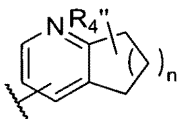
(ここで、

X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、 X_1 がOである場合、 R_4' はメチルではない)、あるいは



10

20

30

40

50

(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ 、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ アルコキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

(ここで、

X_2 は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルコキシ(C₈)、 $-C(O)-$ アルキルアミノ(C₈)、 $-C(O)-$ ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R_5 は、アミノ、ヒドロキシ、 $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$ 、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$

(ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_c は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

$-A_3R_d$

(ここで、

A_3 は、 $-O-$ または $-NR_e-$ であり、ここで

R_e は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_d は、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、 R_2' および炭素原子5における水素原子は存在しない。

[本発明1004]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001~1003のいずれかの化合物；

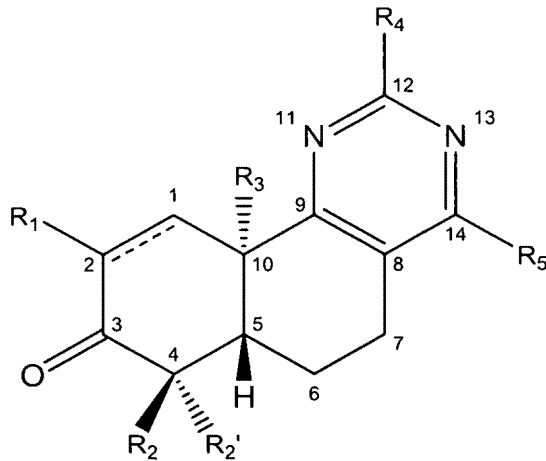
10

20

30

40

50



(III)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C 8)、置換ヘテロアリール(C 8)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C 8)、アルキルアミノ(C 8)、ジアルキルアミノ(C 8)、アルキルスルホニルアミノ(C 8)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C 12)、シクロアルキル(C 12)、アルケニル(C 12)、アルキニル(C 12)、アリール(C 12)、アラルキル(C 12)、ヘテロアリール(C 12)、ヘテロアラルキル(C 12)、アシル(C 12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-アルカンジイル(C 8)-シクロアルキル(C 12)$ もしくはこの基の置換型であり；

R_2' は、水素、アルキル(C 12)、シクロアルキル(C 12)、アルケニル(C 12)、アルキニル(C 12)、または最後の4つの基の置換型であり；

R_3 は、アルキル(C 12)、アリール(C 12)、アラルキル(C 12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C 2 ~ 18)、置換アルキル(C 18)、シクロアルキル(C 18)、置換シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、置換アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、置換アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、置換ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、置換ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、置換ヘテロシクロアルキル(C 18)、アルキルアミノ(C 18)、置換アルキルアミノ(C 18)、ジアルキルアミノ(C 18)、置換ジアルキルアミノ(C 18)、アルキルチオ(C 18)、置換アルキルチオ(C 18)、アミド(C 18)、置換アミド(C 18)、あるいは $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

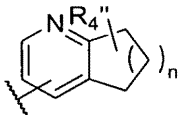
(ここで、

X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C 6)、または置換アルキル(C 6)であり；

m は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C 12)、シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、 X_1 がOである場合、 R_4' はメチルではない)、あるいは



(ここで、

10

20

30

40

50

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

[本発明1005]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001~1004のいずれかの化合物；

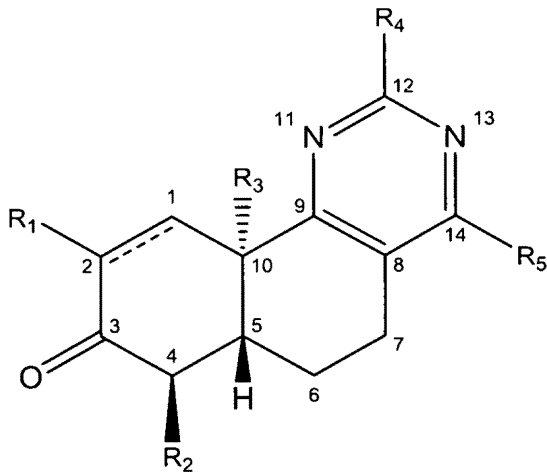
10

20

30

40

50



(IV)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C 8)、置換ヘテロアリール(C 8)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C 8)、アルキルアミノ(C 8)、ジアルキルアミノ(C 8)、アルキルスルホニルアミノ(C 8)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C 12)、シクロアルキル(C 12)、アルケニル(C 12)、アルキニル(C 12)、アリール(C 12)、アラルキル(C 12)、ヘテロアリール(C 12)、ヘテロアラルキル(C 12)、アシル(C 12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C 8)-シクロアルキル(C 12)もしくはこの基の置換型であり；

R_3 は、アルキル(C 12)、アリール(C 12)、アラルキル(C 12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C 2 ~ 18)、置換アルキル(C 18)、シクロアルキル(C 18)、置換シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、置換アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、置換アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、置換ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、置換ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、置換ヘテロシクロアルキル(C 18)、アルキルアミノ(C 18)、置換アルキルアミノ(C 18)、ジアルキルアミノ(C 18)、置換ジアルキルアミノ(C 18)、アルキルチオ(C 18)、置換アルキルチオ(C 18)、アミド(C 18)、置換アミド(C 18)、あるいは
 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

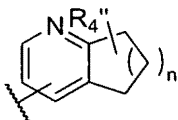
(ここで、

X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C 6)、または置換アルキル(C 6)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C 12)、シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、 X_1 がOである場合、 R_4' はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もし

くは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

(ここで、

X_2 は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

10

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R_5 は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

20

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$

(ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

30

R_b は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

$-A_3R_d$

(ここで、

A_3 は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_e は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

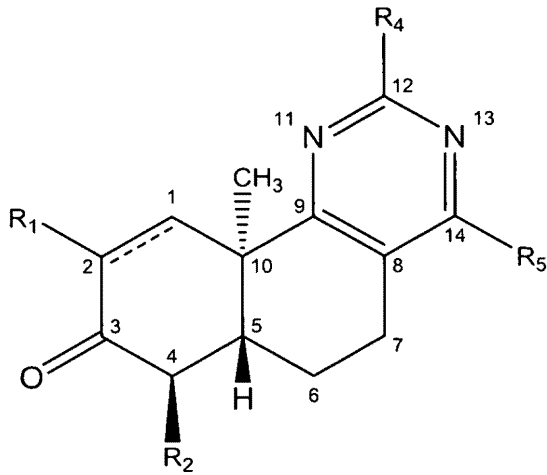
R_d は、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

[本発明1006]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1005の化合物；

40



(V)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、置換アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは
 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

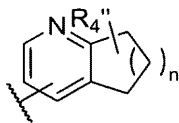
(ここで、

X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

m は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、 X_1 がOである場合、 R_4' はメチルではない)、あるいは



(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ 、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキ

10

20

30

40

50

シ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

[本発明1007]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1006の化合物：

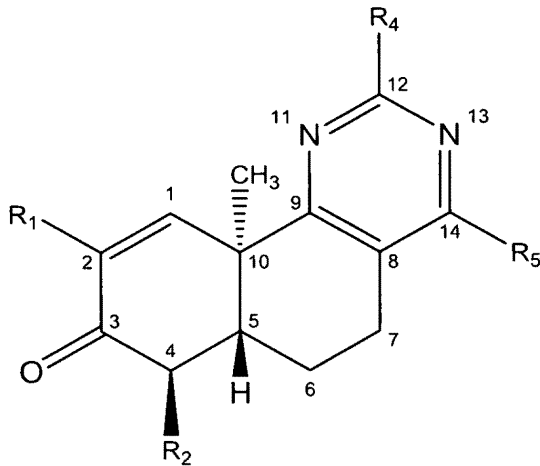
10

20

30

40

50



(VI)

式中、

R_1 は、シアノ、ヘテロアリール(C 8)、置換ヘテロアリール(C 8)、 $-CF_3$ 、または $-C(O)R_a$ であり；ここで、

R_a は、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C 8)、アルキルアミノ(C 8)、ジアルキルアミノ(C 8)、アルキルスルホニルアミノ(C 8)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2 は、水素、またはアルキル(C 12)、シクロアルキル(C 12)、アルケニル(C 12)、アルキニル(C 12)、アリール(C 12)、アラルキル(C 12)、ヘテロアリール(C 12)、ヘテロアラルキル(C 12)、アシル(C 12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または $-アルカンジイル(C 8)-シクロアルキル(C 12)$ もしくはこの基の置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C 2 - 18)、置換アルキル(C 18)、シクロアルキル(C 18)、置換シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、置換アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、置換アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、置換ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、置換ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、置換ヘテロシクロアルキル(C 18)、アルキルアミノ(C 18)、置換アルキルアミノ(C 18)、ジアルキルアミノ(C 18)、置換ジアルキルアミノ(C 18)、アルキルチオ(C 18)、置換アルキルチオ(C 18)、アミド(C 18)、置換アミド(C 18)、あるいは $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$

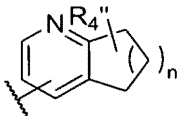
(ここで、

X_1 は、 NR_b 、O、またはSであり；ここで、

R_b は、水素、アルキル(C 6)、または置換アルキル(C 6)であり；

m は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4' は、アルキル(C 12)、シクロアルキル(C 18)、アリール(C 18)、アラルキル(C 18)、ヘテロアリール(C 18)、ヘテロアラルキル(C 18)、ヘテロシクロアルキル(C 18)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、 X_1 がOである場合、 R_4' はメチルではない)、あるいは



(ここで、

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ 、またはアルキル(C 8)、シクロアルキル(C 8)、アリール(C 8)、ヘテロアリール(C 8)、ヘテロシクロアルキル(C 8)、アシル(C 8)、アミド(C 8)、アルコキシ(C 8)、アシルオキシ(C 8)、アルキルアミノ(C 8)、ジアルキルアミノ(C 8)、 $-C(O)-$

10

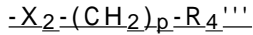
20

30

40

50

アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



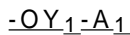
(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_{4'''}は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)であり；かつ

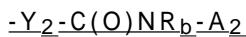
R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミノ(C₁₂)、または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは



(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは



(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは



(ここで、

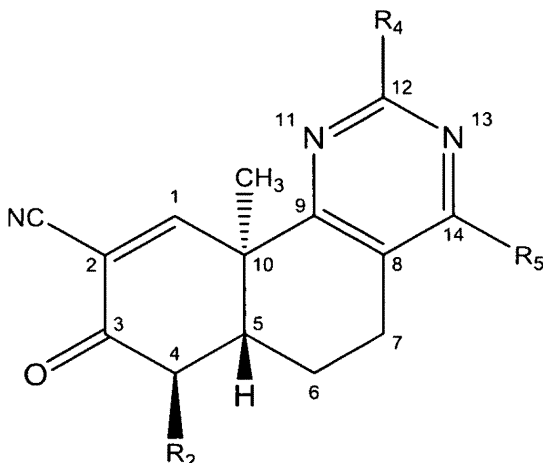
A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)である。

[本発明1008]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1007の化合物：



(VII)

式中、

R_2 は、水素、またはアルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、アリーール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリーール(C₁₂)、ヘテロアラルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R_4 は、水素、アミノ、アルキル(C₂₋₁₈)、置換アルキル(C₁₈)、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、アリーール(C₁₈)、置換アリーール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、置換アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリーール(C₁₈)、置換ヘテロアリーール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、置換ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、アルキルアミノ(C₁₈)、置換アルキルアミノ(C₁₈)、ジアルキルアミノ(C₁₈)、置換ジアルキルアミノ(C₁₈)、アルキルチオ(C₁₈)、置換アルキルチオ(C₁₈)、アミド(C₁₈)、置換アミド(C₁₈)、あるいは
-X₁-(CH₂)_m-R₄'

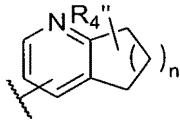
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリーール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリーール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリーール(C₈)、ヘテロアリーール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリーールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

-X₂-(CH₂)_p-R₄'''

(ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリーール(C₈)、ヘテロアリーール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリーールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R₅は、アミノ、ヒドロキシ、-OS(O)₂C₆H₄CH₃、アルキル(C₁₂)、アルコキシ(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリーール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、ヘテロアリーール(C₁₂)、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)、アシル(C₁₂)、アシルオキシ(C₁₂)、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、アルキルスルホニルアミ

/(C₁₂), または最後の14個の基のうちのいずれかの置換型、あるいは

-OY₁-A₁

(ここで、

Y₁は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A₁は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)、あるいは

-Y₂-C(O)NR_b-A₂

(ここで、

Y₂は、アレーンジイル(C₈)または置換アレーンジイル(C₈)であり；

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

A₂は、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である)、あるいは

-A₃R_d

(ここで、

A₃は、-O-または-NR_e-であり、ここで

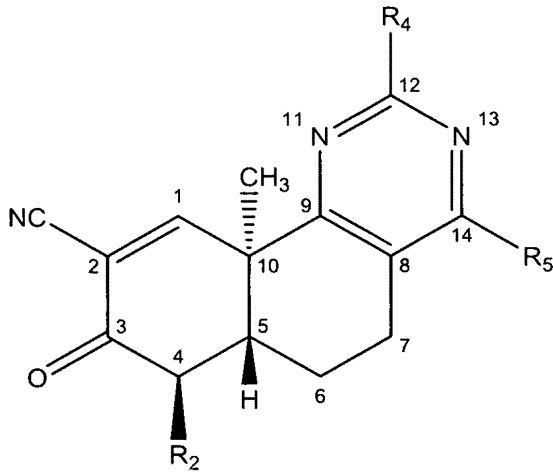
R_eは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；かつ

R_dは、アシル(C₁₂)または置換アシル(C₁₂)である)

である。

[本発明1009]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1008の化合物：



式中、

R₂は、水素、アルキル(C₁₂)、または置換アルキル(C₁₂)であり；

R₄は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R₅は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

[本発明1010]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1008の化合物：

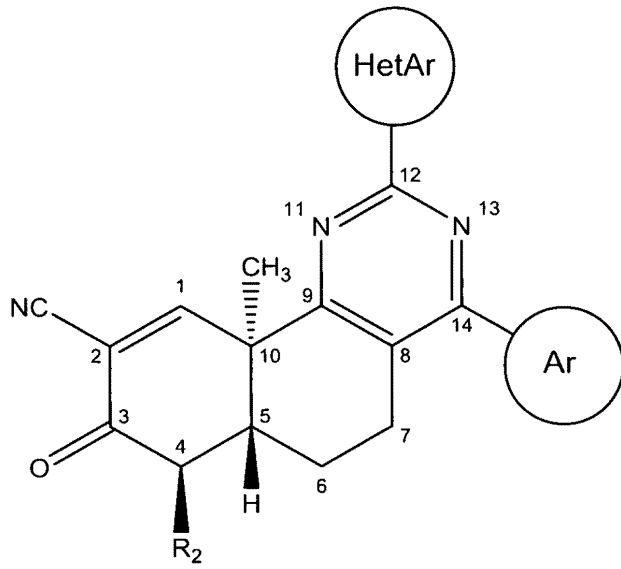
10

20

30

40

50



式中、

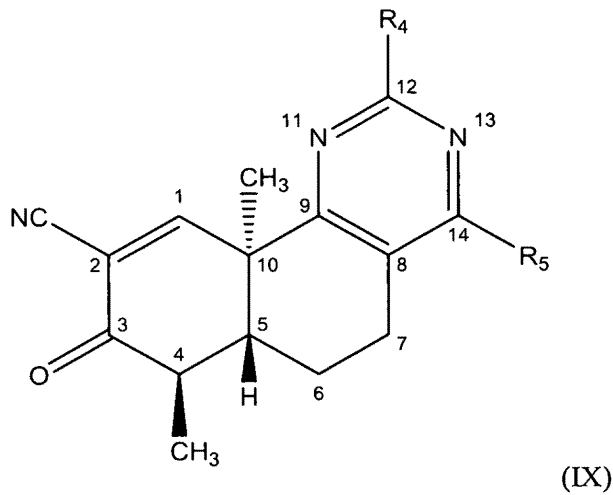
R_2 は、アルキル(C₁₂)または置換アルキル(C₁₂)であり；

HetArは、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

Arは、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

[本発明1011]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1009の化合物：



式中、

R_4 は、ヘテロアリール(C₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₈)であり；かつ

R_5 は、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である。

[本発明1012]

下記式の化合物またはその薬学的に許容される塩：

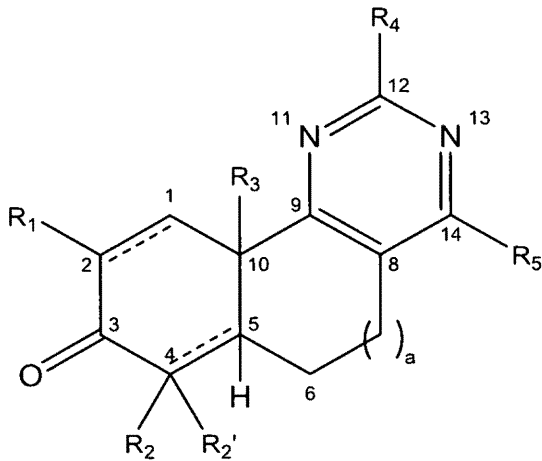
10

20

30

40

50



(X)

式中、

炭素原子1と2の間の結合は、単結合、エポキシ化二重結合、または二重結合であり；

炭素原子4と5の間の結合は、単結合または二重結合であり；

aは、0、1、または2であり；

R₁は、シアノ、ヘテロアリール(C₈)、置換ヘテロアリール(C₈)、-CF₃、または-C(O)R_aであり；ここで、

R_aは、ヒドロキシ、アミノ、またはアルコキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニルアミノ(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₂は、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、もしくは最後の4つの基の置換型、または-アルカンジイル(C₈)-シクロアルキル(C₁₂)もしくはこの基の置換型であり；

R₂'は、非存在、水素、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₂)、アルケニル(C₁₂)、アルキニル(C₁₂)、または最後の4つの基の置換型であり、但し、炭素原子4と5の間の結合が二重結合である場合、R₂'は存在せず；

R₃は、アルキル(C₁₂)、アリール(C₁₂)、アラルキル(C₁₂)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R₄は、シクロアルキル(C₁₈)、置換シクロアルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、置換ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、置換ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、あるいは
-X₁-(CH₂)_m-R₄'

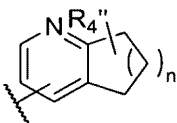
(ここで、

X₁は、NR_b、O、またはSであり；ここで、

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは



(ここで、

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄''は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CN、-SH、-S(O)₂OH、もしくは-S(O)₂NH₂、またはアルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、アルキルアミノ(C₈)、ジアルキルアミノ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)、あるいは

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$

(ここで、

X_2 は、アレージイル(C₁₂)、置換アレージイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルキルジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルキルジイル(C₁₂)、ヘテロアレージイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレージイル(C₁₂)であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4''' は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アルコキシ(C₈)、アシルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジアルキル-アミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシスルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である)

であり；かつ

R_5 は、シクロアルコキシ(C₁₂)、アリール(C₁₂)、ヘテロアリール(C₁₂)、または最後の3つの基のうちのいずれかの置換型、あるいは

$-OY_1-A_1$

(ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C₈)または置換アルカンジイル(C₈)であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である)

であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって連結される場合、 R_2' および炭素原子5における水素原子は存在しない。

[本発明1013]

炭素原子1と炭素原子2の間の結合が、エポキシ化二重結合である、本発明1001~1006および1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

炭素原子1と炭素原子2の間の結合が、二重結合である、本発明1001~1006および1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

炭素原子4と炭素原子5の間の結合が、単結合である、本発明1001~1003および1012~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

炭素原子4と炭素原子5の間の結合が、二重結合である、本発明1001~1003および1012~1014のいずれかの化合物。

[本発明1017]

a が1である、本発明1001、1002、および1012~1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

a が0である、本発明1001、1002、および1012~1016のいずれかの化合物。

[本発明1019]

a が2である、本発明1001、1002、および1012~1016のいずれかの化合物。

[本発明1020]

R_1 がシアノである、本発明1001~1007および1012~1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R_2 が、アルキル(C₁₂)または置換アルキル(C₁₂)である、本発明1001~1010および1012~1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

10

20

30

40

50

R₂がアルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

R₂が、メチル、エチル、またはプロピルである、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

R₂がメチルである、本発明1023の化合物。

[本発明1025]

R₂が置換アルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1021の化合物。

[本発明1026]

R₂が3-ヒドロキシプロピルである、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

R₂が、アルケニル(C₁₋₁₂)または置換アルケニル(C₁₋₁₂)である、本発明1001~1010および1012~1020のいずれかの化合物。

[本発明1028]

R₂がアルケニル(C₁₋₁₂)である、本発明1027の化合物。

[本発明1029]

R₂が、2-プロペニルまたは2-メチル-プロパ-2-エニルである、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

R₂'が水素である、本発明1001~1004および1012~1029のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R₂'が、アルキル(C₁₋₁₂)または置換アルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1001~1004および1012~1029のいずれかの化合物。

[本発明1032]

R₂'がアルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1031の化合物。

[本発明1033]

R₂'がメチルである、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

R₃が、アルキル(C₁₋₁₂)または置換アルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1001~1005および1012~1033のいずれかの化合物。

[本発明1035]

R₃がアルキル(C₁₋₁₂)である、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

R₃が、メチル、プロピル、またはイソペンチルである、本発明1035の化合物。

[本発明1037]

R₃がメチルである、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

R₃が、アリール(C₁₋₁₂)または置換アリール(C₁₋₁₂)である、本発明1001~1005および1012~1033のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R₃がアリール(C₁₋₁₂)である、本発明1038の化合物。

[本発明1040]

R₃がフェニルである、本発明1039の化合物。

[本発明1041]

R₄が、アルキル(C₂₋₁₈)または置換アルキル(C₂₋₁₈)である、本発明1001~1008および1013~1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

R₄が、ヘテロアリール(C₁₋₁₈)または置換ヘテロアリール(C₁₋₁₈)である、本発明1001~1040のいずれかの化合物。

[本発明1043]

R₄が、ヘテロアリール(C₁₋₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₋₁₂)基であり、ここで、芳香環中のヘテロ原子のうちの少なくとも1つは窒素原子である、本発明1042の化合物。

10

20

30

40

50

[本発明1044]

R₄がヘテロアリール(C₁₈)である、本発明1042の化合物。

[本発明1045]

R₄が、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-(2-シシロプロピル(cyclopropyl))-ピリジニル、5-(2-シシロプロピル)-ピリジニル、4-(2-モルホリノ)-ピリジニル、4-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、3-(6-メチル)-ピリジニル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、3-(N-メチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、5-イソキノリニル(isoquinoliny), 2-イソキノリニル、1-イソキノリニル、4-(2-フェニル)-ピリジニル、5-(2-フェニル)-ピリジニル、3-(5-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、4-(3,5-ジメチル)-イソオキサゾリル、4-(2-メチル)-ピリジニル、4-(3-メチル)-ピリジニル、3-(4-メチル)-ピリジニル、4-(6-メチル)-ピリミジニル、6-(4-メチル)-ピリミジニル、4-ピリダジニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、8-キノリニル、4-イソキノリニル、3-(8-メチル)-キノリニル、3-(1-メチル)-キノリニル、4-(2-メチル)-キノリニル、4-(2-イソプロピル)-キノリニル、4-(6-メチル)-キノリニル、4-(7-メチル)-キノリニル、4-(8-メチル)-キノリニル、2-(N-メチル)-インドリル、5-(2,4-ジメチル)-チアゾリル、または5-(3-メチル)-オキサジゾリル(oxadizoly)である、本発明1044の化合物。

10

[本発明1046]

R₄が置換ヘテロアリール(C₁₈)である、本発明1042の化合物。

20

[本発明1047]

R₄が、4-(2-トリフルオロメチル)-ピリジニル、4-(3-フルオロ)-ピリジニル、4-(2-メトキシ)-ピリジニル、4-(2-ヒドロキシメチル)-ピリジニル、4-(2-アセチルアミノ)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-ピリジニル、4-(2-アセトアミジルエチル)-ピリジニル、4-(2-フルオロメチル)-キノリニル、4-(2-アセトキシメチル)-キノリニル、4-(2-ホルミル)-キノリニル、4-(6-フルオロ)-キノリニル、4-(7-フルオロ)-キノリニル、4-(8-フルオロ)-キノリニル、4-(6,8-ジフルオロ)-キノリニル、4-(6-フルオロ-2-メチル)-キノリニル、または4-(8-フルオロ-2-メチル)-キノリニルである、本発明1046の化合物。

[本発明1048]

R₄が、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である、本発明1001~1008および1013~1040のいずれかの化合物。

30

[本発明1049]

R₄がアリール(C₁₂)である、本発明1048の化合物。

[本発明1050]

R₄がフェニルである、本発明1049の化合物。

[本発明1051]

R₄が置換アリール(C₁₂)である、本発明1048の化合物。

[本発明1052]

R₄が、2-フルオロフェニルまたは4-トリフルオロメチルフェニルである、本発明1051の化合物。

40

[本発明1053]

R₄が、シクロアルキル(C₁₂)または置換シクロアルキル(C₁₂)である、本発明1001~1008および1012~1040のいずれかの化合物。

[本発明1054]

R₄がシクロアルキル(C₁₂)である、本発明1053の化合物。

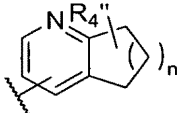
[本発明1055]

R₄がシクロヘキシルである、本発明1054の化合物。

[本発明1056]

R₄が

50



であり；

ここで、

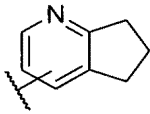
n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_4'' は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、もしくは $-S(O)_2NH_2$ 、またはアルキル (C_8) 、シクロアルキル (C_8) 、アリール (C_8) 、ヘテロアリール (C_8) 、ヘテロシクロアルキル (C_8) 、アシル (C_8) 、アミド (C_8) 、アルコキシ (C_8) 、アシルオキシ (C_8) 、アルキルアミノ (C_8) 、ジアルキルアミノ (C_8) 、 $-C(O)$ -アルコキシ (C_8) 、 $-C(O)$ -アルキルアミノ (C_8) 、 $-C(O)$ -ジアルキル-アミノ (C_8) 、アルキルスルホニル (C_8) 、アリールスルホニル (C_8) 、アルコキシスルホニル (C_8) 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、

本発明1001～1008および1012～1040のいずれかの化合物。

[本発明1057]

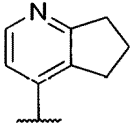
R_4 が



である、本発明1056の化合物。

[本発明1058]

R_4 が



である、本発明1056の化合物。

[本発明1059]

R_4 が、ヘテロシクロアルキル (C_{18}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{18}) である、本発明1001～1008および1012～1040のいずれかの化合物。

[本発明1060]

R_4 がヘテロシクロアルキル (C_{12}) である、本発明1059の化合物。

[本発明1061]

R_4 が、モルホリニル、4-ピペリジニル、3-(5-メチル-)1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、または4-N-メチルピペラジニルである、本発明1060の化合物。

[本発明1062]

R_4 が置換ヘテロシクロアルキル (C_{12}) である、本発明1059の化合物。

[本発明1063]

R_4 が、N-t-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジニル、N-アセチル-4-ピペリジニル、N-t-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、N-アセチル-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、または4-N-アセチルピペラジニルである、本発明1062の化合物。

[本発明1064]

R_4 が水素である、本発明1001～1008および1013～1040のいずれかの化合物。

[本発明1065]

R_4 が、 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$ であり；ここで、

X_1 は、 NR_b 、 O 、または S であり；ここで、

10

20

30

40

50

R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)であり；

mは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'は、アルキル(C₁₂)、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、但し、X₁がOである場合、R₄'はメチルではない、

本発明1001~1008および1012~1040のいずれかの化合物。

[本発明1066]

X₁がNR_bであり、ここで、R_bは、水素、アルキル(C₆)、または置換アルキル(C₆)である、本発明1065の化合物。

[本発明1067]

R_bが水素である、本発明1065または本発明1066のいずれかの化合物。

[本発明1068]

mが0または1である、本発明1065~1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

mが0である、本発明1068の化合物。

[本発明1070]

R₄'が、シクロアルキル(C₁₈)、アリール(C₁₈)、アラルキル(C₁₈)、ヘテロアリール(C₁₈)、ヘテロアラルキル(C₁₈)、ヘテロシクロアルキル(C₁₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、本発明1065~1069のいずれかの化合物。

[本発明1071]

R₄'が、ヘテロアリール(C₁₂)または置換ヘテロアリール(C₁₂)である、本発明1065~1070のいずれかの化合物。

[本発明1072]

R₄'がヘテロアリール(C₁₂)である、本発明1071の化合物。

[本発明1073]

R₄'が4-ピリジニルである、本発明1072の化合物。

[本発明1074]

R₄がアミノである、本発明1001~1008および1013~1040のいずれかの化合物。

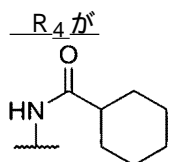
[本発明1075]

R₄がアミド(C₁₂)または置換アミド(C₁₂)である、本発明1001~1008および1013~1040のいずれかの化合物。

[本発明1076]

R₄がアミド(C₁₂)である、本発明1075の化合物。

[本発明1077]



である、本発明1076の化合物。

[本発明1078]

R₄が、-X₂-(CH₂)_p-R₄'''であり；ここで、

X₂は、アレーンジイル(C₁₂)、置換アレーンジイル(C₁₂)、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)、または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₄'''は、アルキル(C₈)、シクロアルキル(C₈)、アリール(C₈)、ヘテロアリール(C₈)、ヘテロシクロアルキル(C₈)、アシル(C₈)、アミド(C₈)、アルコキシ(C₈)、ア

10

20

30

40

50

シルオキシ(C₈)、-C(O)-アルコキシ(C₈)、-C(O)-アルキルアミノ(C₈)、-C(O)-ジア
ルキルアミノ(C₈)、アルキルスルホニル(C₈)、アリールスルホニル(C₈)、アルコキシ
スルホニル(C₈)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、
本発明1001~1008および1012~1040のいずれかの化合物。

[本発明1079]

X₂が、ヘテロアレーンジイル(C₁₂)または置換ヘテロアレーンジイル(C₁₂)である、
本発明1078の化合物。

[本発明1080]

X₂がヘテロアレーンジイル(C₁₂)である、本発明1079の化合物。

[本発明1081]

X₂が、ピリジン-2,4-ジイルまたはピリジン-2,5-ジイルである、本発明1080の化合物。

[本発明1082]

X₂が、ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)または置換ヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)
である、本発明1078の化合物。

[本発明1083]

X₂がヘテロシクロアルカンジイル(C₁₂)である、本発明1082の化合物。

[本発明1084]

X₂が、ピペリジン-1,4-ジイル、ピペラジン-1,4-ジイル、または1,2,3,6-テトラヒドロ
ピペリジン-1,5-ジイルである、本発明1083の化合物。

[本発明1085]

pが、0、1、または2である、本発明1078~1084のいずれかの化合物。

[本発明1086]

pが0である、本発明1085の化合物。

[本発明1087]

pが1である、本発明1085の化合物。

[本発明1088]

pが2である、本発明1085の化合物。

[本発明1089]

R₄''が、アシル(C₈)または置換アシル(C₈)である、本発明1078~1088のいずれか
の化合物。

[本発明1090]

R₄''がアシル(C₈)である、本発明1089の化合物。

[本発明1091]

R₄''がアセチルである、本発明1090の化合物。

[本発明1092]

R₄''が置換アシル(C₈)である、本発明1089の化合物。

[本発明1093]

R₄''がカルボキシである、本発明1092の化合物。

[本発明1094]

R₄''が、アミド(C₈)または置換アミド(C₈)である、本発明1078~1088のいずれか
の化合物。

[本発明1095]

R₄''がアミド(C₈)である、本発明1094の化合物。

[本発明1096]

R₄''がアセトアミジルである、本発明1095の化合物。

[本発明1097]

R₄''が、シクロアルキル(C₈)または置換シクロアルキル(C₈)である、本発明1078~
1088のいずれかの化合物。

[本発明1098]

R₄''がシクロアルキル(C₈)である、本発明1097の化合物。

10

20

30

40

50

[本発明1099]

R₄''がシクロプロピルである、本発明1098の化合物。

[本発明1100]

R₄''が、アルキルスルホニル(C₈)または置換アルキルスルホニル(C₈)である、本発明1078~1088のいずれかの化合物。

[本発明1101]

R₄''がアルキルスルホニル(C₈)である、本発明1100の化合物。

[本発明1102]

R₄''が、-S(O)₂CH₃または-S(O)₂CH₂CH₃である、本発明1101の化合物。

[本発明1103]

R₄''が-C(O)-アルコキシ(C₈)である、本発明1078~1088のいずれかの化合物。

[本発明1104]

R₄''が-C(O)OEtである、本発明1103の化合物。

[本発明1105]

R₄''が-C(O)-ジアルキルアミノ(C₈)である、本発明1078~1088のいずれかの化合物。

[本発明1106]

R₄''が-C(O)NMe₂である、本発明1105の化合物。

[本発明1107]

R₅が、アリール(C₁₂)または置換アリール(C₁₂)である、本発明1001~1077のいずれかの化合物。

[本発明1108]

R₅がアリール(C₁₂)である、本発明1107の化合物。

[本発明1109]

R₅が、フェニル、4-メチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、1,3-ビフェニル、または1,4-ビフェニルである、本発明1108の化合物。

[本発明1110]

R₅が、1つまたは複数のフッ素原子をさらに含む、本発明1107の化合物。

[本発明1111]

R₅が置換アリール(C₁₂)である、本発明1107または本発明1110のいずれかの化合物。

[本発明1112]

R₅が、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、または3,4-ジクロロフェニルである、本発明1111の化合物。

[本発明1113]

R₅が、シクロアルキル(C₁₂)または置換シクロアルキル(C₁₂)である、本発明1001~1008および1013~1077のいずれかの化合物。

[本発明1114]

R₅がシクロプロピルである、本発明1113の化合物。

[本発明1115]

R₅が、シクロアルコキシ(C₁₂)または置換シクロアルコキシ(C₁₂)である、本発明1001~1008および1012~1077のいずれかの化合物。

[本発明1116]

R₅が、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、またはシクロヘキシルオキシである、本発明1113の化合物。

[本発明1117]

R₅が、アルキルアミノ(C₁₂)、ジアルキルアミノ(C₁₂)、またはこれらの基のどちらかの置換型である、本発明1001~1008および1013~1077のいずれかの化合物。

[本発明1118]

R₅が、ジアルキルアミノ(C₁₂)または置換ジアルキルアミノ(C₁₂)である、本発明11

10

20

30

40

50

17の化合物。

[本発明1119]

R_5 が、ジアルキルアミノ(C_{8})または置換ジアルキルアミノ(C_{8})である、本発明1118の化合物。

[本発明1120]

R_5 がジメチルアミノである、本発明1119の化合物。

[本発明1121]

R_5 が、アルキルスルホニルアミノ(C_{12})または置換アルキルスルホニルアミノ(C_{12})である、本発明1001~1008および1013~1077のいずれかの化合物。

[本発明1122]

R_6 がメチルスルホニルアミノである、本発明1121の化合物。

[本発明1123]

R_5 が-OY₁-Aであり；ここで、

Y_1 は、アルカンジイル(C_{8})または置換アルカンジイル(C_{8})であり；かつ

A_1 は、シクロアルキル(C_{8})または置換シクロアルキル(C_{8})である、

本発明1001~1008および1012~1077のいずれかの化合物。

[本発明1124]

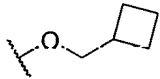
Y_1 がメチレンである、本発明1123の化合物。

[本発明1125]

A_1 がシクロブチルである、本発明1123または本発明1124のいずれかの化合物。

[本発明1126]

R_5 が



である、本発明1123の化合物。

[本発明1127]

R_5 が、-Y₂-C(O)NR_C-A₂であり；ここで、

Y_2 は、アレーンジイル(C_{8})または置換アレーンジイル(C_{8})であり；

R_C は、水素、アルキル(C_{6})、または置換アルキル(C_{6})であり；かつ

A_2 は、アラルキル(C_{12})または置換アラルキル(C_{12})である、

本発明1001~1008および1013~1077のいずれかの化合物。

[本発明1128]

Y_2 がアレーンジイル(C_{8})である、本発明1127の化合物。

[本発明1129]

Y_2 がベンゼンジイルである、本発明1128の化合物。

[本発明1130]

R_C がアルキル(C_{6})である、本発明1127~1129のいずれかの化合物。

[本発明1131]

R_C がメチルである、本発明1130の化合物。

[本発明1132]

A_2 がアラルキル(C_{12})である、本発明1127~1131のいずれかの化合物。

[本発明1133]

A_2 がベンジルである、本発明1132の化合物。

[本発明1134]

R_5 が、ヘテロアリール(C_{12})または置換ヘテロアリール(C_{12})である、本発明1001~1008および1012~1077のいずれかの化合物。

[本発明1135]

R_5 がヘテロアリール(C_{12})である、本発明1134の化合物。

[本発明1136]

10

20

30

40

50

R₅が、5-(3-メチル)-オキサジアゾリル、4-(3,5-ジメチル)-イソオキサゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、2-チアゾリル、5-(2-メチル)-フラニル、3-ピリジニル、または4-ピリジニルである、本発明1135の化合物。

[本発明1137]

R₅がヒドロキシである、本発明1001～1008および1013～1077のいずれかの化合物。

[本発明1138]

R₅が-OS(O)₂C₆H₄CH₃である、本発明1001～1008および1013～1077のいずれかの化合物。

[本発明1139]

R₅が、ヘテロシクロアルキル(C₁₂)または置換ヘテロシクロアルキル(C₁₂)である、本発明1001～1008および1013～1077のいずれかの化合物。

10

[本発明1140]

R₅がヘテロシクロアルキル(C₁₂)である、本発明1139の化合物。

[本発明1141]

R₅がピロリジニルである、本発明1140の化合物。

[本発明1142]

R₅が、アルコキシ(C₁₂)または置換アルコキシ(C₁₂)である、本発明1001～1008および1013～1077のいずれかの化合物。

[本発明1143]

R₅がアルコキシ(C₁₂)である、本発明1142の化合物。

20

[本発明1144]

R₅が、メトキシまたはイソプロポキシである、本発明1143の化合物。

[本発明1145]

R₅が、アラルキル(C₁₂)または置換アラルキル(C₁₂)である、本発明1001～1008および1013～1077のいずれかの化合物。

[本発明1146]

R₅がアラルキル(C₁₂)である、本発明1145の化合物。

[本発明1147]

R₅がベンジルである、本発明1146の化合物。

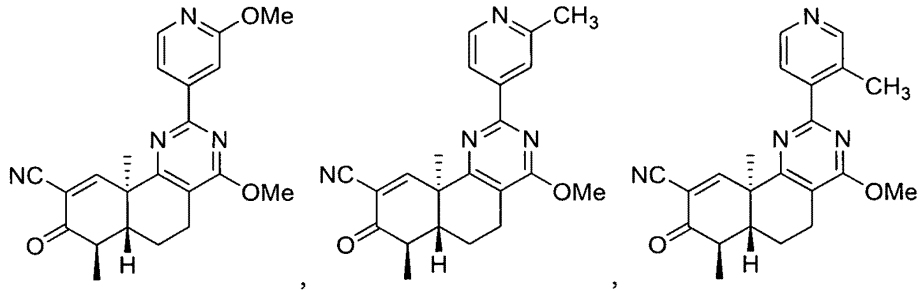
[本発明1148]

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001～1012のいずれかの化合物：

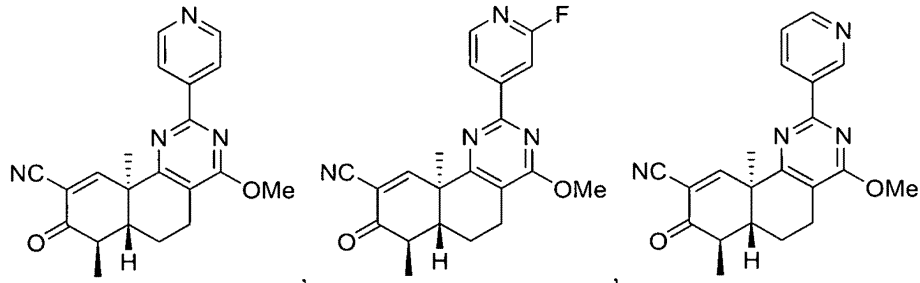
30

40

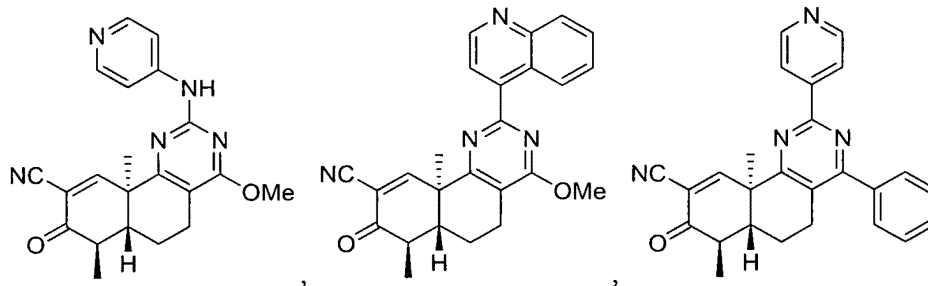
50



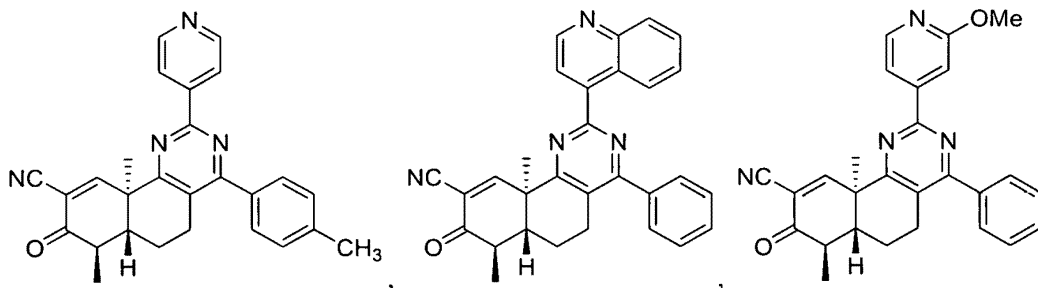
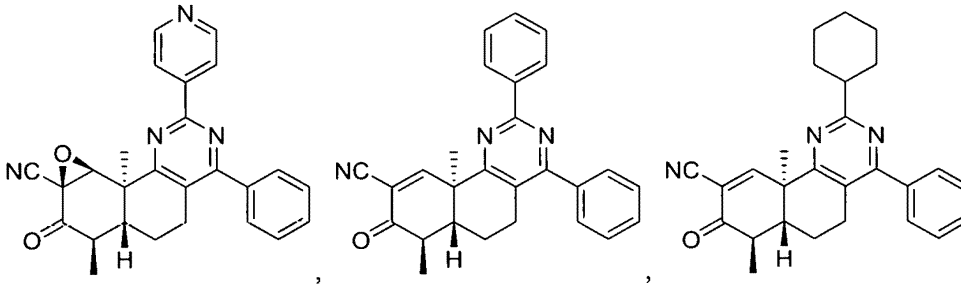
10



20

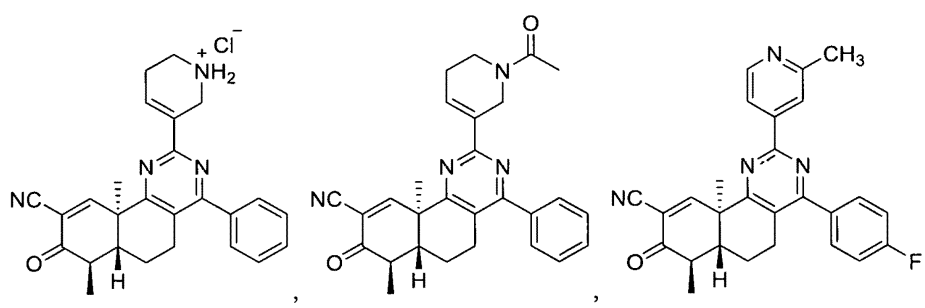
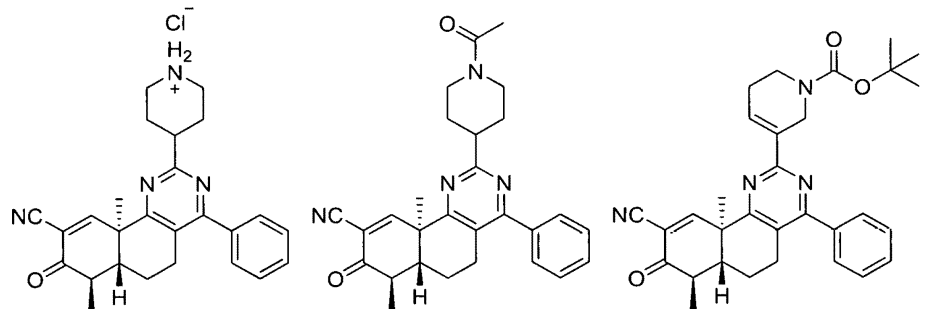
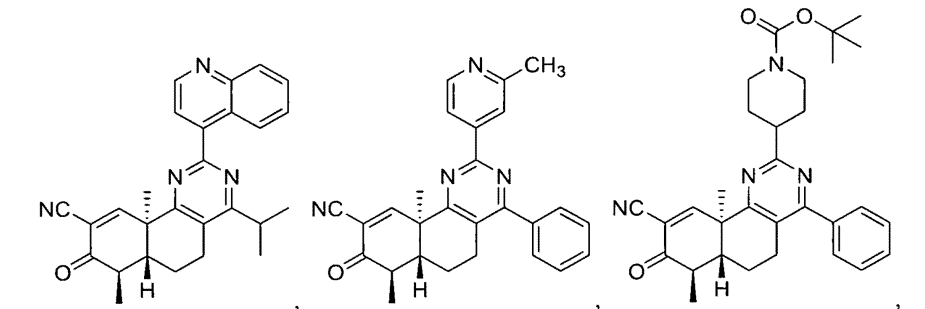
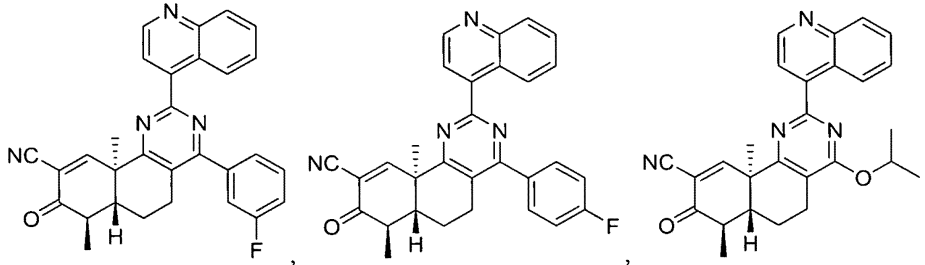
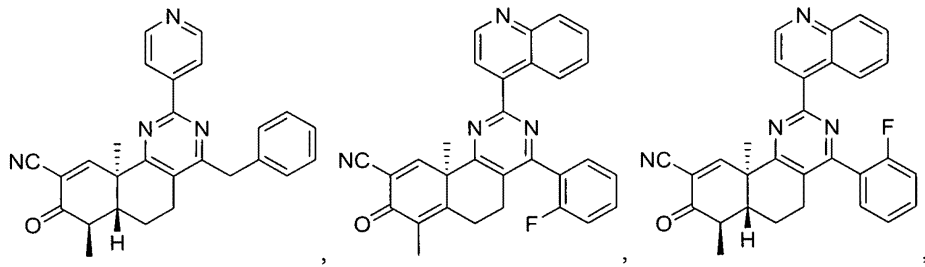


30



40

50



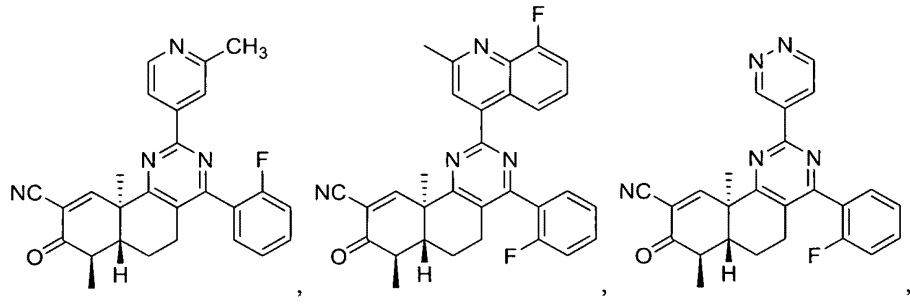
10

20

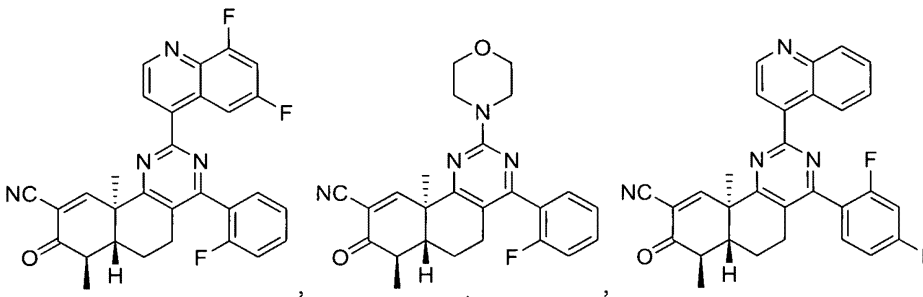
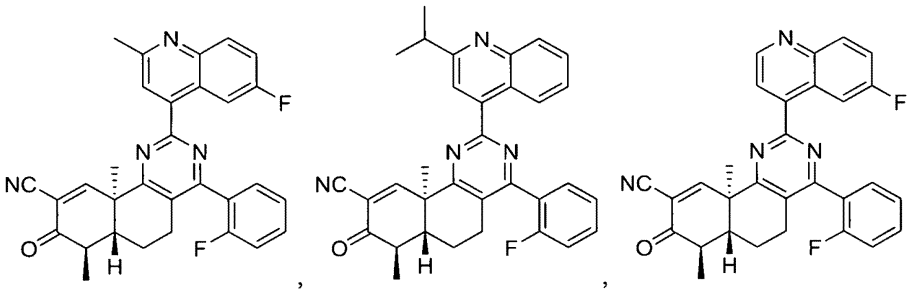
30

40

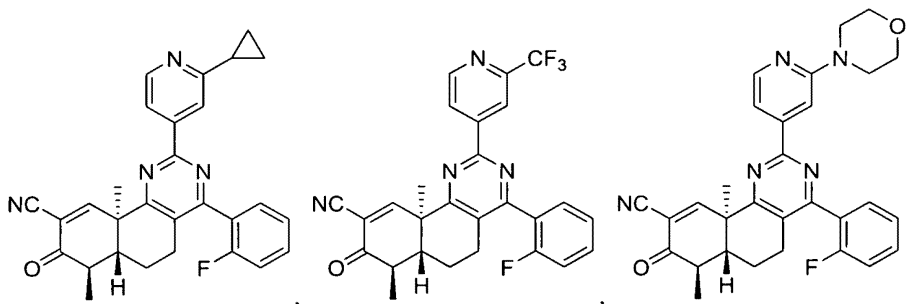
50



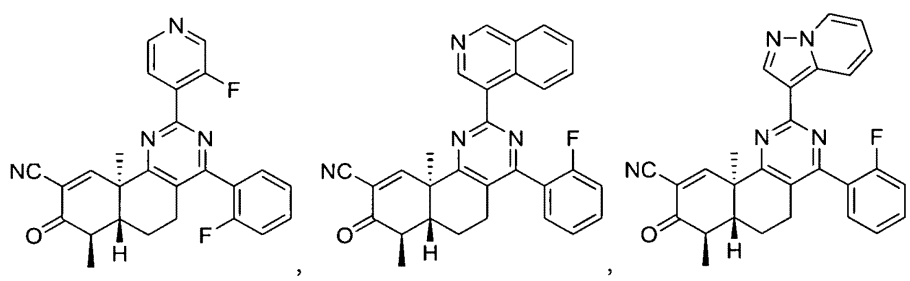
10



20

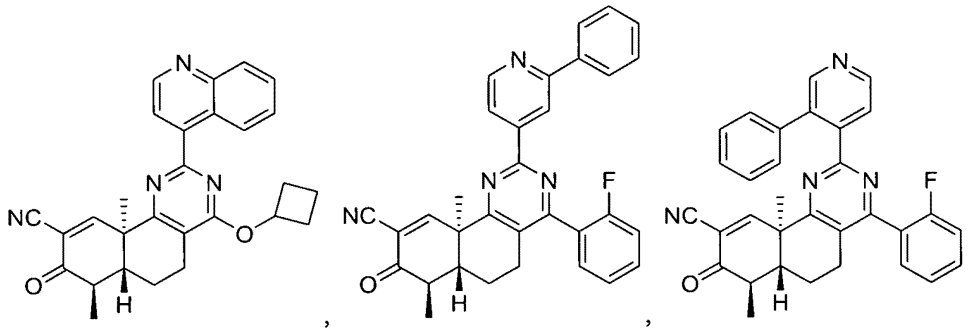


30

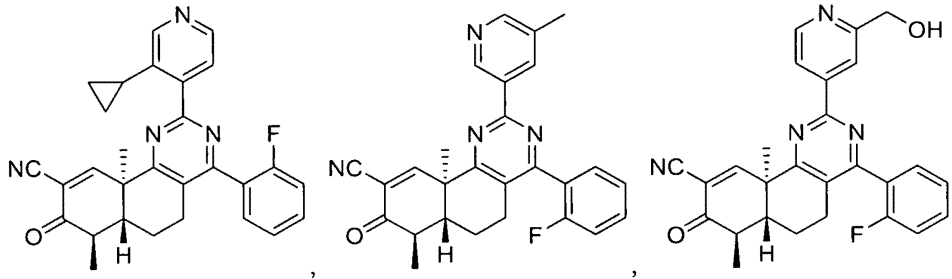


40

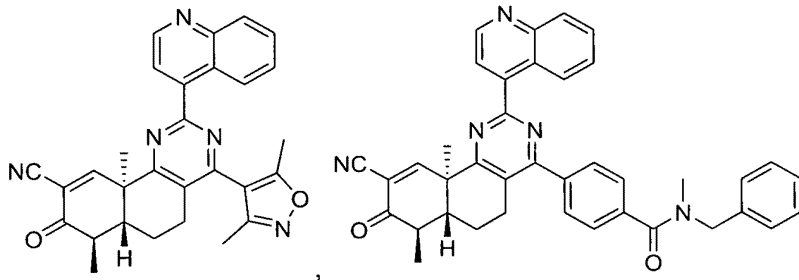
50



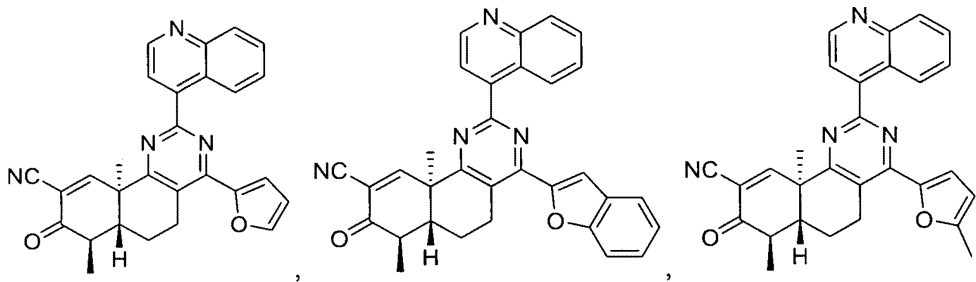
10



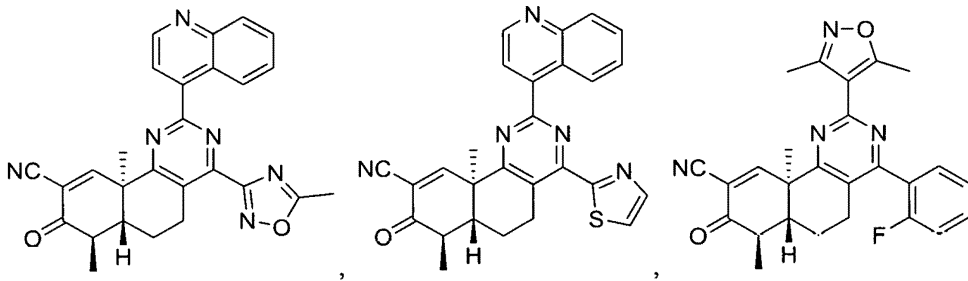
20



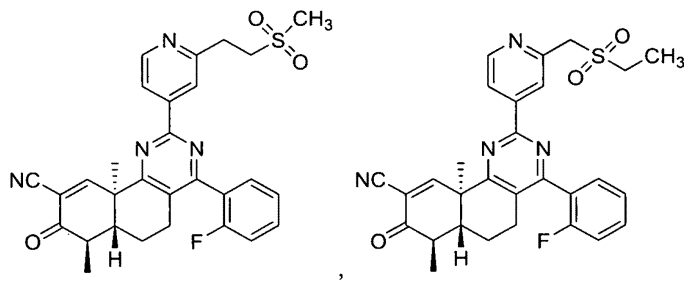
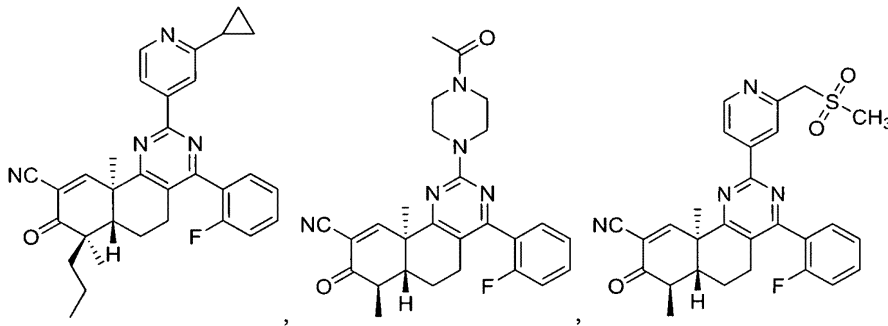
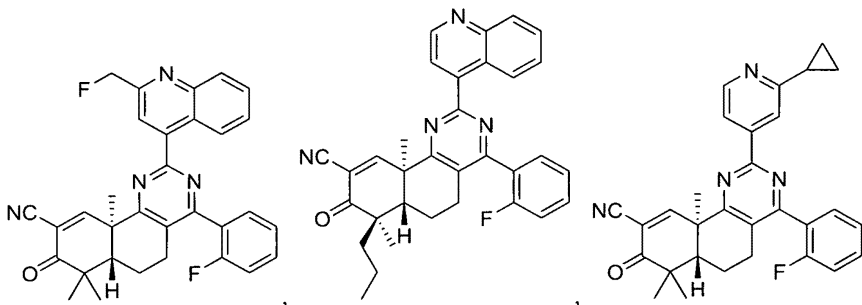
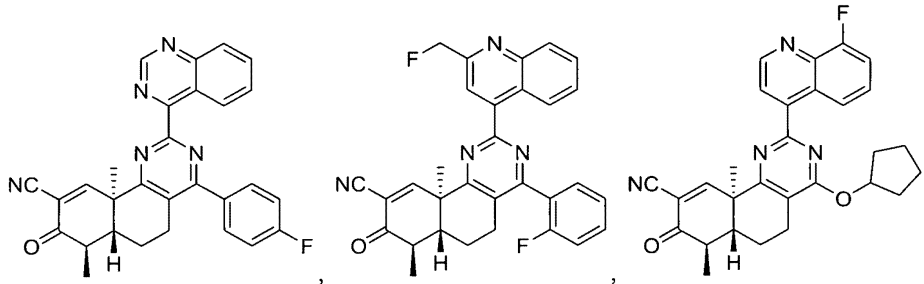
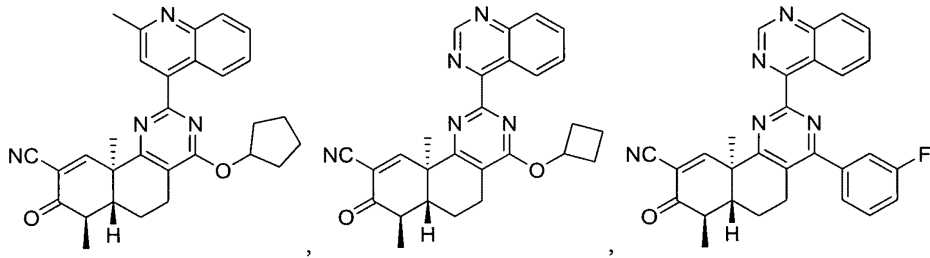
30



40



50



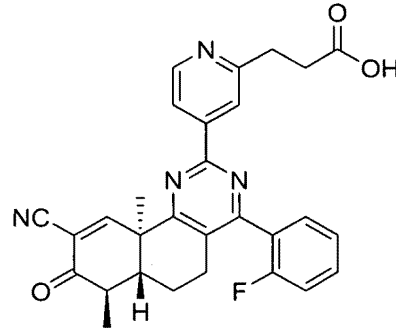
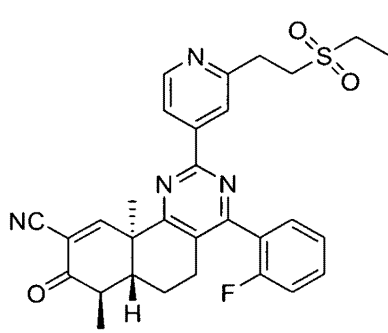
10

20

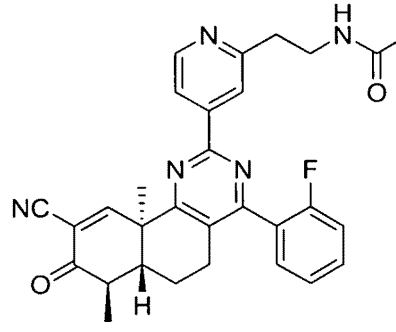
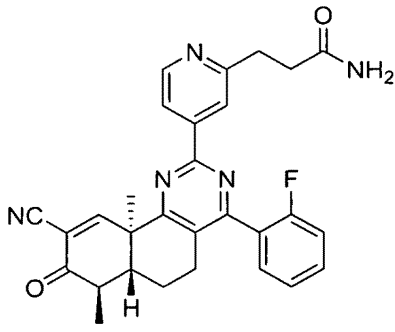
30

40

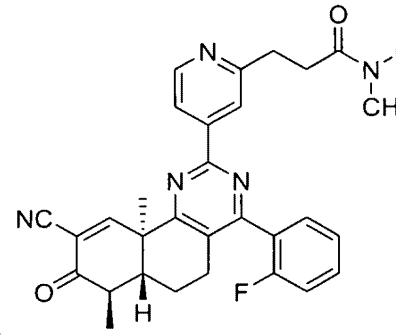
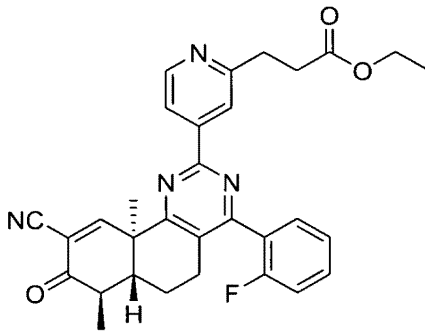
50



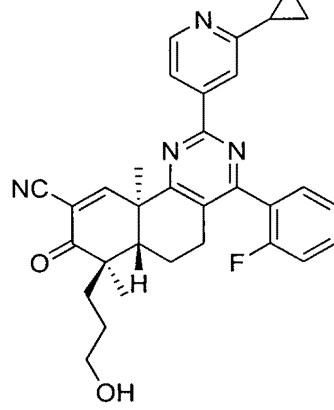
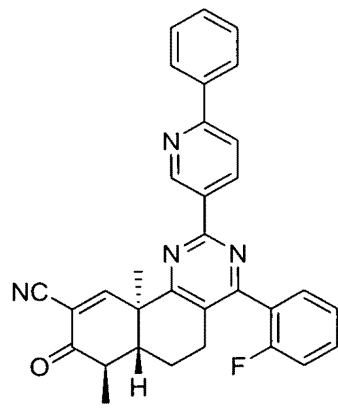
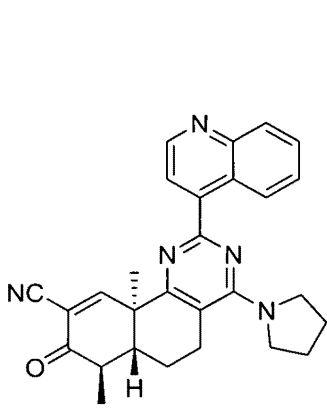
10



20

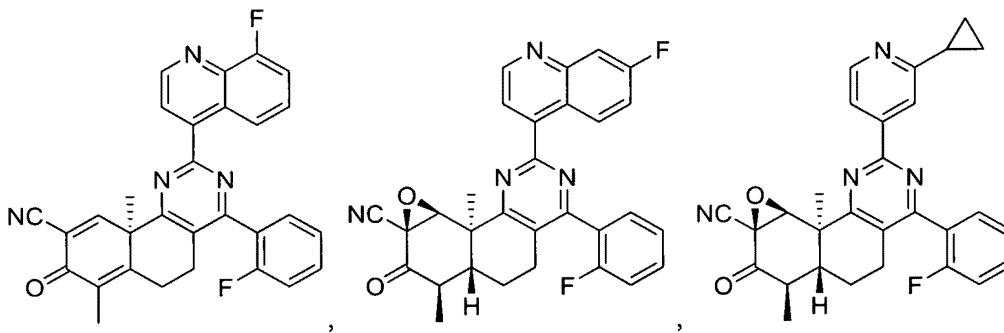
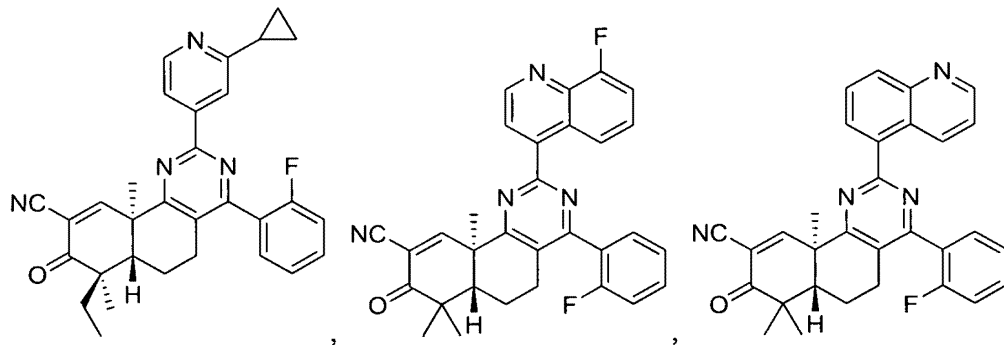
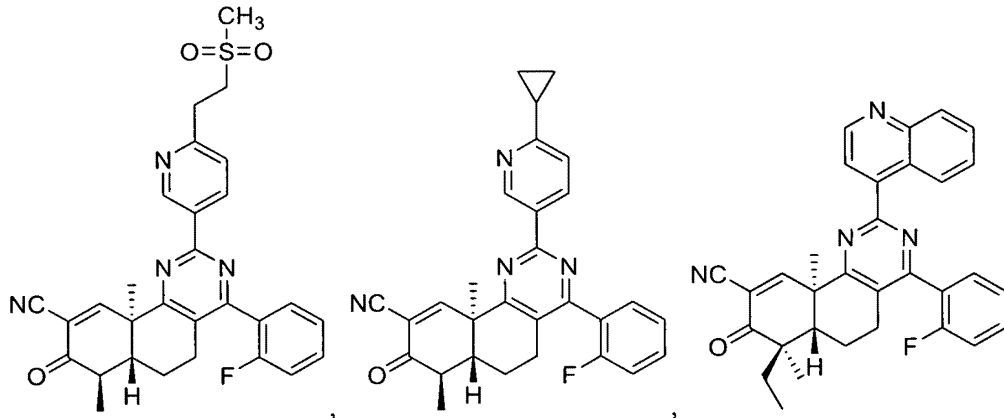
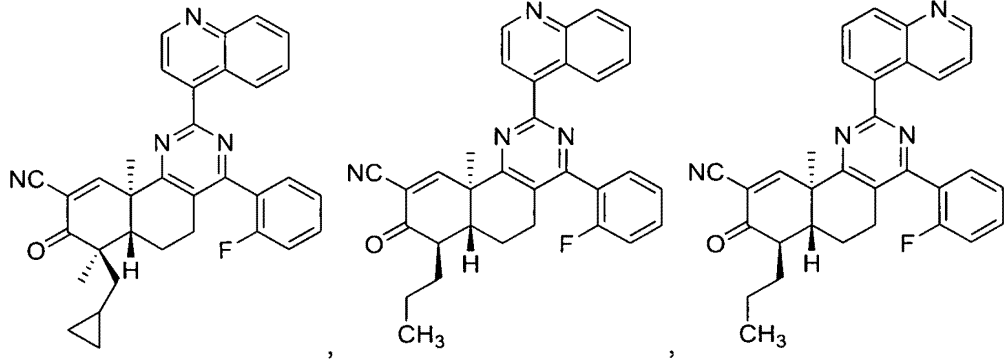


30



40

50



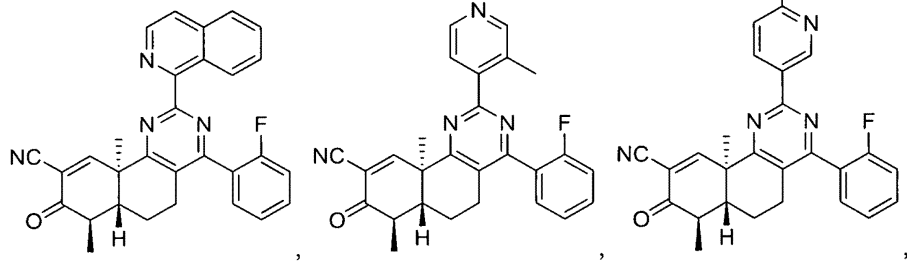
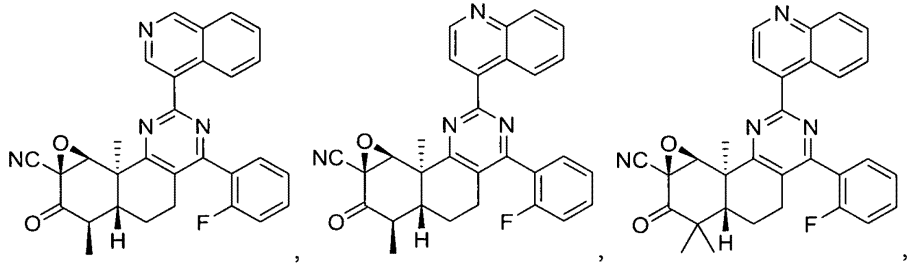
10

20

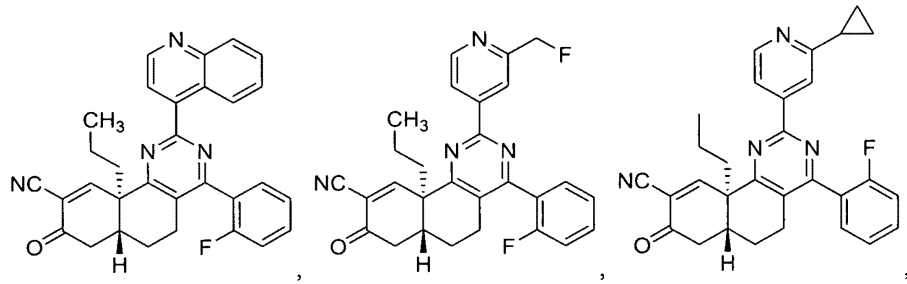
30

40

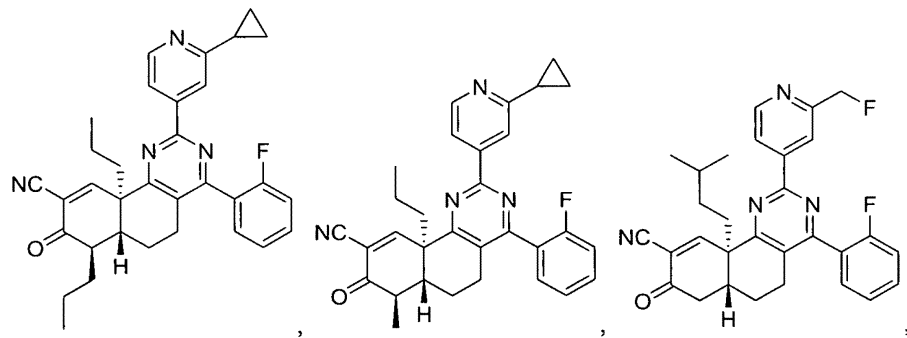
50



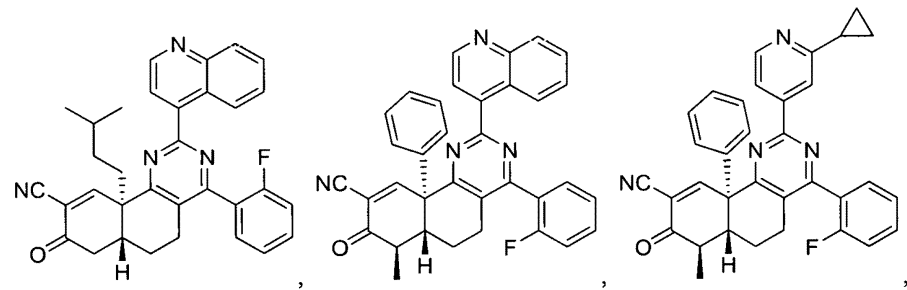
10



20

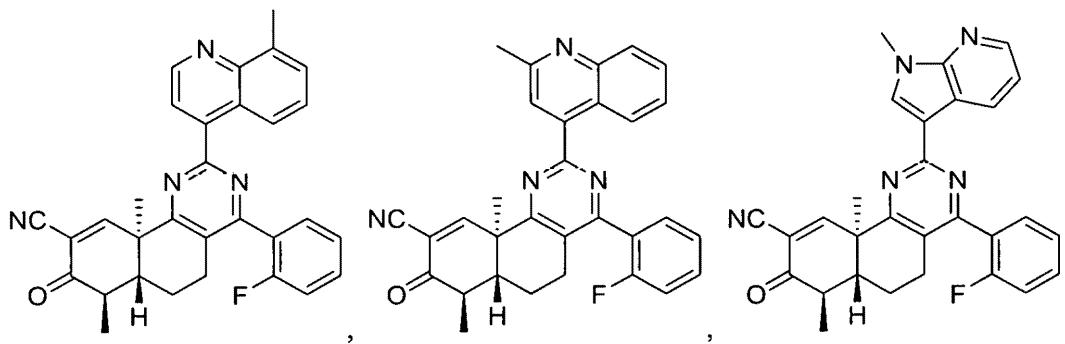
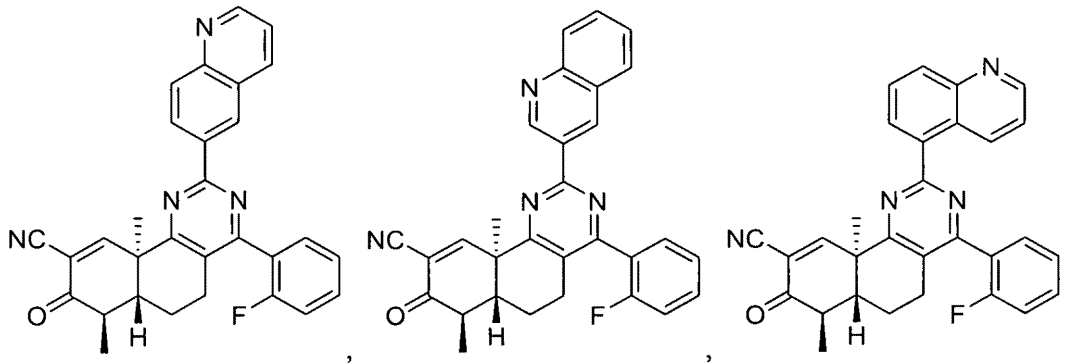
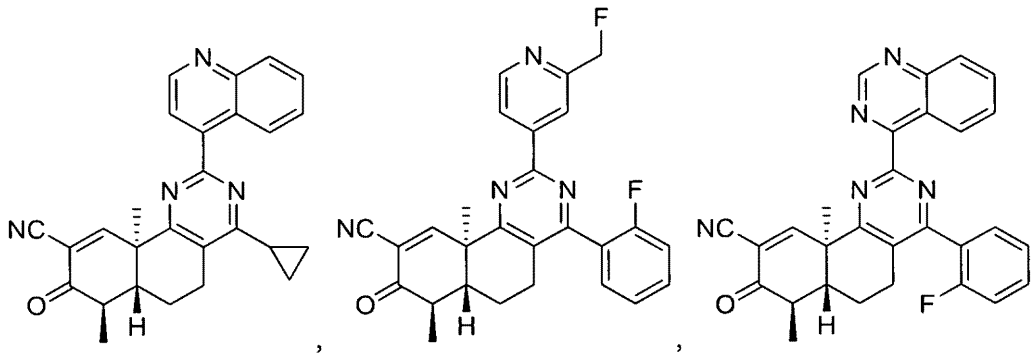
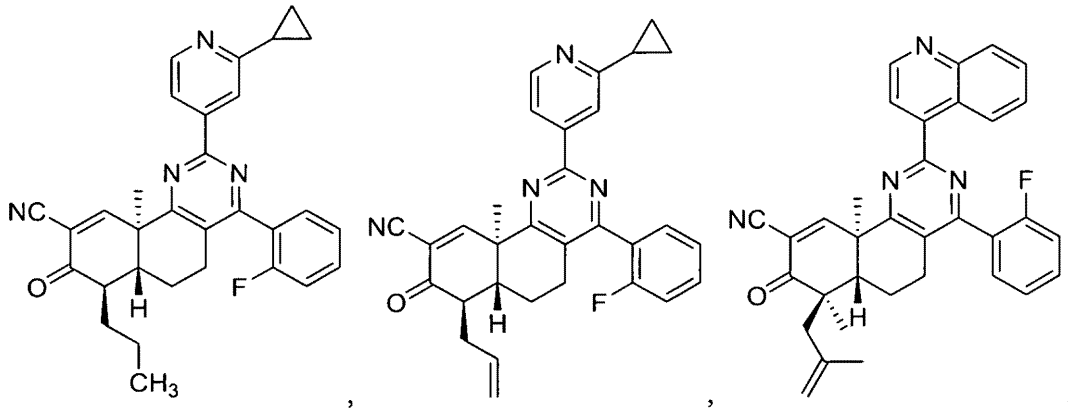


30



40

50



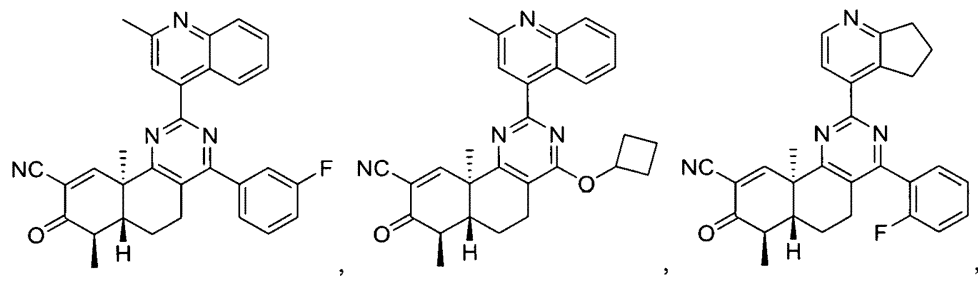
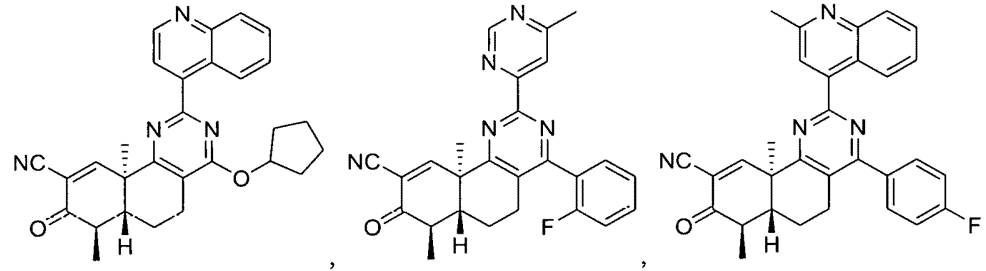
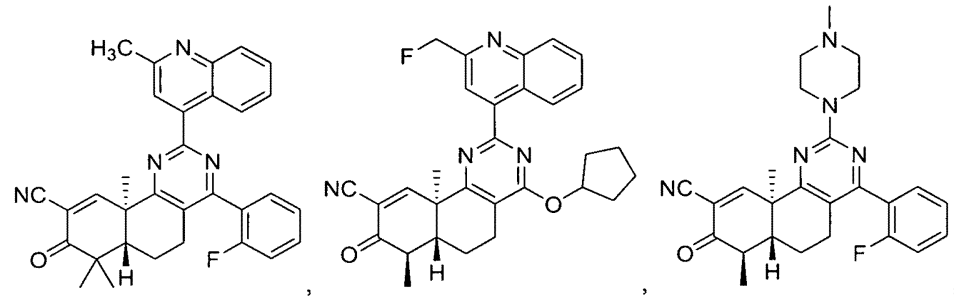
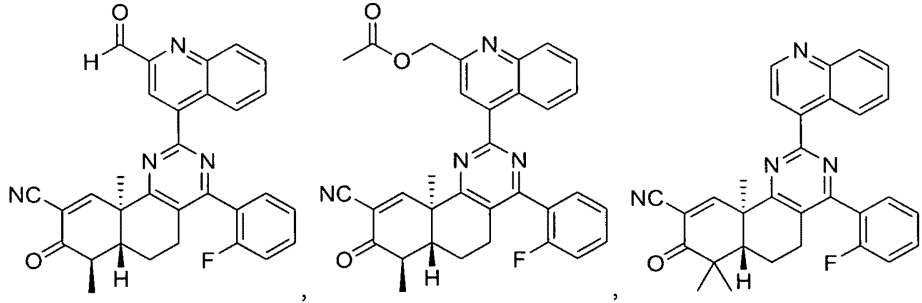
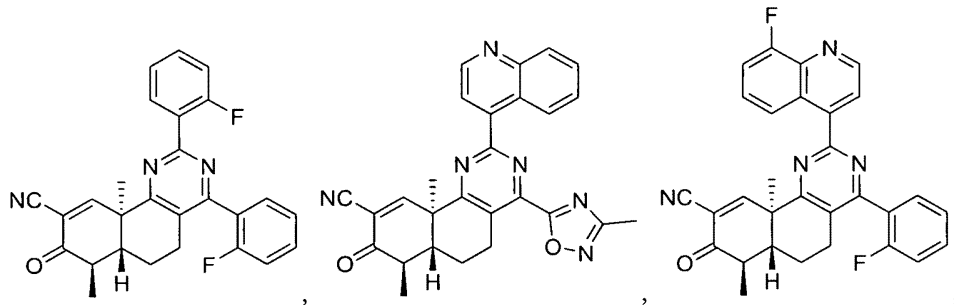
10

20

30

40

50



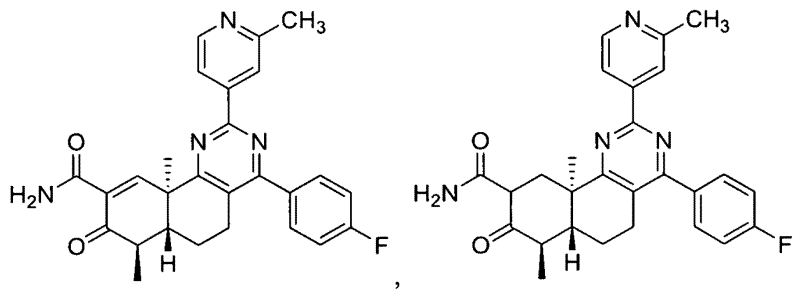
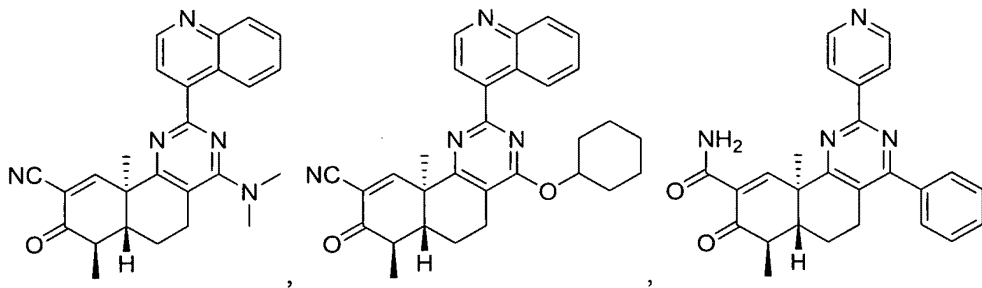
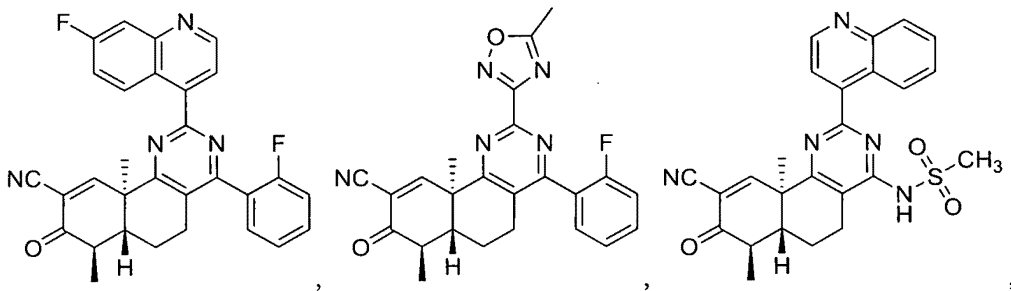
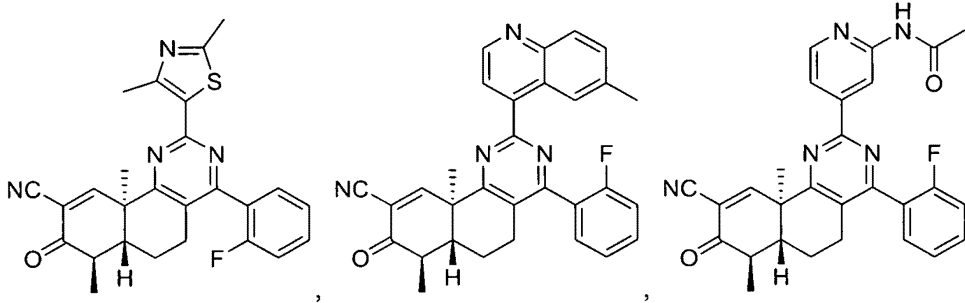
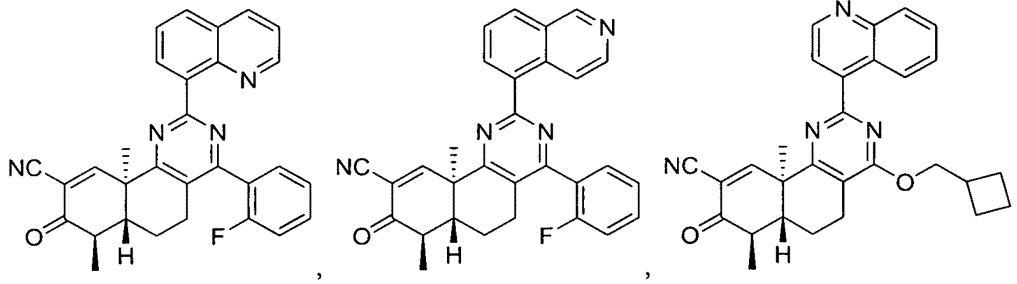
10

20

30

40

50



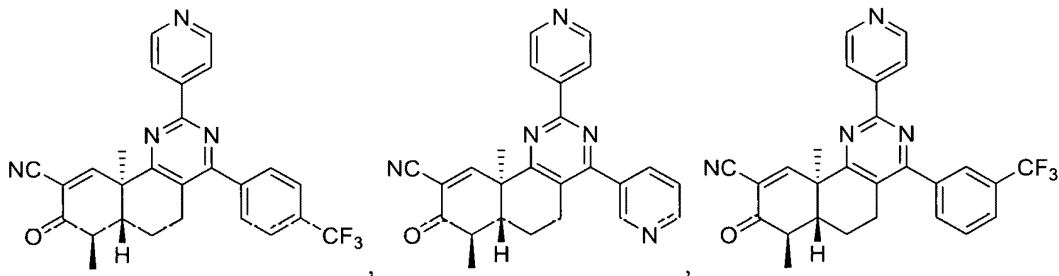
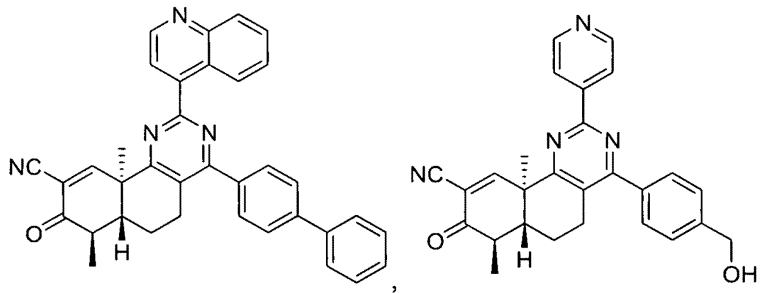
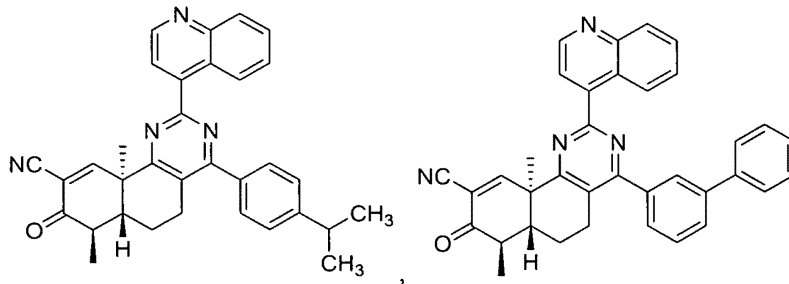
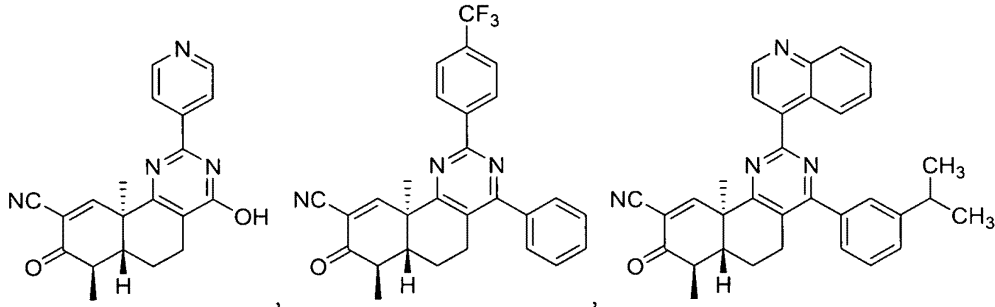
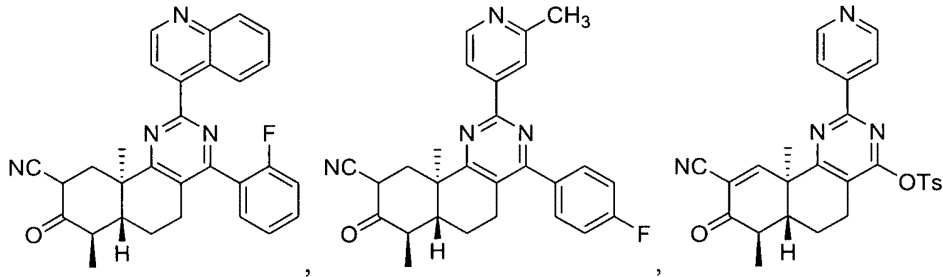
10

20

30

40

50



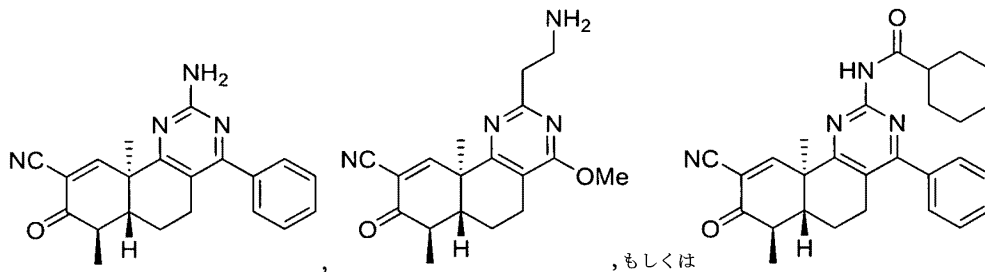
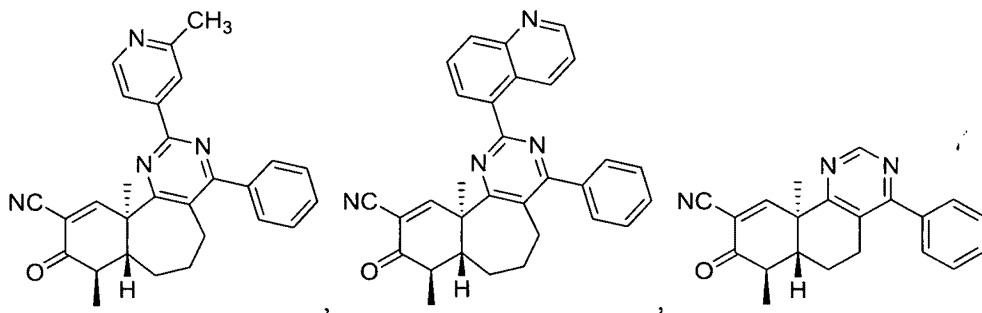
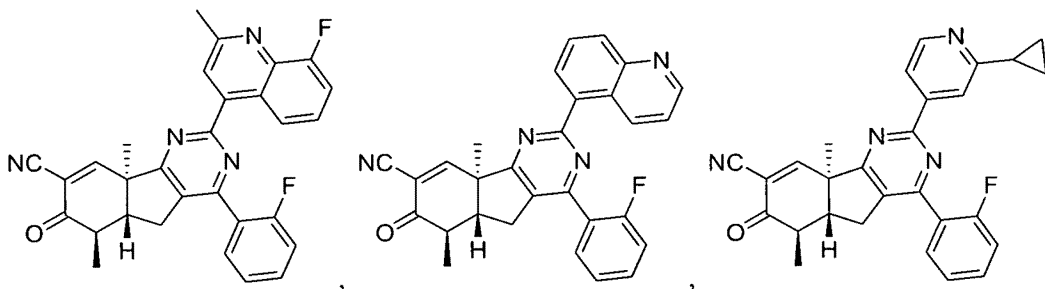
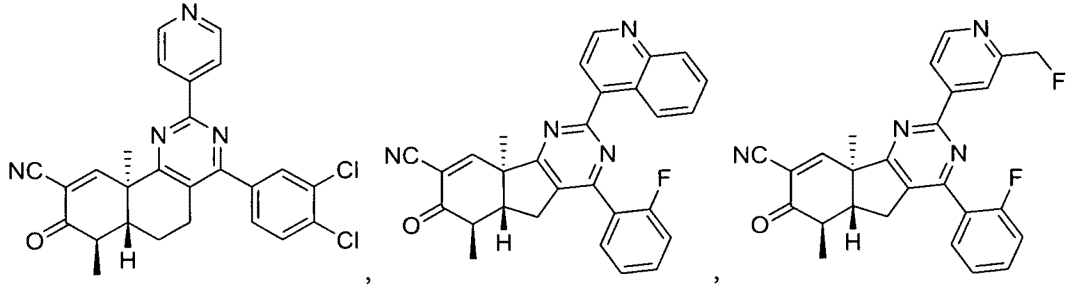
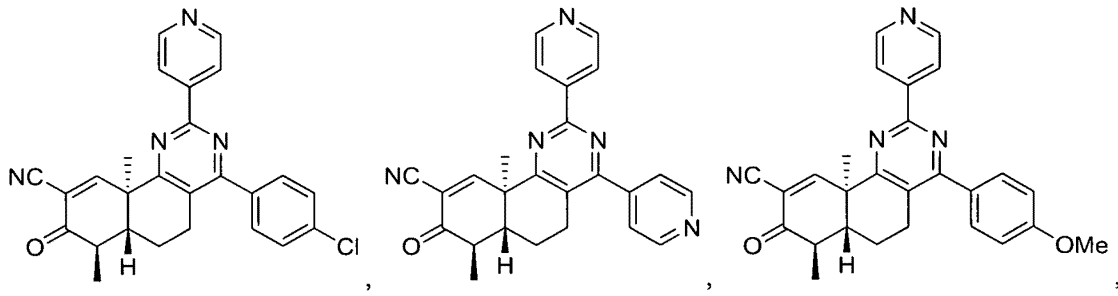
10

20

30

40

50



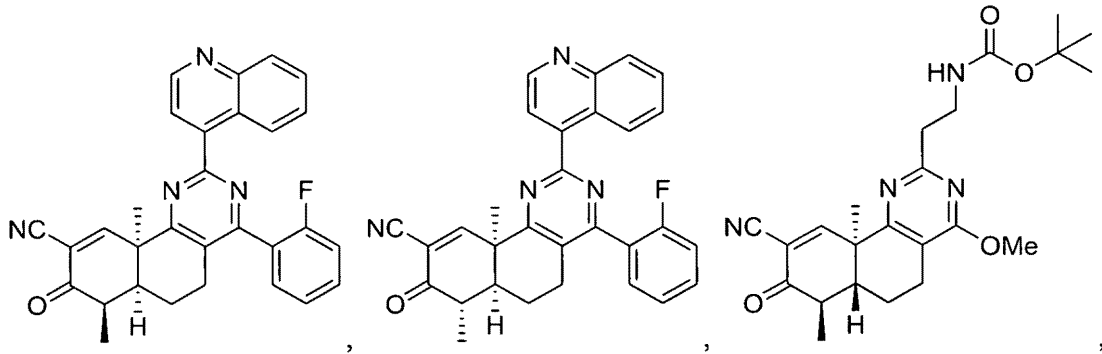
[本発明1149]
下記式

10

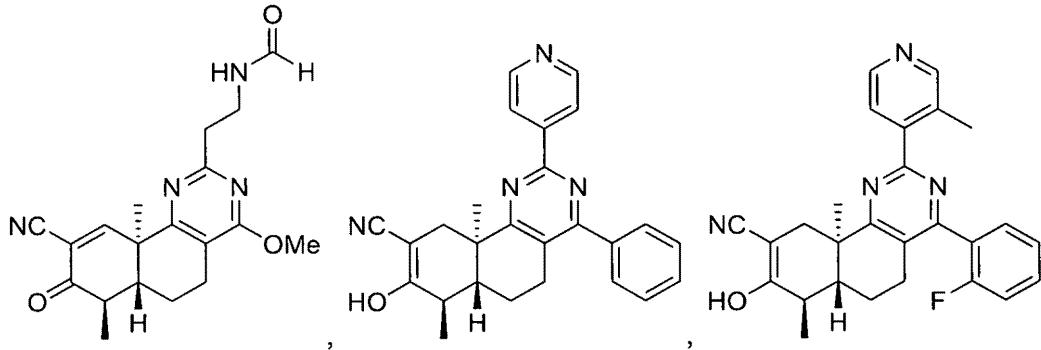
20

30

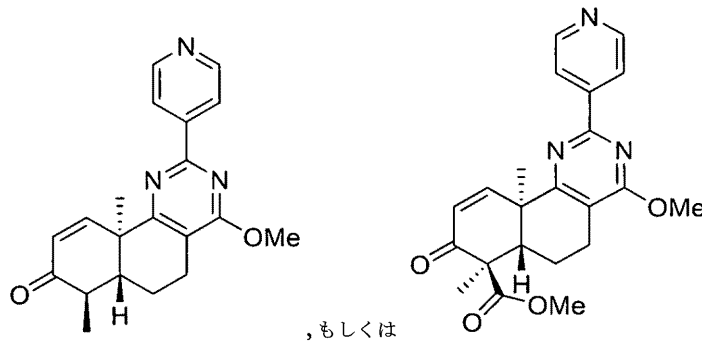
40



10



20

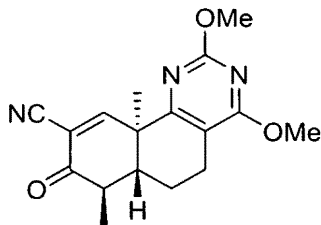


30

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1150]

下記式



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1151]

下記としてさらに定義される化合物またはその薬学的に許容される塩：

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-2,4-ジメトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-

50

- 5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aS)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-3-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
tert-ブチル (2-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)エチル)カルバマート ;
N-(2-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)エチル)ホルムアミド ;
(6aR,7R,10aS)-2-(2-アミノエチル)-9-シアノ-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン ;
(6aR,7R,10aR)-8-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,10,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,8aS,9aS,9bR)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド ;
(6aR,7R,10aS)-4-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホナート ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2,4-ジフェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-2-シクロヘキシル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-4-(p-トリル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;
(6aR,7R,10aS)-4-(4-クロロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS))-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2,4-ジ(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-メトキシフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

10

(6aR,7R,10aS)-2-アミノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

N-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)シクロヘキサカルボキサミド;

(6aR,7R,10aS)-4-ベンジル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(R)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,8,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

20

(6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-イソプロポキシ-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン;

(6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-イソプロピル-7,10a-ジメチル-2-(キノリン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

30

tert-ブチル 4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-イウムクロリド;

(6aR,7R,10aS)-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

tert-ブチル 5-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート;

5-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イウムクロリド;

40

(6aR,7R,10aS)-2-(1-アセチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-

50

4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,10,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-6-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

N-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-8-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(8-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-モルホリノピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(2-フェニルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(8-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-2-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キナゾリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-1-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルピリミジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリダジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2,4-ビス(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(6-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-5-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(6-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(6,8-ジフルオロキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-モルホリノ-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-シクロプロピル-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

(6aR,7R,10aS)-4-(シクロブチルメトキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(シクロヘキシルオキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

N-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル)メタンスルホンアミド；

(6aR,7R,10aS)-4-(ジメチルアミノ)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

N-ベンジル-4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル)-N-メチルベンズアミド；

(6aR,7R,10aS)-4-(フラン-2-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(ベンゾフラン-2-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-シクロブトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(3-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ホルミルキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)キノリン-2-イル)メチルアセター

10

20

30

40

50

ト；

(6aS, 10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-2-(2-メチルキノリン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 10aS)-4-(シクロペンチルオキシ)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 10aR)-2-(2-(フルオロメチル)キノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-イソプロピルキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 7R, 10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 7R, 10aR)-7-エチル-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(R)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(8-フルオロキノリン-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,8,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 8aS, 9aS, 9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロキノリン-4-イル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 8aS, 9aS, 9bR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 8aS, 9aS, 9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(イソキノリン-4-イル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 8aS, 9aS, 9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,9b-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル；

(6aS, 8aS, 9aS, 9bR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,9b-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-6,6a,7,8,9a,9b-ヘキサヒドロオキシレノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-h]キナゾリン-8a(5H)-カルボニトリル；

(6aR, 7R, 10aR)-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6a,7,10a-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-8(6H)-オン；

メチル (6aS, 7R, 10aR)-4-メトキシ-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-7-カルボキシレート；

(6aS, 7R, 10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシプロピル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル；

(6aS, 7R, 10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10

10

20

30

40

50

a-ジメチル-8-オキソ-7-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-((メチルスルホニル)メチル)ピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-7-アリル-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-フェニル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-フェニル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aS,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,7,10a-トリメチル-8-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパン酸;

エチル 3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパノート;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-(2-(エチルスルホニル)エチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-((エチルスルホニル)メチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-2-(キノリン-4-イル)-5,

10

20

30

40

50

6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aS,10aR)-7-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-メチル-8-オキソ-7-プロピル-2-(キノリン-5-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(3-イソプロピルフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

10

(6aR,7R,10aS)-4-(4-イソプロピルフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-イソペンチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,10aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-10a-イソペンチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

20

(6aS,7R,10aR)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-7-(2-メチルアリル)-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-8-オキソ-7,10a-ジプロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-8-オキソ-10a-プロピル-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

30

(5aR,6R,9aS)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-(フルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル;

(5aR,6R,9aS)-2-(8-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル;

40

(5aR,6R,9aS)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-2-(キノリン-5-イル)-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル;

(5aR,6R,9aS)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-6,9a-ジメチル-7-オキソ-5a,6,7,9a-テトラヒドロ-5H-インデノ[1,2-d]ピリミジン-8-カルボニトリル;

(6aS,7S,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aS,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(キノリン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

3-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,

50

6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

N-(2-(4-((6aR,7R,10aS)-9-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド;

(6aR,7R,10aS)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-2-(3-フェニルピリジン-4-イル)-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-2-(3-シクロプロピルピリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(6aS,7R,10aR)-2-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-7-エチル-4-(2-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル;

(7aR,8R,11aS)-8,11a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-9-オキソ-4-フェニル-6,7,7a,8,9,11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-10-カルボニトリル;

(7aR,8R,11aS)-8,11a-ジメチル-9-オキソ-4-フェニル-2-(キノリン-5-イル)-6,7,7a,8,9,11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-10-カルボニトリル;

(6aR,7R,10aS)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,10a-ヘキサヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド;

(6aR,7R,10aR)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボキサミド; および

(6aR,7R,10aR)-4-(4-フルオロフェニル)-7,10a-ジメチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-8-オキソ-5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリン-9-カルボニトリル。

[本発明1152]

(A)本発明1001~1151のいずれかの化合物; および

(B)賦形剤

を含む、薬学的組成物。

[本発明1153]

経口投与、脂肪内 (intraadiposally) 投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜腔内投与、前立腺内 (intraprostatically) 投与、直腸内投与、くも膜下腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、臍内投与、静脈内投与、小胞内投与、硝子体内投与、リポソームでの投与、局所投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局部投与、経頬投与、経皮投与、経膈投与、クリームでの投与、脂質組成物での投与、カテーテルによる投与、洗浄処理 (lavage) による投与、持続注入による投与、注入による投与、吸入による投与、注射による投与、局所送達による投与、または局所灌流による投与用に製剤化されている、本発明1152の薬学的組成物。

[本発明1154]

経口投与用に製剤化されている、本発明1153の薬学的組成物。

[本発明1155]

注射による投与用に製剤化されている、本発明1153の薬学的組成物。

[本発明1156]

動脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、または静脈内投与用に製剤化されている、本発明1155の薬学的組成物。

[本発明1157]

局部投与用に製剤化されている、本発明1153の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

[本発明1158]

皮膚または眼への局部投与用に製剤化されている、本発明1157の薬学的組成物。

[本発明1159]

単位用量として製剤化されている、本発明1152～1158のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1160]

その必要がある患者における疾患または障害を治療または予防する方法であって、薬学的有効量の本発明1001～1159のいずれかの化合物または組成物を該患者へ投与する段階を含む、方法。

[本発明1161]

患者が哺乳動物である、本発明1160の方法。

10

[本発明1162]

患者がヒトである、本発明1161の方法。

[本発明1163]

疾患または障害が、サイトカインIL-17の増加した産生に関連している、本発明1160～1162のいずれかの方法。

[本発明1164]

疾患または障害が、血管新生の調節不全に関連している、本発明1160～1163のいずれかの方法。

[本発明1165]

疾患または障害が、自己免疫疾患、臓器拒絶反応、喘息、癌、神経障害、精神障害、神経精神障害、慢性疼痛症候群、炎症状態、網膜障害、または心血管疾患である、本発明1160～1164のいずれかの方法。

20

[本発明1166]

疾患または障害が、癌である、本発明1165の方法。

[本発明1167]

自己免疫疾患が、乾癬、多発性硬化症、強皮症、関節リウマチ、ループス、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、白斑、ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、全身性硬化症、1型糖尿病、重症筋無力症、および炎症性腸疾患である、本発明1165の方法。

[本発明1168]

心血管疾患が、血管炎、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、心筋炎、心不全、肺高血圧症、または脳卒中である、本発明1165の方法。

30

[本発明1169]

神経障害が、てんかん、多発性硬化症、脊髄損傷、ギラン・バレー症候群、または炎症性シグナル伝達の調節不全もしくは酸化ストレスを伴う別の神経障害である、本発明1165の方法。

[本発明1170]

神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、またはハンチントン病である、本発明1169の方法。

[本発明1171]

炎症状態が、膵炎、肝炎、肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、皮膚炎、胃炎、食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、腎炎、筋消耗、または変形性関節症である、本発明1165の方法。

40

[本発明1172]

慢性疼痛症候群が、線維筋痛症または神経因性疼痛である、本発明1165の方法。

[本発明1173]

疾患または障害が、病原体に対する重度の炎症反応である、本発明1165の方法。

[本発明1174]

病原体に対する重度の炎症反応が、脳炎、髄膜炎、ピロリ菌 (*H. pylori*)、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*)、またはリーシュマニア属の種 (*Leishmania spp*) に由来する、本発明1173の方法。

50

[本発明1175]

疾患または障害が、肥満であるか、または肥満に関連した状態である、本発明1165の方法。

[本発明1176]

肥満に関連した状態が、インスリン抵抗性または脂肪肝疾患である、本発明1175の方法。

[本発明1177]

網膜障害が、黄斑変性症または網膜の別の障害である、本発明1165の方法。

[本発明1178]

疾患または障害が、炎症に関連している、本発明1160の方法。

10

[本発明1179]

炎症に関連した疾患または障害が、肥満、2型糖尿病、または1型もしくは2型糖尿病の合併症である、本発明1178の方法。

[本発明1180]

1型もしくは2型糖尿病の合併症が、ニューロパシー、腎機能低下もしくは慢性腎疾患、網膜症、糖尿病性潰瘍、または心血管疾患である、本発明1179の方法。

[本発明1181]

炎症に関連した疾患または障害が、慢性腎疾患である、本発明1178の方法。

[本発明1182]

慢性腎疾患が、遺伝性である、本発明1181の方法。

20

[本発明1183]

慢性腎疾患が、非遺伝性原因に起因する、本発明1181の方法。

[本発明1184]

化合物を1回投与する段階を含む、本発明1160~1174のいずれかの方法。

[本発明1185]

化合物を2回以上投与する段階を含む、本発明1160~1174のいずれかの方法。

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかしながら、この詳細な説明から本発明の趣旨および範囲内の様々な変更および改変が当業者に明らかとなるため、詳細な説明および特定例は、本発明の特定の態様を示すものの、単なる例として提示されることを理解されたい。単にある特定の化合物が1つの特定の一般式に帰されているという理由だけで、その化合物が別の一般式にも属することができないということにはならない。

30

【発明を実施するための形態】

【0062】

例示的な態様の説明

ROR 核内受容体および/またはIL-17の活性を阻害するために使用され得、従って、自己免疫疾患、代謝病、癌、および感染症などの広範囲の種々の適応症の治療において有用である、新規の化合物および組成物を本明細書において開示する。いくつかの態様において、これらの化合物は、インターロイキン-17 (IL-17) などの1つまたは複数の下流化合物の発現を調節し、IL-17の過剰な産生を防止もしくは阻害し、IL-17の循環レベルを低下させ、かつ/または、炎症性および自己免疫関連の成分を有する疾患もしくは障害を含めた広範囲の疾患もしくは障害を予防もしくは治療するために使用され得る。

40

【0063】

I. 化合物および合成方法

本発明の化合物（「本開示の化合物」とも呼ばれる）は、例えば、上記の発明の概要のセクション、および添付の特許請求の範囲に示されている。それらは、実施例セクションに概説された合成方法を使用して作製することができる。これらの方法は、当業者により適用される有機化学の原理および技術を使用してさらに改変および最適化することができる。そのような原理および技術は、例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure

50

e, (2013)に教示されている。さらに、合成方法は、当業者により適用されるプロセス化学の原理および技術を使用して、実験規模、パイロット規模または大規模生産（バッチもしくは連続のいずれか）についてさらに改変および最適化することができる。そのような原理および技術は、例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists (2012)に教示されている。

【0064】

本発明の化合物の全てが、本明細書においてまたは他の方法で議論される1つまたは複数の疾患または障害の予防および治療のために有用であり得る。いくつかの態様において、中間体、代謝産物、および/またはプロドラッグとして本明細書において特徴付けられるかまたは例示される化合物のうちの1つまたは複数もまた、それにもかかわらず、1つまたは複数の疾患または障害の予防および治療に有用であり得る。従って、反対のことが明記されない限り、本発明の化合物の全てが、医薬品活性成分（API）としての使用が意図される「活性化化合物」および「治療用化合物」と見なされる。ヒトまたは動物使用についての実際の適応性は、食品医薬品局（FDA）によって管理されるもののような、規制手順と臨床試験プロトコルとの組み合わせを使用して典型的に決定される。米国において、FDAは、ヒトおよび動物用の薬物、ワクチンおよび他の生物学的製剤、ならびに医療機器の、安全性、有効性、品質およびセキュリティを保証することによって公衆衛生を保護する責任を負う。

【0065】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、本明細書においてまたは他の方法で記載される適応症に使用されるか否かにかかわらず、先行技術において公知の化合物と比べて、有効性が高く、毒性が低く、作用時間が長く、力価が高く、少ない副作用をもたらし、容易に吸収され、かつ/または、良好な薬物動態プロファイル（例えば、高い経口生物学的利用能および/または低いクリアランス）を有し、かつ/または、他の有用な薬理学的特性、物理的特性、もしくは化学的特性を有する場合があるという利点を有する。

【0066】

本発明の化合物は、1つまたは複数の非対称的に置換された炭素原子または窒素原子を含有してもよく、光学活性型またはラセミ型で単離されていてもよい。従って、特定の立体化学または異性体型が明確に示されていない限り、化学式のあらゆるキラル型、ジアステレオマー型、ラセミ型、エピマー型、およびあらゆる幾何異性体型が意図される。化合物は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物、ならびに個々のジアステレオマーとして生じ得る。いくつかの態様において、単一ジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、SまたはR立体配置を有し得る。いくつかの態様において、本化合物は、規定された立体化学配向を有する2つ以上の原子を含有し得る。

【0067】

一局面において、本発明の化合物は、炭素原子4、5、および10で少なくとも1つの不斉中心を含有する。いくつかの態様において、炭素原子10はS立体配置である。いくつかの態様において、本発明の化合物は、炭素原子5で不斉中心を含有し、但し、炭素原子5は二重結合の一部ではない。これらの態様のうちのいくつかにおいて、炭素原子5はR立体配置である。いくつかの態様において、本発明の化合物は、炭素原子4で不斉中心を含有し、但し、炭素原子4は二重結合の一部ではない。これらの態様のうちのいくつかにおいて、炭素原子4はR立体配置である。

【0068】

理論に束縛されるものではないが、いくつかの態様において、炭素原子4、5、および/または10において特定の立体化学配向（stereochemical orientation）を示す本明細書に提供される化合物は、炭素原子4、5、および/または10において異なる立体化学配向を有する化合物と比較して、NRF2活性化の低減を呈しつつ、hIL17の阻害の保持を呈する。いくつかの態様において、本開示は、例えば実施例2に記載のように、蛍光タグ付き抗IL1

10

20

30

40

50

7抗体を使用して阻害するのに必要な濃度を決定することにより測定した場合に、NRF2の2倍活性化と比較した場合にhIL17の阻害に関してより低いIC₅₀を呈する化合物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、例えば実施例2に記載のように、AREc32細胞におけるGST AREルシフェラーゼレポーター活性をDMSO処置細胞と比べて2倍増加させるための濃度要件を決定することにより2倍NRF2活性化を測定した場合に、2倍NRF2活性化値と比較した場合にhIL17阻害の増加を呈する化合物を提供する。

【0069】

本発明の化合物を表すために使用される化学式は、典型的に、場合によりいくつかある異なる互変異性体のうちの1つのみを示す。例えば、多くの種類のケトン基が、対応するエノール基と平衡状態で存在することが知られている。同様に、多くの種類のイミン基が、エナミン基と平衡状態で存在する。所与の化合物に関してどの互変異性体が示されているかにかかわらず、また、どの互変異性体が最も一般的であるかにかかわらず、所与の化学式のあらゆる互変異性体が意図される。

10

【0070】

加えて、本発明の化合物を構成する原子は、かかる原子のあらゆる同位体形態を含むことが意図される。同位体とは、本明細書において使用される場合、同じ原子番号だが異なる質量数を有する原子を含む。一般例として、限定されないが、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。

【0071】

本発明の化合物は、プロドラッグ形態で存在してもよい。プロドラッグは、医薬の多数の望ましい性質（例えば、溶解性、生物学的利用能、製造など）を向上させることで知られているため、本発明のいくつかの方法に用いられる化合物は、所望の場合、プロドラッグ形態で送達されてもよい。従って、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグならびにプロドラッグを送達する方法を想定する。本発明に用いられる化合物のプロドラッグは、修飾が日常的操作またはインビボのいずれかで開裂されて親化合物になるような方法で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。従って、プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が、プロドラッグが対象に投与されると開裂してそれぞれヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸を形成する任意の基に結合している、本明細書に記載の化合物が含まれる。

20

【0072】

本明細書に提供される化合物のいずれかの塩形態の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理的に許容される限り重要ではないことを理解されたい。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、参照により本明細書に組み入れられる、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。

30

【0073】

多くの有機化合物が、それらが反応または沈殿もしくは晶出する溶媒と複合体を形成し得ることは理解されよう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られる。溶媒が水である場合、その複合体は「水和物」として知られる。多くの有機化合物が、結晶質形態および非晶質形態を含む1つより多くの固体形態で存在し得ることも理解されよう。本明細書に提供される化合物の全ての固体形態は、それらのあらゆる溶媒和物を含め、本発明の範囲内である。

40

【0074】

II. 炎症性サイトカインIL-17に関連した疾患

様々な報告において、炎症性サイトカインIL-17は、関節リウマチ、乾癬および乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（クローン病を含むがこれに限定されない）、多発性硬化症、自己免疫性腎炎、自己免疫性ぶどう膜炎、1型糖尿病、ならびに強直性脊椎炎を含む多くの自己免疫疾患の病態形成に関連付けられている。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、これらの疾患または障害の1つまたは複数を経済的に治療または予防するために患者へ投与され得る。Th17細胞として知られるTリンパ球の一種は、IL-17の主要源であ

50

る。IL-17ファミリーのメンバーは複数存在する。初めて特定されたメンバーであるIL-17Aは、一般にIL-17と称される。IL-17は、ホモ二量体を形成するようにジスルフィド結合によって結合している2つのモノマーから構成されている (Miossec and Kolls, 2012)。IL-17Aに加えて、他の主要なファミリーメンバーはIL-17Fである。いくつかのエビデンスは、IL-17FおよびIL-17Aが、多くの作用を共通に有するものの、肺炎症などの特定の状況では異なる作用を有し得ることを示唆している。IL-17サイトカインは、選ばれた細胞型の膜に位置するIL-17受容体 (IL-17R) に結合する。IL-17受容体には複数のサブタイプが存在するが、IL-17AおよびIL-17Fの活性にはIL-17RA/IL-17RC複合体が必要である。IL-17RAは、ほとんどのインターロイキン受容体により用いられるヤヌスキナーゼ/シグナル伝達性転写因子 (JAK/STAT) 経路ではなく、アダプタータンパク質 (ACT1) が関わる経路を通じた特有のシグナル伝達特性を有する。IL-17RAへのIL-17Aの結合は、炎症誘発性核内因子カッパB (NF- κ B) 経路、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路の炎症誘発性要素、例えばJUN N末端キナーゼ (JNK)、p38、および細胞外シグナル関連キナーゼ (ERK) を活性化させる。IL-17活性は、間葉細胞からのIL-6およびIL-8の分泌を刺激し、血液および組織中の好中球の蓄積を伴う発熱につながる。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、間葉細胞からのIL-6およびIL-8の分泌を阻害するために使用され得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、患者における発熱を予防または抑制するために患者へ投与され得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、患者の血液または組織中の好中球の蓄積を防止するために患者へ投与され得る。

【0075】

IL-17は、その急性炎症への寄与に加えて、慢性炎症にも寄与する (Miossec and Kolls, 2012)。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、慢性炎症を予防または治療するために患者へ投与され得る。IL-17は、他にも作用があるがとりわけ関節の軟骨を分解し得るマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) の産生を刺激する。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、患者の軟骨の分解を予防または治療するために患者へ投与され得る。IL-17はまた、骨芽細胞でのNF- κ B活性化受容体リガンド (RANKL) の発現を増加させ、破骨細胞の分化および活性化ならびに骨の分解をもたらす。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、患者の骨の分解を予防または治療するために患者へ投与され得る。IL-17に曝露される標的細胞に応じて、IL-17は、IL-6、IL-8、IL-1、腫瘍壊死因子 (TNF)、MMP、一酸化窒素、または炎症状態に関連付けられるいくつかの他のタンパク質 (例えば、組織因子、CCL20、G-CSFおよびGM-CSF) の産生を刺激し得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、IL-6、IL-8、IL-1、腫瘍壊死因子 (TNF)、MMP、一酸化窒素、または炎症状態に関連付けられるいくつかの他のタンパク質 (例えば、組織因子、CCL20、G-CSFおよびGM-CSF) の産生を阻害するために患者へ投与され得る。

【0076】

IL-17は、侵入病原体に対する免疫応答において役割を果たすが、過剰なIL-17活性は、感染への過剰な免疫応答に関連した病態に関連付けられている。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、感染への過剰な免疫応答を予防または治療するために患者へ投与され得る。例えば、IL-17は、トキソプラズマ原虫感染症に関連した重度の神経炎症、およびリーシュマニア感染症に関連した病変の重症度の増加に関連付けられている。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、神経炎症、例えば、トキソプラズマ原虫感染症に関連した神経炎症を治療または予防するために患者へ投与され得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、リーシュマニア感染症に関連した病変を治療または予防するために患者へ投与され得る。これらおよび他の事例において、IL-17は、感染症を持続させ、過剰な炎症反応を促進し、感染病原体のクリアランスを阻害する役割を果たすようである (Waite and Skokos, 2012)。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、過剰な炎症反応を予防し、かつ/または、感染病原体のクリアランスを促進するために、患者へ投与され得る。

【 0 0 7 7 】

IL-17を標的とする薬物は、乾癬、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、ペーチェット病、乾癬性関節炎、クローン病、リウマチ性多発筋痛症、ドライアイ症候群、多発性硬化症、移植片対宿主病、および喘息を含む多種の炎症状態のための臨床治験に入っている。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、これらの疾患または障害の1つまたは複数を治療または予防するために患者へ投与され得る。また、前臨床エビデンスはIL-17を1型糖尿病の病態に関連付けており、Th17細胞は、別の自己免疫疾患である成人発症スチル病の患者において増加している。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、1型糖尿病を治療するために患者へ投与され得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、成人発症スチル病を治療または予防するために患者へ投与され得る。Th17細胞の活性は、同種の幹細胞（例えば、骨髄）移植後の移植片対宿主病の発症に関連付けられている（Fujiwara, et al., 2014）。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、例えば、同種の幹細胞（例えば、骨髄）移植後の、移植片対宿主病を治療または予防するために患者へ投与され得る。これまでの大量のエビデンスを考えると、IL-17の発現を低減させるか、さもなければ循環もしくは標的組織におけるそのレベルを低下させる療法（例えば抗IL17モノクローナル抗体）は、自己免疫疾患および他の炎症状態の治療において広範な用途を有し得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、IL-17の発現または循環もしくは標的組織におけるそのレベルを低下させるために（例えば、抗-IL17モノクローナル抗体）、患者へ投与され得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、自己免疫疾患または他の炎症状態を治療するために患者へ投与され得る。

10

20

【 0 0 7 8 】

IL-17の過剰産生または増加したTh17細胞数は、自己免疫疾患、神経障害、心血管疾患、癌、精神障害および神経精神障害、急性および慢性炎症状態、慢性疼痛症候群、臓器拒絶反応もしくは移植片対宿主病、または喘息および他のアレルギー状態を含む多数の状態の患者研究または動物モデルにおいて報告されている。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、これらの疾患または障害の1つまたは複数を治療または予防するために患者へ投与され得る。

【 0 0 7 9 】

Th17細胞の分化とそれらのIL-17産生との両方が、核内ホルモン受容体ファミリーのメンバーであるRAR関連オーファン受容体ROR γ tによってかなりの程度まで制御される。ROR γ tの発現は全ての型のTh17細胞に共通している。ROR γ tは、T細胞、自然リンパ球系細胞、およびリンパ組織誘導細胞を含む他の細胞型におけるIL-17の産生も制御する（Bronner et al., 2016）。ROR γ t活性の阻害はIL-17の発現の低減をもたらす。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、ROR γ t活性を阻害するために患者へ投与され得る。

30

【 0 0 8 0 】

本明細書に提供される化合物および組成物は、Th17細胞への分化を誘導することで知られるサイトカインの混合物に曝露されたヒトT細胞の培養物においてIL-17産生を抑制するために使用され得る。いくつかの態様において、ROR γ tのインバースアゴニストとして作用する能力も実証される。いずれかの理論に束縛されることを望むものではないが、例えば、ROR γ t非依存性機序がIL-17産生の抑制に寄与するようであると考えられている。従って、本明細書に提供される化合物および組成物は、成熟Th17細胞によるIL-17の産生を阻害するためだけでなくT細胞のTh17細胞への分化を阻害するためにも使用され得る。これらの態様のうちのいくつかにおいて、最終結果はIL-17レベルの低下である。いくつかの態様において、本明細書に提供される化合物は、患者の組織または器官のうちの1つまたは複数におけるIL-17産生を抑制するために、患者へ投与され得る。

40

【 0 0 8 1 】

III. 薬学的製剤および投与経路

そのような治療を必要とする患者への投与の目的において、薬学的製剤（薬学的調製物

50

、薬学的組成物、薬学的製品、医薬品、医薬、薬剤、または薬品とも称される)は、指示される投与経路に適切な1つまたは複数の賦形剤および/または薬物担体とともに製剤化された治療有効量の本発明の化合物を含む。いくつかの態様において、本発明の化合物は、ヒトおよび/または獣医学的患者の治療に適する様式で製剤化される。いくつかの態様において、製剤化は、本発明の化合物のうちの1つまたは複数を、以下の賦形剤のうちの1つまたは複数と混和または混合することを含む：ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに/またはポリビニルアルコール。いくつかの態様において、例えば経口投与のために、本薬学的製剤は、錠剤化またはカプセル化され得る。いくつかの態様において、本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または様々な緩衝液中で溶解またはスラリー化してもよい。薬学的製剤は、滅菌などの従来の薬学的作業に供されてもよいし、かつ/または、薬物担体および/または賦形剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、カプセル化剤、例えば脂質、デンドリマー、ポリマー、アルブミンなどのタンパク質、または核酸、および緩衝液などを含有してもよい。

10

【0082】

薬学的製剤は、様々な方法によって、例えば、経口的に、または注射(例えば皮下、静脈内、腹腔内など)によって投与され得る。投与経路に応じて、本発明の化合物は、本化合物を不活性化させ得る酸および他の自然条件の作用から本化合物を保護するための材料でコーティングされてもよい。非経口投与以外によって活性化合物を投与するためには、その不活性化を防止する材料で化合物をコーティングするか、またはその材料と化合物を共投与することが必要な場合がある。例えば、活性化合物は、適切な担体、例えばリポソーム、または希釈剤において患者に投与されてもよい。薬学的に許容される希釈剤としては、食塩水および緩衝水溶液が挙げられる。リポソームは、水中油中水型CGFエマルジョンならびに従来のリポソームを含む。

20

【0083】

本発明の化合物は、非経口、腹腔内、脊髄内、または脳内で投与されてもよい。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物、ならびに油中で調製することができる。通常の保管および使用条件下において、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有してもよい。

30

【0084】

注射用途に好適な薬学的組成物は、無菌水溶液(水溶性の場合)または分散液、および無菌注射液または分散液の即時調製のための無菌粉末を含む。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)、それらの好適な混合物、および植物油を含有する、溶媒または分散媒とすることができる。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って、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌薬、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、等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含めることが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含めることによってもたらすことができる。

40

【0085】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体で経口投与することができる。本化合物および他の成分は、硬質または軟質シェルのゼラチンカプセルに封入されてもよいし、錠剤へと圧縮されてもよいし、または対象の食事に直接組み込まれてもよい。経口治療投与では、本発明の化合物は、賦形剤とともに組み込まれ、摂取可能な

50

錠剤、バツカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハなどの形態で使用されてもよい。組成物および調製物中の治療用化合物の割合は、当然ながら様々であり得る。かかる薬学的製剤中の治療用化合物の量は、好適な投与量が得られるようなものである。

【0086】

治療用化合物は、皮膚、眼、耳、または粘膜に局部投与されてもよい。治療用化合物の局部投与は、局部用の溶液、ローション、クリーム、軟膏、ゲル、フォーム、経皮貼布、またはチンキとしての化合物の製剤化を含み得る。治療用化合物が局部投与用に製剤化される場合、化合物は、それが投与される組織を通しての化合物の透過性を増加させる1つまたは複数の薬剤と組み合わせられ得る。他の態様において、局部投与は眼へ投与されることが意図される。そのような投与は、角膜、結膜、または強膜の表面へ適用され得る。いかなる理論によっても束縛されることを望まないが、眼の表面への投与は、治療用化合物が後眼部に達することを可能にすると考えられている。眼局部投与は、溶液、懸濁液、軟膏、ゲル、または乳濁液として製剤化することができる。最後に、局部投与はまた、口の内部などの粘膜への投与を含んでもよい。そのような投与は、歯、びらん、または潰瘍などの、粘膜内の特定の場所へ直接行うことができる。あるいは、肺への局所送達が所望される場合、治療用化合物は、乾燥粉末またはエアロゾル製剤での吸入によって投与されてもよい。

【0087】

いくつかの態様において、投与の容易さおよび投与量の均一性のために単位剤形で非経口組成物を製剤化することが有利な場合がある。本明細書で使用される単位剤形とは、治療される対象に対する単位投与量として適している物理的に別個の単位であり、必要な薬学的担体と関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定分量の治療用化合物を各単位含有するものを指す。いくつかの態様において、本発明の単位剤形の仕様は、(a) 治療用化合物の特有の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者の選択された状態の治療のためにかかる治療用化合物を調合する技術に固有の制限事項によって決まり、直接左右される。いくつかの態様において、活性化合物は、患者の状態に関連した状態を治療するのに十分である治療上有効な投与量で投与される。例えば、化合物の有効性は、ヒトまたは別の動物の疾患の治療における有効性を予測し得る動物モデル系において評価することができる。

【0088】

いくつかの態様において、治療用化合物の有効用量の範囲は、様々な異なる動物に関して動物実験で決定された有効用量から推定することができる。一般に、mg/kg単位のヒト等価用量(HED)は、次式に従って計算することができる(例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008を参照されたい)：

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{動物用量(mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{ヒト}K_m)$$

【0089】

換算における K_m 値の使用は、より正確なHED値をもたらす、これは体重のみではなく体表面積(BSA)にも基づいている。ヒトおよび様々な動物の K_m 値は周知である。例えば、平均的な60 kgのヒト(BSAは 1.6 m^2)の K_m は37であるが、20 kgの小児(BSA 0.8 m^2)は25の K_m を有することになる。関連性のあるいくつかの動物モデルの K_m も周知であり、これには次のものが含まれる：マウスの K_m 、3(0.02 kgの体重および0.007のBSAとする)；ハムスターの K_m 、5(0.08 kgの体重および0.02のBSAとする)；ラットの K_m 、6(0.15 kgの体重および0.025のBSAとする)；およびサルの K_m 、12(3 kgの体重および0.24のBSAとする)。

【0090】

治療用組成物の厳密な量は施術者の判断に左右され、各個体に特有である。とはいえ、HED計算値は一般的な指針を提供する。用量に影響する他の要因としては、患者の身体的および臨床的な状態、投与経路、治療の意図する目標および効力、特定の治療用製剤の安

定性および毒性が挙げられる。

【0091】

対象に投与される本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量は、治療される動物の種類、年齢、性別、体重、状態の重症度、治療されている疾患の種類、過去または同時発生の治療介入、対象の特異性、および投与経路といった身体的および生理的な要因によって決定されてもよい。これらの要因は当業者によって決定され得る。投与を担当する施術者は、典型的には、組成物中の活性成分の濃度および個々の対象に適切な用量を決定する。合併症があった場合、投与量は個々の医師によって調整され得る。

【0092】

いくつかの態様において、治療有効量は、典型的には、1日または数日間にわたる（当然ながら、投与様式および上記に議論した要因に依存する）、毎日の1つまたは複数の用量の投与において、約0.001 mg/kg～約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg～約750 mg/kg、約100 mg/kg～約500 mg/kg、約1 mg/kg～約250 mg/kg、約10 mg/kg～約150 mg/kgと様々である。他の好適な用量範囲としては、1日当たり1 mg～10,000 mg、1日当たり100 mg～10,000 mg、1日当たり500 mg～10,000 mg、および1日当たり500 mg～1,000 mgが挙げられる。いくつかの特定の態様において、この量は、1日当たり750 mg～9,000 mgの範囲で1日当たり10,000 mg未満である。

10

【0093】

いくつかの態様において、本薬学的製剤中の活性化化合物の量は、約2～約75重量パーセントである。これらの態様の一部では、この量は、約25～約60重量パーセントである。

20

【0094】

薬剤の単一用量または複数用量が想定される。複数用量の所望の送達時間間隔は、当業者であれば、単なる日常的な実験を用いて決定することができる。一例として、対象は、およそ12時間の間隔で1日に2つの用量を投与されてもよい。いくつかの態様において、薬剤は1日1回投与される。

【0095】

薬剤は日常的なスケジュールで投与されてもよい。本明細書で使用される場合、日常的なスケジュールとは、所定の指定期間を指す。日常的なスケジュールは、スケジュールが所定である限り、同一の期間または長さの異なる期間を包含し得る。例えば、日常的なスケジュールは、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、1週間毎、1か月毎、またはこれらの間の任意の一定の日数または週数での投与を伴い得る。あるいは、所定の日常的なスケジュールは、第1週は1日2回基準で、続いて数か月にわたり1日1回基準でなどの投与を伴ってもよい。他の態様では、本発明は、薬剤が経口摂取され得ること、およびそのタイミングが食物摂取に左右されるまたはされないことを定める。従って、例えば、薬剤は、対象がいつ食事したか、または食事する予定かにかかわらず、毎朝および/または毎晩摂取されてもよい。

30

【0096】

IV. 併用療法

単独療法としての使用に加えて、本発明の化合物は、併用療法に利用されてもよい。有効な併用療法は、両薬剤を含む単一の組成物もしくは薬理学的製剤を用いて、または、一方の組成物が本発明の化合物を含み、他方が第2の薬剤を含む、同時に投与される2つの別個の組成物もしくは製剤を用いて達成され得る。あるいは、この療法は、数分から数か月に及ぶ間隔で他の薬剤処置に先行しても、またはそれに続いてもよい。

40

【0097】

かかる併用療法の非限定的な例としては、1つまたは複数の本発明の化合物と、別の抗炎症剤、化学療法剤、放射線療法、抗うつ剤、統合失調症治療薬、抗痙攣薬、気分安定薬、抗感染症薬、降圧薬、コレステロール低下薬もしくは他の血中脂質調節剤、体重減少を促進するための薬剤、抗血栓剤、心筋梗塞もしくは脳卒中などの心血管イベントを治療もしくは予防するための薬剤、抗糖尿病薬、移植片拒絶反応もしくは移植片対宿主病を低減させるための薬剤、抗関節炎剤、鎮痛剤、抗喘息剤もしくは他の呼吸器疾患治療薬、また

50

は皮膚障害の治療もしくは予防のための薬剤の併用が挙げられる。本発明の化合物は、癌ワクチンを含む（しかしこれに限定されない）、癌に対する患者の免疫応答を改善するように設計された薬剤と合わせてもよい。参照により本明細書に組み入れられる、Lu et al. (2011)を参照されたい。

【0098】

V. 定義

化学基の文脈で使用される場合：「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキシ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OHを意味し（-COOHまたは-CO₂Hとも表記される）；「ハロ」は、独立して、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し；「アミノ」は-NH₂を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO₂を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N₃を意味し；一価の文脈における「ホスフェート」は-OP(O)(OH)₂またはその脱プロトン形態を意味し；二価の文脈における「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン形態を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-S(O)₂-を意味し；「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

10

【0099】

化学式の文脈において、記号

「-」

20

は、単結合を意味し、

「=」

は、二重結合を意味し、かつ

「≡」

は、三重結合を意味する。記号

「----」

は、任意選択の結合を示し、これは、存在する場合は、単結合または二重結合のいずれかである。記号

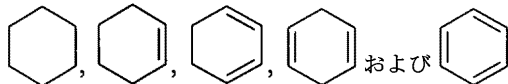
30

「---」

は、単結合または二重結合を表す。従って、式



は、例えば、



40

を含む。また、かかる1つの環原子は、1つより多くの二重結合の一部を形成することはないものと理解される。さらに、共有結合の記号

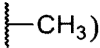
「-」

は、1つまたは2つの不斉原子を接続しているとき、いずれかの好ましい立体化学を示すものではないことに留意されたい。むしろ、全ての立体異性体ならびにそれらの混合物が対象とされる。記号

「」

50


は、結合に対して直角に描かれている場合

(例えば、メチルについては )


、その基の結合点を示す。より大きな基に関する結合点は、読者が結合点を明確に特定することを補助するために、典型的には、この様式でのみ特定されることに留意されたい。

記号

「」

は、くさび形の太い端部に結合した基が「ページから外に出る」単結合を意味する。記号「」

10

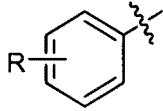
は、くさび形の太い端部に結合した基が「ページの中に入り込む」単結合を意味する。記号「」

は、二重結合の周りの幾何学形状（例えば、EまたはZのいずれか）が定義されていない単結合を意味する。従って、両方の選択肢ならびにそれらの組み合わせが意図される。本出願において示される構造の原子の定義されていない結合価はいずれも、その原子に結合した水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太い点は、その炭素に結合した水素が紙面から外に配向されていることを示す。

20

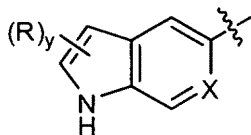
【0100】

変動要素が環系上の「浮遊基 (floating group)」として、例えば、式



中の「R」基として図示されている場合、変動要素は、安定な構造が形成される限り、図示、暗示、または明確に定義された水素を含む、環原子のうちのいずれかに結合したいずれかの水素原子に取って代わることができる。変動要素が縮合環系上の「浮遊基」として、例えば、式

30



中の「R」基として図示されている場合、変動要素は、別段の記述がない限り、縮合環のいずれかの環原子のうちのいずれかに結合したいずれかの水素に取って代わることができる。置換可能な水素は、安定な構造が形成される限り、図示された水素（例えば、上記の式で窒素に結合している水素）、暗示される水素（例えば、上記の式中的に示されていないが存在することが理解される水素）、明確に定義された水素、および環原子の同一性に存在が左右される任意選択の水素（例えば、Xが-CH-に等しいとき、X基に結合している水素）を含む。図示される例において、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれに存在してもよい。上記の式中、「R」直後の括弧に囲まれた下付き文字「y」は、数値変数を表す。別段の記述がない限り、この変数は、0、1、2、または環もしくは環系の置換可能な水素原子の最大数のみにより限定される2よりも大きい任意の整数とすることができる。

40

【0101】

化学基および化合物のクラスに関し、その基またはクラスにおける炭素原子の数は、次に示されるとおりである：「C_n」は、その基/クラスの炭素原子の正確な数 (n) を定義する。「C_n」は、その基/クラスに存在し得る炭素原子の最大数 (n) を定義し、最小数は当該の基/クラスで可能な限り小さいものとする。例えば、基「アルキル(C₈)」、「アル

50

カンジイル(C₈)」、「ヘテロアリール(C₈)」、「アシル(C₈)」、および「ヘテロシクロアルキル(C₈)」における炭素原子の最小数は1であり、基「アルケニル(C₈)」、「アルケンジイル(C₈)」、および「アルキニル(C₈)」における炭素原子の最小数は2であり、基「シクロアルキル(C₈)」および「シクロアルカンジイル(C₈)」における炭素原子の最小数は3であり、基「アリール(C₈)」および「アレージイル(C₈)」における炭素原子の最小数は6であることが理解される。「C_n~n'」は、その基における炭素原子の最小数(n)と最大数(n')との両方を定義する。従って、「アルキル(C₂~10)」は、2~10個の炭素原子を有するアルキル基を指定する。こうした炭素数の指標は、意味の変化を表すことなく、それが修飾する化学基もしくはクラスに先行してもその後に続いてよく、括弧に囲まれていても囲まれていなくてもよい。従って、「C5オレフィン」、「C5-オレフィン」、「オレフィン(C₅)」、および「オレフィン_{C5}」という用語は全て同義である。本明細書に定義される化学基または化合物クラスのいずれかが用語「置換」によって修飾される場合、水素原子を置き換える部分中のいずれの炭素原子もカウントされない。従って、合計7個の炭素原子を有する、メトキシヘキシルは、置換アルキル(C₁~6)の例である。別段の記述がない限り、炭素原子限界無しで設定された請求項中に列挙される任意の化学基または化合物クラスは、12以下の炭素原子限界を有する。

【0102】

「飽和」という用語は、化合物または化学基を修飾するために使用される場合、その化合物または化学基が、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有しないことを意味するが、以下の注記を除く。この用語は、原子を修飾するために使用されるとき、その原子が二重結合または三重結合の一部ではないことを意味する。飽和基の置換型の場合では、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合が存在してもよい。また、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素-炭素二重結合は除外されない。「飽和」という用語が物質の溶液を修飾するために使用される場合は、その物質がそれ以上その溶液中に溶解し得ないことを意味する。

【0103】

「脂肪族」という用語は、そのように修飾された化合物または化学基が、非環式または環式だが非芳香族の化合物または基であることを表す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香環状(脂環式)と一緒に結合していてもよい。脂肪族化合物/基は、飽和であっても、即ち、炭素-炭素単結合によって結合していてもよく(アルカン/アルキル)、または、1つもしくは複数の炭素-炭素二重結合を有するか(アルケン/アルケニル)または1つもしくは複数の炭素-炭素三重結合を有する(アルキン/アルキニル)、不飽和であってもよい。

【0104】

「芳香族」という用語は、そのように修飾された化合物または化学基が、完全共役した環式系に $4n+2$ 個の電子を有する原子の平面的な不飽和環を有することを意味する。

【0105】

「アルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点としての炭素原子と、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造とを有し、炭素および水素以外の原子を有しない、一価の飽和脂肪族基を指す。 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Prまたはプロピル)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、ⁱPrまたはイソプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (イソブチル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは^tBu)、および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (ネオ-ペンチル)という基は、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点としての1つまたは2つの飽和炭素原子と、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造とを有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、二価の飽和脂肪族基を指す。 $-\text{CH}_2-$ (メチレン)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ という基は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用され

10

20

30

40

50

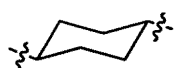
る場合、二価の=CRR'基（式中、RおよびR'は、独立して、水素またはアルキルである）を指す。アルキリデン基の非限定的な例としては、=CH₂、=CH(CH₂CH₃)、および=C(CH₃)₂が挙げられる。「アルカン」は、式H-Rを有し、式中、Rがアルキル（この用語は上記の定義のとおりである）である、化合物のクラスを指す。これらの用語のうちいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。次の基は、置換アルキル基の非限定的な例である：-CH₂OH、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、および-CH₂CH₂Cl。「ハロアルキル」という用語は、炭素、水素、およびハロゲンを除いた他の原子が存在しないように、水素原子の置換がハロ（即ち、-F、-Cl、-Br、または-I）に限定されている、置換アルキルのサブセットである。-CH₂Cl基は、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、炭素、水素、およびフッ素を除いた他の原子が存在しないように、水素原子の置換がフルオロに限定されている、置換アルキルのサブセットである。-CH₂F基、-CF₃基、および-CH₂CF₃基は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。

10

【0106】

「シクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として炭素原子を有し、この炭素原子が1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、一価の飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、-CH(CH₂)₂（シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル（Cy）が挙げられる。本明細書において使用される場合、この用語は、非芳香環構造の炭素原子へ結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として2つの炭素原子を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、二価の飽和脂肪族基を指す。以下の基

20



30

は、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」とは、式H-Rを有し、式中、Rがシクロアルキル（この用語は上記の定義のとおりである）である、化合物のクラスを指す。これらの用語のうちいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

40

【0107】

「アルケニル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点としての炭素原子と、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造と、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合とを有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、一価の不飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、-CH=CH₂（ビニル）、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂（アリル）、-CH₂CH=CHCH₃、および-CH=CHCH=CH₂が挙げられる。「アルケンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点としての2つの炭素原子と、直鎖状または分岐鎖状の、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造と、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合とを有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、二価の不飽和脂肪族

50

基を指す。 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 基は、アルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両端において結合すると、この基は、芳香族構造の一部を形成するものから除外されないことに留意されたい。「アルケン」および「オレフィン」という用語は同義であり、式H-Rを有し、式中、Rがアルケニル（この用語は上記の定義のとおりである）である、化合物を指す。同様に、「末端アルケン」および「 α -オレフィン」という用語は同義であり、炭素-炭素二重結合を1つだけ有し、この結合が分子端部におけるビニル基の一部である、アルケンを指す。これらの用語のうちのいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ で置き換えられている。 $-\text{C}=\text{CHF}$ 基、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$ 基および $-\text{CH}=\text{CHBr}$ 基は、置換アルケニル基の非限定的な例である。

【0108】

「アルキニル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点としての炭素原子と、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造と、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを有し、炭素および水素以外の原子を有しない、一価の不飽和脂肪族基を指す。本明細書において使用される場合、アルキニルという用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 基、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 基、および $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 基は、アルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」とは、式H-Rを有し、式中、Rがアルキニルである、化合物のクラスを指す。これらの用語のうちのいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ で置き換えられている。

【0109】

「アリール」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として芳香族炭素原子を有し、この炭素原子が1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、全て炭素である6個の環原子を各々が有する、一価の不飽和芳香族基を指し、この基は、炭素および水素以外の原子から構成されない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合していても縮合していなくてもよい。非縮合環は共有結合で連結されている。本明細書において使用される場合、アリールという用語は、第1の芳香環または存在するいずれかのさらなる芳香環に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。アリール基の非限定的な例としては、フェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルに由来する一価基（例えば、4-フェニルフェニル）が挙げられる。「アリーレンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として2つの芳香族炭素原子を有し、この炭素原子が1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、全て炭素である6個の環原子を各々が有する、二価の芳香族基を指し、この二価基は、炭素および水素以外の原子から構成されない。本明細書において使用される場合、アリーレンジイルという用語は、第1の芳香環または存在するいずれかのさらなる芳香環に結合した1つまたは複数のアルキル基、アリール基、および/またはアラルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合していても縮合していなくてもよい。非縮合環は共有結合で連結されている。アリーレンジイル基の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

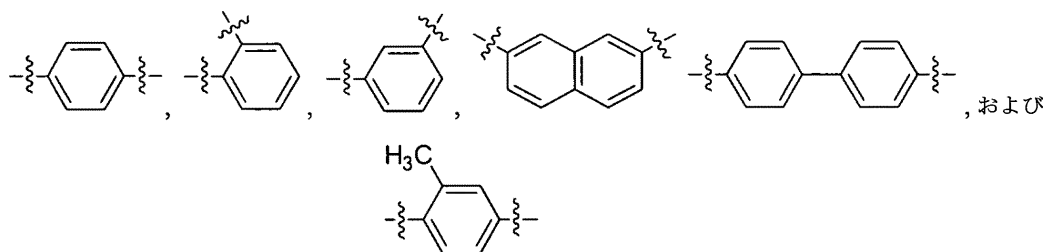
10

20

30

40

50



。「アレーン」とは、式H-Rを有し、式中、Rがアリール（この用語は上記の定義のとおりである）である、化合物のクラスを指す。ベンゼンおよびトルエンは、アレーンの非限定的な例である。これらの用語のうちのいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0110】

「アラルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、一価のアルカンジイル-アリール基を指し、ここで、アルカンジイルおよびアリールという用語はそれぞれ、上記に提供された定義と一致する様式で使用される。非限定的な例は、フェニルメチル（ベンジル、Bn）および2-フェニル-エチルである。アラルキルという用語が「置換」という修飾語とともに使用される場合、アルカンジイル基および/またはアリール基の1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例は、(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

【0111】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として芳香族の炭素原子または窒素原子を有し、この炭素原子または窒素原子が1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、各環構造が3～8個の環原子を有し、芳香環構造の環原子のうちの少なくとも1つが窒素、酸素、または硫黄である、一価の芳香族基を指し、ヘテロアリール基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、および芳香族硫黄以外の原子から構成されない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合しており；しかし、ヘテロアリールという用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、および/またはアラルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル（Im）、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが挙げられる。「ヘテロアレージイル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、2つの結合点として2つの芳香族炭素原子、2つの芳香族窒素原子、または1つの芳香族炭素原子および1つの芳香族窒素原子を有し、これらの原子が1つまたは複数の芳香族環構造の一部を形成し、各々が3～8個の環原子を有し、芳香族環構造の環原子のうちの少なくとも1つが窒素、酸素、または硫黄である、二価の芳香族基を指し、二価基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、および芳香族硫黄以外の原子から構成されない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合しており；しかし、ヘテロアレージイルという用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキル基またはアリール基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。ヘテロアレージイル基の非

10

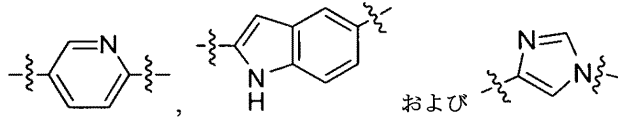
20

30

40

50

限定的な例としては、以下が挙げられる：



【0112】

「N-ヘテロアール」という用語は、結合点として窒素原子を有するヘテロアール基を指す。「ヘテロアレン」とは、式H-Rを有し、式中、Rがヘテロアールである、化合物のクラスを指す。ピリジンおよびキノリンは、ヘテロアレンの非限定的な例である。これらの用語が「置換」という修飾語とともに使用される場合、ヘテロアール環またはそれに結合した任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アール、および/もしくはアラルキル基のいずれかの上の1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

10

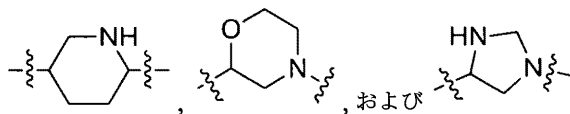
【0113】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、結合点として炭素原子または窒素原子を有し、この炭素原子または窒素原子が1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、各環構造が3~8個の環原子を有し、非芳香環構造の環原子のうち少なくとも1つが窒素、酸素、または硫黄である、一価の非芳香族基を指し、ヘテロシクロアルキル基は、炭素、水素、窒素、酸素、および硫黄以外の原子から構成されない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合している。本明細書において使用される場合、この用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキル基またはシクロアルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。また、この用語は、得られる基が非芳香族のみである限り、環または環系における1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが挙げられる。用語「ヘテロシクロアルカンジイル」は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、2つの結合点として2つの炭素原子、2つの窒素原子、または1つの炭素原子および1つの窒素原子を有し、これらの原子が1つまたは複数の環構造の一部を形成し、非芳香環構造の環原子のうち少なくとも1つが窒素、酸素、または硫黄である、二価の環式基を指し、二価基は、炭素、水素、窒素、酸素、および硫黄以外の原子から構成されない。1つより多くの環が存在する場合、それらの環は縮合している。本明細書において使用される場合、ヘテロシクロアルカンジイルという用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数制限が許容する場合）の存在を除外しない。また、この用語は、得られる基が非芳香族のみである限り、環または環系における1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルカンジイル基の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

20

30

40



【0114】

「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、結合点として窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を指す。N-ピロリジニルは、かかる基の一例である。これらの用語が「置換

50

」という修飾語とともに使用される場合、ヘテロシクロアルキル環またはそれに結合した任意のアルキル基および/もしくはシクロアルキル基のいずれかの上の1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0115】

「アシル」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-C(O)R基を指し、式中、Rは水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリアルである（これらの用語は上記の定義のとおりである）。-CHO基、-C(O)CH₃（アセチル、Ac）基、-C(O)CH₂CH₃基、-C(O)CH(CH₃)₂基、-C(O)CH(CH₂)₂基、-C(O)C₆H₅基、および-C(O)C₆H₄CH₃基は、アシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、-C(O)R基の酸素原子が硫黄原子で置き換えられ、-C(S)Rであることを除いては同様の様式で定義される。「アルデヒド」という用語は、-CHO基に結合したアルキル基（上記の定義のとおり）に相当する。これらの用語のうちいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子（カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合した水素原子が存在する場合はそれを含む）は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-C(O)CH₂CF₃基、-CO₂H（カルボキシル）基、-CO₂CH₃（メチルカルボキシル）基、-CO₂CH₂CH₃基、-C(O)NH₂（カルバモイル）基、および-CON(CH₃)₂基は、置換アシル基の非限定的な例である。

【0116】

「アルコキシ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-OR基を指し、式中、Rはアルキル（この用語は上記の定義のとおりである）である。非限定的な例としては、-OCH₃（メトキシ）、-OCH₂CH₃（エトキシ）、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂（イソプロポキシ）、または-OC(CH₃)₃（tert-ブトキシ）が挙げられる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリアルオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-ORと定義される基を指し、式中、Rはそれぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-SR基を指し、式中、Rはそれぞれアルキルおよびアシルである。「アルコール」という用語は、水素原子のうち少なくとも1つがヒドロキシ基で置き換えられている、アルカン（上記の定義のとおり）に相当する。「エーテル」という用語は、水素原子のうち少なくとも1つがアルコキシ基で置き換えられている、アルカン（上記の定義のとおり）に相当する。これらの用語のうちいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0117】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-NHR基を指し、式中、Rはアルキル（この用語は上記の定義のとおりである）である。非限定的な例としては、-NHCH₃および-NHCH₂CH₃が挙げられる。「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-NRR'基を指し、式中、RおよびR'は同じアルキル基であっても異なるアルキル基であってもよい。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては、-N(CH₃)₂および-N(CH₃)(CH₂CH₃)が挙げられる。「シクロアル

10

20

30

40

50

キルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、および「アルコキシアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-NHRと定義される基を指し、式中、Rはそれぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアルコキシである。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC₆H₅である。「アミド」(アシルアミノ)という用語は、「置換」という修飾語なしで使用される場合、-NHR基を指し、式中、Rはアシル(この用語は上記の定義のとおりである)である。アミド基の非限定的な例は-NHC(O)CH₃である。これらの用語のうちいずれかが「置換」という修飾語とともに使用される場合、炭素原子に結合した1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-C(O)H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-NHC(O)OCH₃基および-NHC(O)NHCH₃基は、置換アミド基の非限定的な例である。

【0118】

「1つの(a)」または「1つの(an)」という語の使用は、特許請求の範囲および/または本明細書において「含む(comprising)」という用語と併せて使用されているとき、「1つ」を意味する場合があるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つより多く」の意味とも一致する。

【0119】

本出願全体を通して、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために用いられるデバイス、方法に固有の誤差のばらつき、または研究対象の間に存在するばらつきを含むことを示すために使用される。

【0120】

「活性成分」(AI)(活性化合物、活性物質、活性薬剤、薬学的薬剤、薬剤、生物活性分子、または治療用化合物とも称される)は、生物活性である薬学的薬物または殺虫剤中の成分である。医薬品活性成分(API)およびバルクアクティブという同様の用語はまた医薬において使用され、活性物質という用語は殺虫剤製剤のために使用され得る。

【0121】

「含む(comprise)」、「有する」、および「含む(include)」という用語は、オープンエンドの連結動詞である。これらの動詞のうち1つまたは複数のあらゆる形態または時制、例えば「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する」、「有する」、「含む(includes)」、および「含む(including)」もまたオープンエンドである。例えば、1つまたは複数のステップを「含む(comprises)」、「有する」、または「含む(includes)」いかなる方法も、それらの1つまたは複数のステップのみを有するものに限定されず、他の列記されていないステップも対象とする。

【0122】

「有効な」という用語は、この用語が本明細書および/または特許請求の範囲で使用される場合、所望、予想、または意図される結果を達成するために適当であることを意味する。「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的有効量」は、化合物を用いて患者または対象を治療する文脈で使用される場合、疾患を治療または予防するために対象または患者に投与されたときにそのような疾患の治療または予防をもたらすために十分な量である、化合物の量を意味する。

【0123】

「賦形剤」は、薬剤、薬学的組成物、製剤、または薬物送達システムの活性成分と共に製剤化される薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定させるため、組成物を増量するため(従って、この目的のために使用される場合、「増量剤」、「充填剤」、または「希釈剤」としばしば称される)、または最終剤形中の活性成分に対して治療増強(例えば、薬物吸収の促進、粘度の低下、または溶解性の増強)を付与するた

10

20

30

40

50

めに、使用され得る。賦形剤としては、粘着防止剤 (antiadherent)、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、フレーバー、流動化剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味剤およびビヒクルの薬学的に許容されるバージョンが挙げられる。活性成分を運ぶための媒体として役立つ主要な賦形剤は、通常、ビヒクルと呼ばれる。賦形剤はまた、期待される貯蔵寿命にわたる変性または凝集の防止などのインビトロ安定性を助けることに加えて、例えば、粉末流動性または非粘着特性を促進することによってなど、活性物質の取り扱いを助けるために、製造プロセスにおいて使用され得る。賦形剤の適合性は、典型的に、投与経路、剤形、活性成分、ならびに他の要因に依存して変わる。

【0124】

「水和物」という用語は、化合物に対する修飾語として使用される場合、化合物が、化合物の固体形態においてなど、各化合物分子と会合した1つ未満の (例えば、半水和物)、1つの (例えば、一水和物)、または1つより多くの (例えば、二水和物) 水分子を有することを意味する。

10

【0125】

本明細書において使用される場合、「IC₅₀」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害量を指す。この定量的尺度は、特定の薬物または他の物質 (阻害剤) が、所与の生物学的、生化学的、または化学的なプロセス (またはプロセスの構成要素、即ち、酵素、細胞、細胞受容体、もしくは微生物) を半分に阻害するためにどれだけ必要であるかを示す。

【0126】

第1の化合物の「異性体」とは、各分子が第1の化合物と同じ構成原子を含有するが、これらの原子の三次元構成が異なる別個の化合物である。

20

【0127】

本明細書において使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、生きている哺乳類生物、例えばヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種を指す。特定の態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、若年、乳児、および胎児である。

【0128】

本明細書において通常使用される場合、「薬学的に許容される」とは、適切な医学的判断の範囲において、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触させて使用するのに好適な、合理的な利益/リスク比に見合った化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

30

【0129】

「薬学的に許容される塩」とは、上記の定義のとおり薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される; または、例えば1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、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、ヘプタン酸、ヘキサ酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルピン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第三級ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と形成される、酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応することができるときに

40

50

形成され得る塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、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が挙げられる。本発明のいずれかの塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬学的に許容される限り重要ではないことを理解されたい。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0130】

10

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、または単に「担体」とは、化学剤の担持、送達および/または輸送に關与する、活性成分薬剤と共に製剤化される薬学的に許容される物質である。薬物担体は、例えば、薬物生物学的利用能を調節し、薬物代謝を減少させ、かつ/または薬物毒性を低減させるための制御放出技術を含めて、薬物の送達および有効性を改善するために使用され得る。いくつかの薬物担体は、特定の標的部位への薬物送達の有効性を増加させ得る。担体の例としては、リポソーム、マイクロスフェア（例えば、乳酸-グリコール酸共重合体製）、アルブミンマイクロスフェア、合成ポリマー、ナノ繊維、タンパク質-DNA複合体、タンパク質コンジュゲート、赤血球、ピロソーム、およびデンドリマーが挙げられる。

【0131】

20

「薬学的薬物」（調合薬、薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製剤、薬学的製品、医薬品、医薬、薬剤、薬品、または単に薬物とも称される）は、疾患を診断、治療、処置、または予防するために使用される化合物または組成物である。活性成分（AI）（上記に定義）は、生物活性である薬学的薬物または殺虫剤中の成分である。医薬品活性成分（API）およびバルクアクティブという同様の用語はまた医薬において使用され、活性物質という用語は殺虫剤製剤のために使用され得る。いくつかの薬剤および殺虫剤製品は、1つより多くの活性成分を含有し得る。活性成分と対照的に、不活性成分は、通常、薬学的文脈において賦形剤（上記に定義）と呼ばれる。

【0132】

「予防」または「予防すること」には、（1）疾患のリスクがあり、かつ/または疾患の素因があり得るが、疾患の病態もしくは総合的症状のいずれかまたは全てを経験もしくは提示していない対象または患者において、疾患の発症を阻害すること、および/あるいは（2）疾患のリスクがあり、かつ/または疾患の素因があり得るが、疾患の病態もしくは総合的症状のいずれかまたは全てを経験もしくは提示していない対象または患者において、疾患の病態もしくは総合的症状の発症を遅らせることが含まれる。

30

【0133】

「プロドラッグ」は、本発明に従う阻害剤へとインビボで代謝的に変換可能である化合物を意味する。プロドラッグ自体は、所与の標的タンパク質に関して活性を有しても有さなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボで加水分解によってヒドロキシ化合物へ変換されるエステルとして投与されてもよい。インビボでヒドロキシ化合物へ変換され得る好適なエステルとしては、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボで加水分解によってアミン化合物へ変換されるアミドとして投与されてもよい。

40

【0134】

50

「立体異性体」または「光学異性体」とは、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、これらの原子の三次元構成が異なる、所与の化合物の異性体である。「エナンチオマー」とは、左手および右手のように互いの鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」とは、エナンチオマーではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心または不斉中心とも称されるキラル中心を含有し、これは、いずれかの2つの基の相互交換が立体異性体をもたらすような基を有する分子における、必ずしも原子ではないが任意の点である。有機化合物において、キラル中心は典型的には炭素原子、リン原子、または硫黄原子であるが、他の原子が有機化合物および無機化合物の立体中心であることも可能である。分子は、多くの立体異性体をもたらす複数の立体中心を有し得る。立体異性が四面体不斉中心（例えば四面体炭素）に起因する化合物において、仮説上可能な立体異性体の総数は、 2^n （ n は四面体立体中心の数である）を超過することはない。対称性を有する分子は、最大可能数よりも少ない立体異性体を有することが多い。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物と称される。あるいは、エナンチオマーの混合物は、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在するようにエナンチオマー的に濃縮されている場合もある。典型的には、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーは、当技術分野で公知の技術を使用して分解または分離することができる。立体化学が定義されていないいずれの立体中心または軸性キラリティについても、立体中心または軸性キラリティは、そのR型、S型において、またはラセミ混合物および非ラセミ混合物を含めたR型とS型との混合物として存在し得ることが想定される。本明細書において使用される場合、「他の立体異性体を実質的に含まない」という表現は、組成物が別の立体異性体を 15%、より好ましくは 10%、さらにより好ましくは 5%、または最も好ましくは 1%含有することを意味する。

10

20

【0135】

「治療」または「治療すること」には、(1) 疾患の病態もしくは総合的症状を経験または提示している対象または患者の疾患を阻害すること（例えば、病態および/または総合的症状のさらなる発達を阻止すること）、(2) 疾患の病態もしくは総合的症状を経験または提示している対象または患者の疾患を寛解させること（例えば、病態および/または総合的症状を逆転させること）、および/あるいは(3) 疾患の病態もしくは総合的症状を経験または提示している対象または患者の疾患または症状の何らかの測定可能な減少をもたらすことが含まれる。

30

【0136】

「単位用量」という用語は、単回投与で患者へ単回治療有効用量の活性成分を提供するために十分な方法で製剤が調製されているような、化合物または組成物の製剤を指す。使用され得るそのような単位用量製剤としては、単一の錠剤、カプセル剤、もしくは他の経口製剤、または注射液を含む単一のバイアルもしくは他の注射製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0137】

本明細書で使用される他の略語は次のとおりである：NO、一酸化窒素；iNOS、誘導型一酸化窒素合成酵素；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；FBS、ウシ胎仔血清；IFN またはIFN-、インターフェロン-；TNF またはTNF-、腫瘍壊死因子-；IL-1、インターロイキン-1；IL17またはIL-17、インターロイキン17；ROR、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体；HO-1、誘導型ヘムオキシゲナーゼ；Me、メチル；Bn、ベンジル；Et、エチル；Pr、プロピル；iPr、イソプロピル；Bu、ブチル；i-Bu、イソブチル；tBuまたはBu^t、tert-ブチル；Ph、フェニル；Ac、アセチル；Bz、ベンゾイル；Ts、トシル；Boc、t-ブチルオキシカルボニル；quant.、定量的；aq.、水溶液（aqueous）；w/w、重量当たりの重量；、摂氏温度、N、規定濃度または規定度；hまたはhr、時間；atm、気圧；rt、室温；TLC、薄層クロマトグラフィー；DMSO、ジメチルスルホキシド；EtOAc、酢酸エチル；DMF、N,N-ジメチルホルムアミド；DMA、ジメチルアセトアミド；MeCN、アセトニトリル；MTBE、メチルt-ブチルエーテル；Et₂O、ジエチルエーテル；THF、テトラヒドロフラン；MeOH、メタノール、EtOH、エタノール；iPrOH

40

50

、イソプロパノール；HMPA、ヘキサメチルホスホルアミド；DME、ジメトキシエタン；Pd/C、パラジウム炭素；Pd₂(dba)₃、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)；Pd(dppf)Cl₂、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)；Ac₂O、無水酢酸；Tf₂O、トリフルオロメタンスルホン酸無水物；MsCl、塩化メシル(mesyI chloride)；TFA、トリフルオロ酢酸；TFAA、無水トリフルオロ酢酸；TsOHまたはp-TsOH、p-トルエンスルホン酸；Py、ピリジン；Et₃N、トリエチルアミン；LDA、リチウムジイソプロピルアミド；DIPEA、ジイソプロピルエチルアミン；LHMDS、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド；DMAP、ジメチルアミノピリジン；NMP、N-メチル-2-ピロリドン；mCPBAまたはm-CPBA、m-クロロ過安息香酸；MOMCl、メトキシメチルクロリド；TBSCl、t-ブチルジメチルシリルクロリド；SEMCl、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド；TBAF、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム；PDC、ニクロム酸ピリジニウム；DMP、デス-マーチンペルヨー-ジナン；IBX、2-ヨードキシ安息香酸；T₃P（登録商標）、プロピルホスホン酸無水物；DPPA、ジフェニルホスホリルアジド；Ph₃PまたはPPh₃、トリフェニルホスフィン；HATU、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート；NMO、N-メチルモルホリン N-オキシド；Xphos、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル；Xantphos、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン；PPTS、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム；DDQ、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン；DAST、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド；TMSCHN₂、トリメチルシリルジアゾメタン；9-BBN、9-ボラビシクロ-[3.3.1]ノナン；DBDMH、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン。

10

20

【0138】

上記の定義は、参照により本明細書に組み入れられるあらゆる参考文献における矛盾する定義のいずれにも優先する。しかしながら、特定の用語が定義されているという事実は、定義されていないあらゆる用語が不確定であることを示すものと見なされるべきではない。むしろ、使用される全ての用語は、当業者が範囲を理解し本発明を實踐し得るような観点で本発明を説明するものと考えられる。

【実施例】

【0139】

VI. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を例証するために含まれている。続く実施例に開示されている技術は、本発明の實踐において良好に機能することが本発明者によって発見された技術を代表するものであり、従ってその實踐のための好ましい様態を構成するものと見なされ得ることは、当業者には理解されよう。しかしながら、本開示に照らして、開示されている特定の態様において多くの変更を行い、それでも本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく同様または類似の結果を得ることができることが、当業者には理解されよう。

30

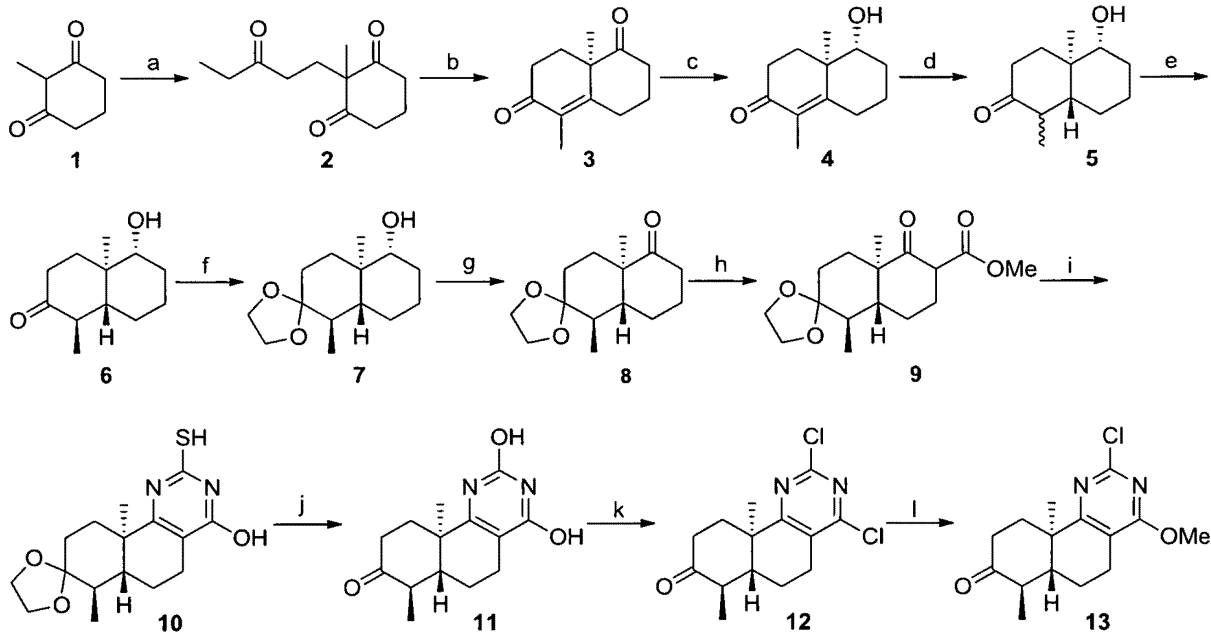
【0140】

実施例1：合成および特性評価

i. 合成

スキーム1

40



10

【 0 1 4 1 】

試薬および条件： a) エチルビニルケトン, Et_3N , MeCN, rt; b) i) (R)-フェニルアラニン, (1S)-(+)-カンファースルホン酸, MeCN, 50 - 60 ; ii) 結晶化; c) NaBH_4 , EtOH, -5 ; d) H_2 , 5% Pd/BaSO₄, EtOAc, 20 ; e) aq. 3 N HCl, EtOH, 20 ; f) エチレングリコール, PPTS, トルエン, 還流, $-\text{H}_2\text{O}$; g) $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, aq. 30% H_2O_2 , DMA, 90 ; h) $\text{CO}(\text{OMe})_2$, NaH, THF, rt-80 ; i) チオ尿素, KOBu^t , EtOH, 還流; j) $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, H_2O , conc. HCl, 75-100 ; k) POCl_3 , DIPEA, 90 ; l) NaOMe, MeOH, 50 。

20

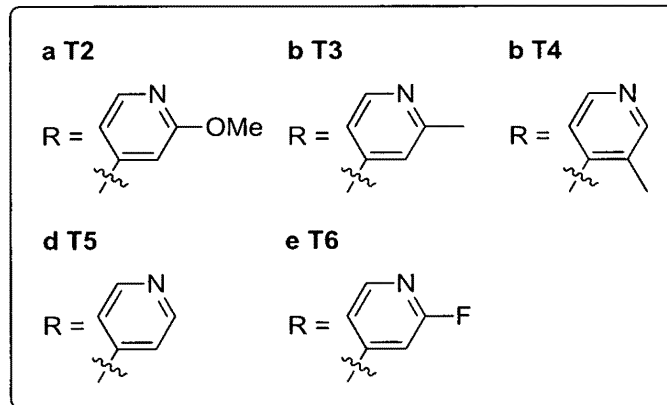
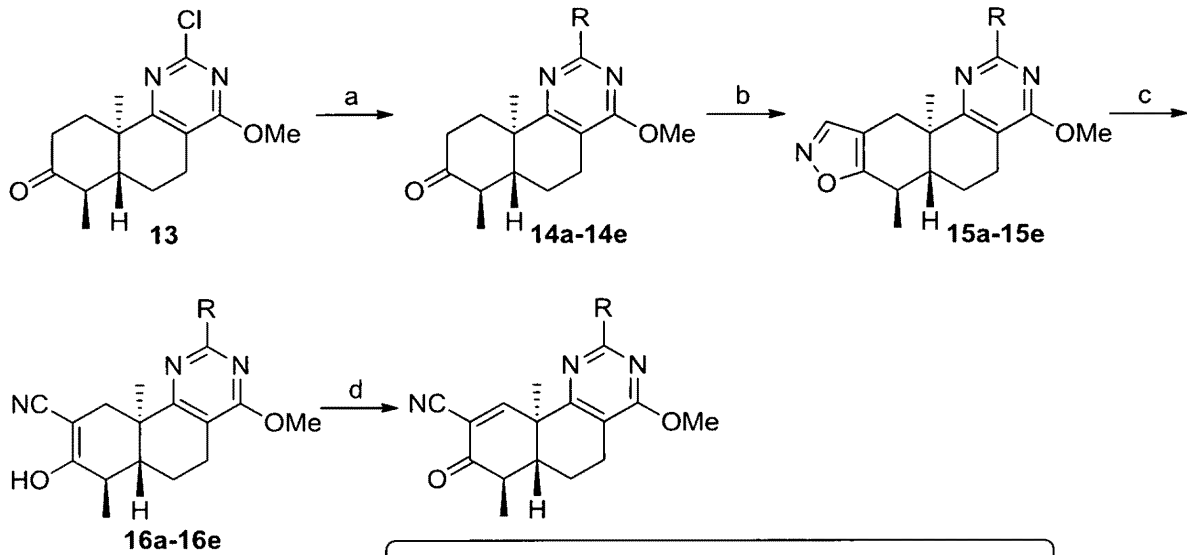
【 0 1 4 2 】

スキーム2

30

40

50

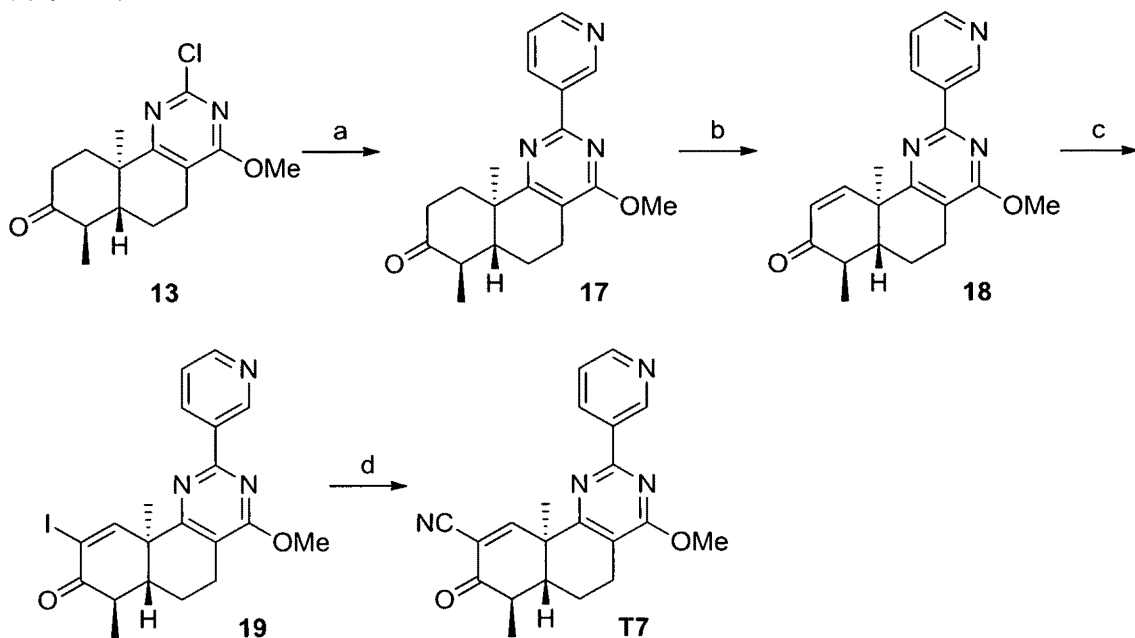


【 0 1 4 3 】

試薬および条件： a) ボロン酸またはボロン酸エステル, Ph_3P , K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DM E, DMF; b) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55 ; c) NaOMe, MeOH, 55 ; または K_2CO_3 , MeOH, rt; e) DDQ, ベンゼン, 還流。

【 0 1 4 4 】

スキーム3



10

20

30

40

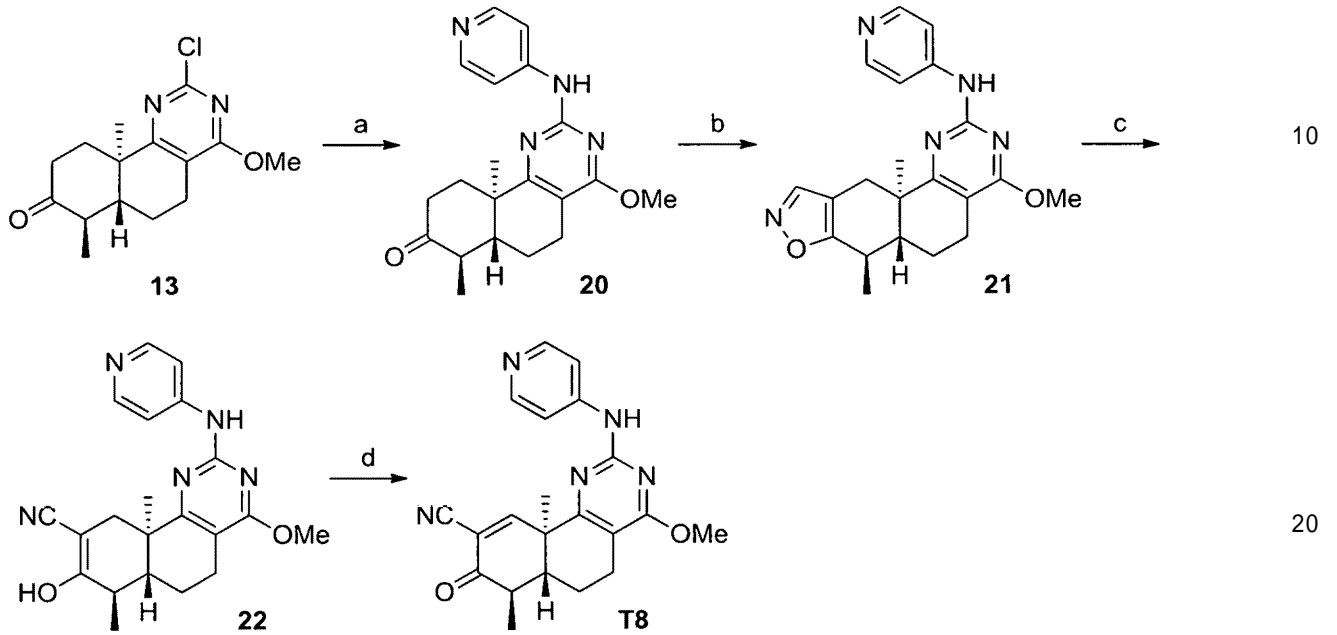
50

【 0 1 4 5 】

試薬および条件： a) ピリジン-3-ボロン酸, Ph_3P , K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DME, DMF, マイクロ波, 100 ; b) i) LHMDS, PhSeCl , THF, -78 ; ii) 30% aq. H_2O_2 , EtOAc, THF, rt; c) I_2 , ピリジン, 80 ; d) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 80 。

【 0 1 4 6 】

スキーム4

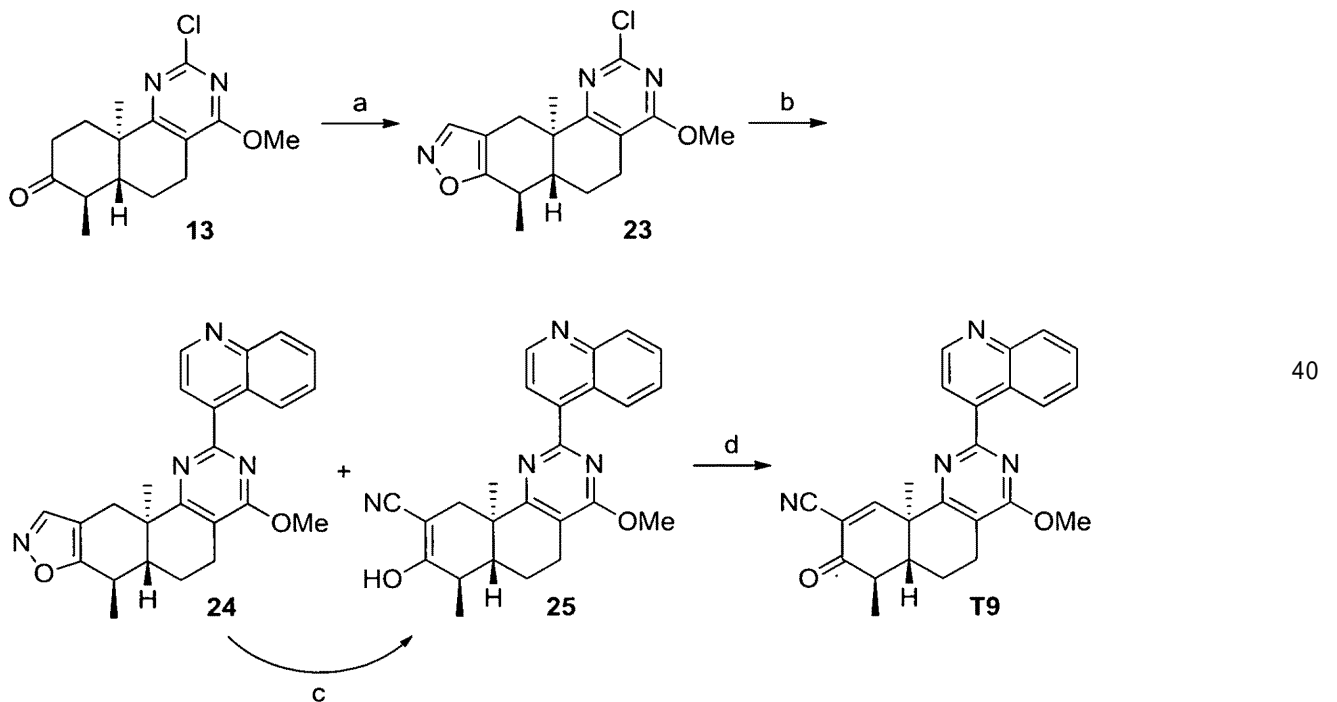


【 0 1 4 7 】

試薬および条件： a) 4-ピリジンアミン, Cs_2CO_3 , Xantphos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-ジオキサン, 100 ; b) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55 ; c) NaOMe, MeOH, 55 ; d) DDQ, ベンゼン, 85 。

【 0 1 4 8 】

スキーム5

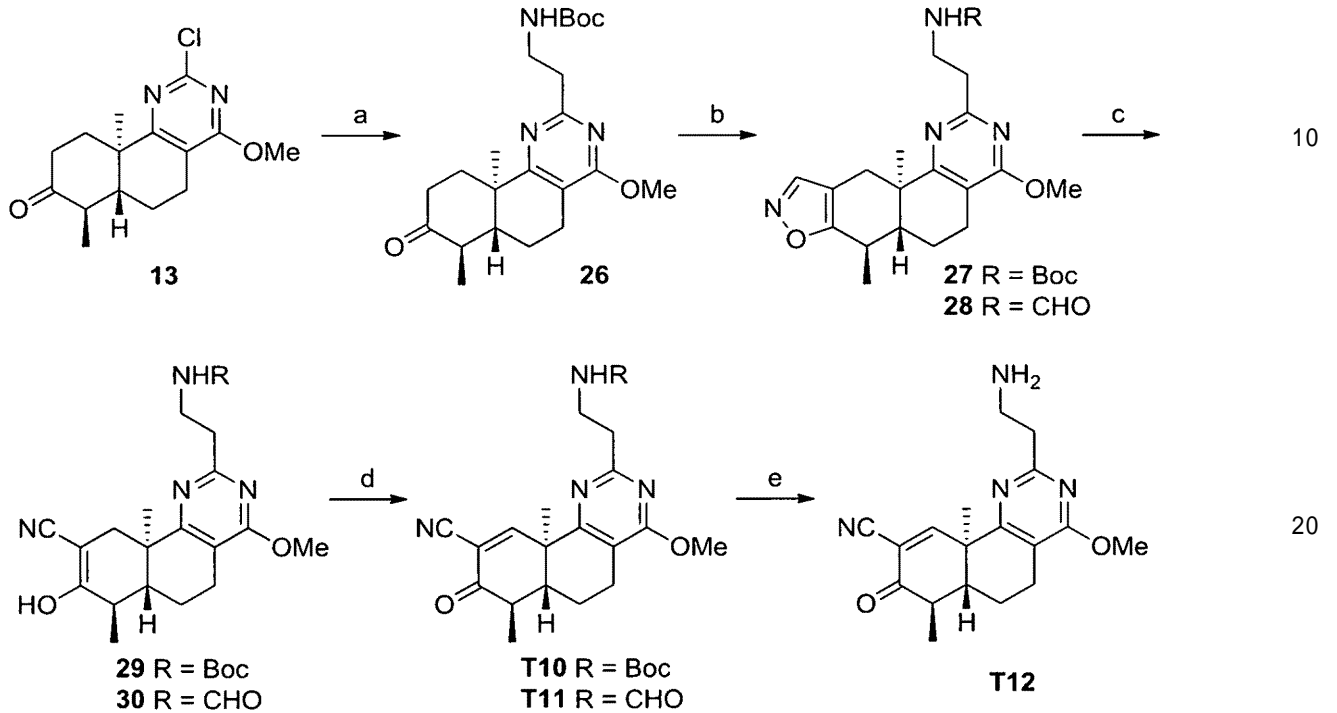


【 0 1 4 9 】

試薬および条件： a) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , $0 \sim \text{rt}$; ii) 6 N HCl , $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , H_2O , 55 ; b) キノリン-4-ボロン酸, Ph_3P , K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DME , DMF , マイクロ波, 110 ; c) NaOMe , MeOH , 55 ; d) DDQ , ベンゼン, 85 。

【 0 1 5 0 】

スキーム6



【 0 1 5 1 】

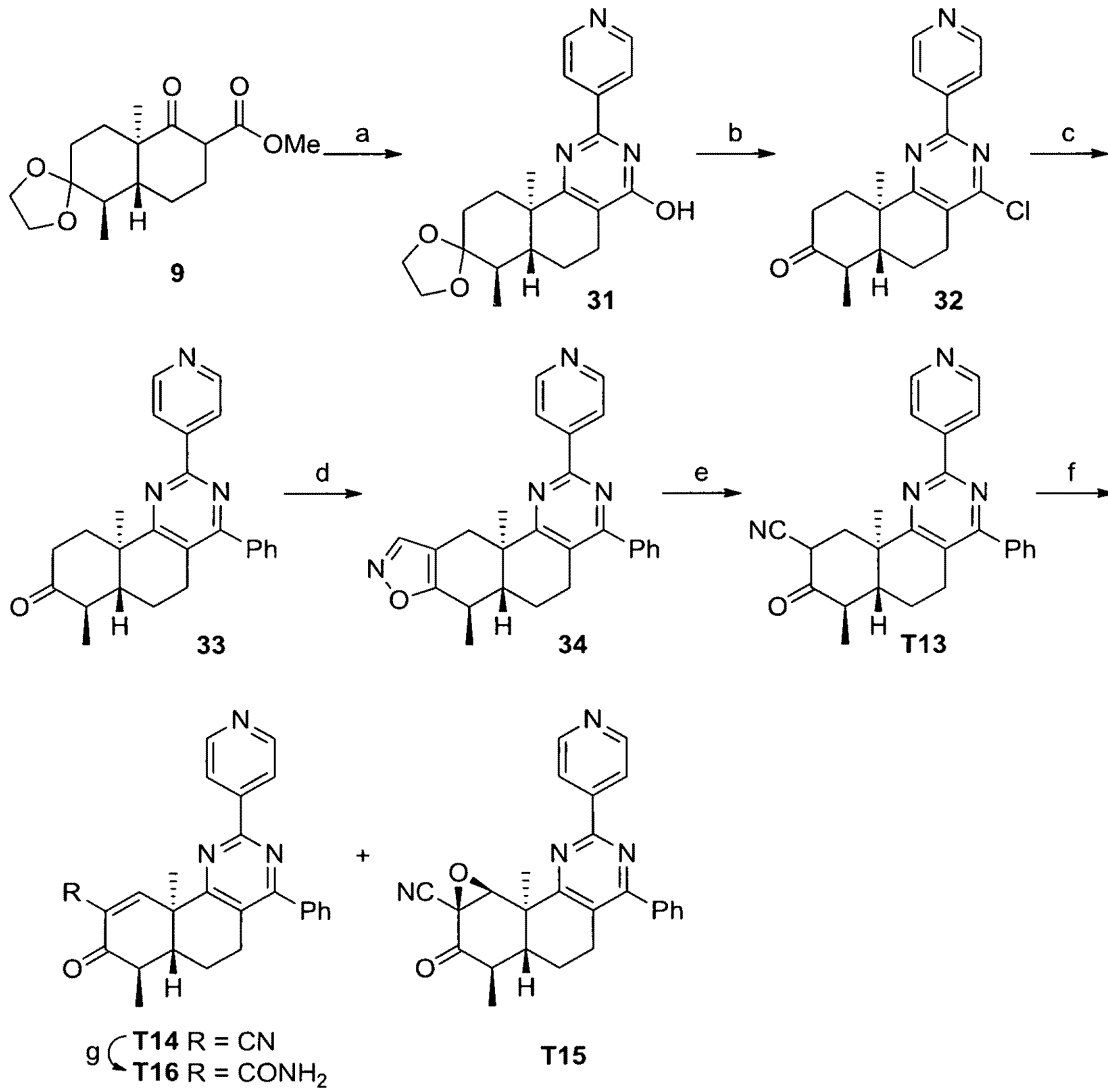
試薬および条件： a) $\text{K}^+\text{BF}_3^-(\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, トルエン, H_2O , 100 ; b) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , $0 \sim \text{rt}$; ii) 6 N HCl , $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , H_2O , 55 ; c) NaOMe , MeOH , 55 ; d) DDQ , トルエン, 90 ; e) TFA , THF , rt 。

【 0 1 5 2 】

スキーム7

40

50



10

20

30

【 0 1 5 3 】

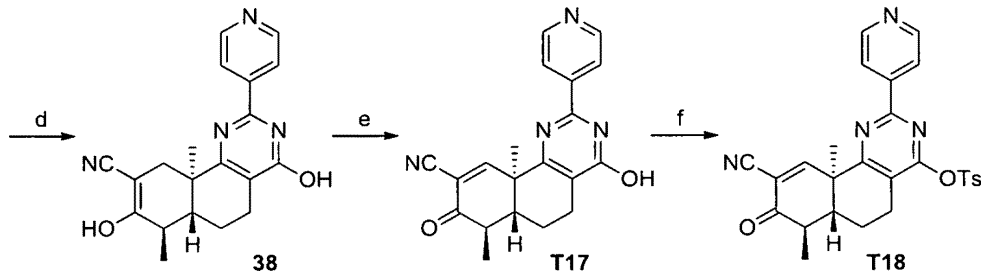
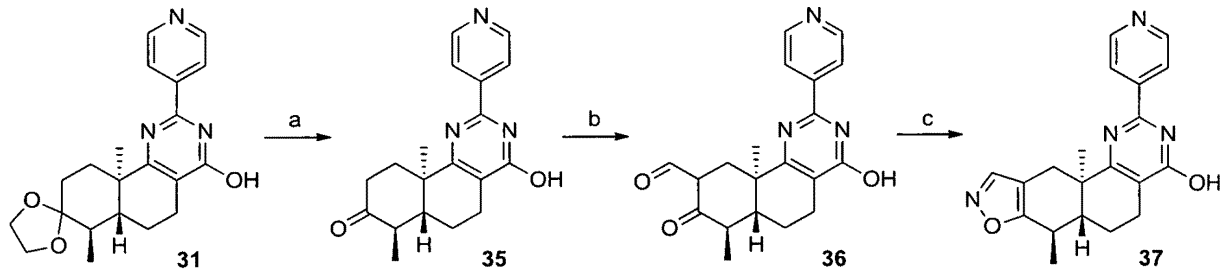
試薬および条件： a) 4-アミジノピリジン塩酸塩, K₂CO₃, EtOH, rt; b) POCl₃, トルエン, 100 ; c) PhB(OH)₂, Na₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-ジオキサン, H₂O, マイクロ波, 100 ; d) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, H₂O, 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 ; g) ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II), EtOH, H₂O, 還流。

【 0 1 5 4 】

スキーム8

40

50

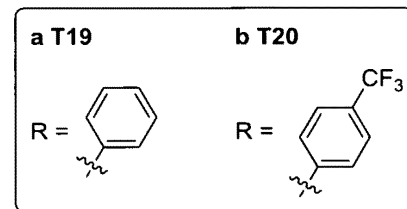
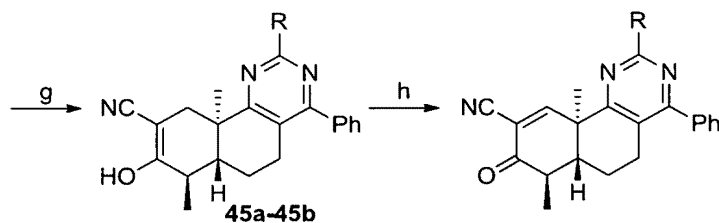
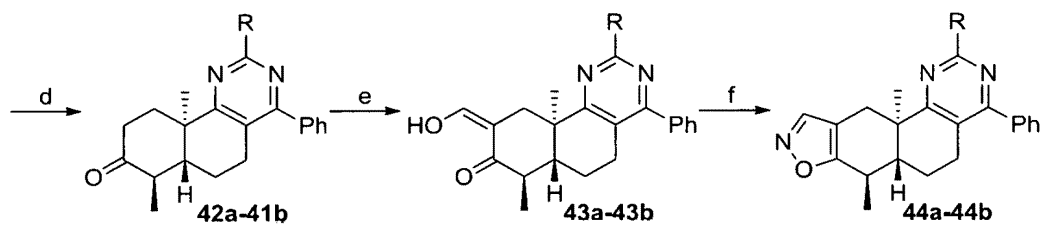
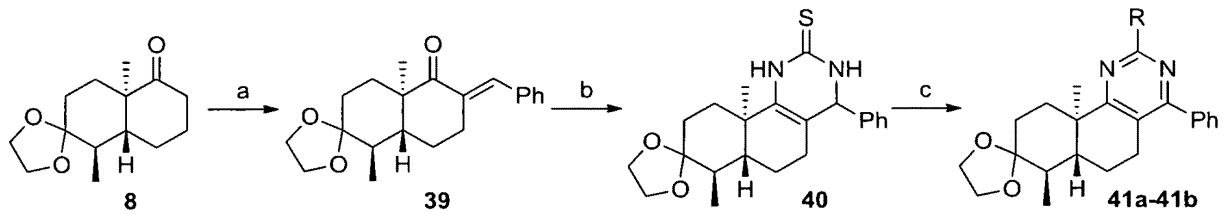


【 0 1 5 5 】

試薬および条件 : a) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; c) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 60 °C -rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 °C ; ii) ピリジン, 60 °C ; f) TsCl, ピリジン, DMAP, CH₂Cl₂, rt.

【 0 1 5 6 】

スキーム9

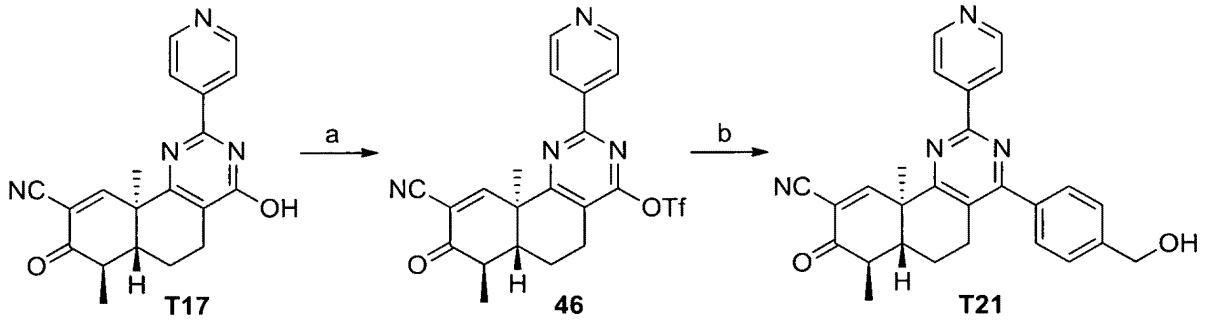


【 0 1 5 7 】

試薬および条件 : a) PhCHO, NaOMe, THF, rt; b) チオ尿素, KOBu^t, EtOH, 還流; c) RB(OH)₂, チオフェン-2-カルボン酸銅(I), Pd(PPh₃)₄, 1,4-ジオキサン, 100 °C ; d) aq. 3 N HCl, THF, rt; e) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH₂OH · HCl, EtOH, 50 °C ; g) NaOMe, MeOH, THF, rt; h) i) Br₂, DMF/CH₂Cl₂, 0 °C ; ii) ピリジン, 50 °C .

【 0 1 5 8 】

スキーム 10



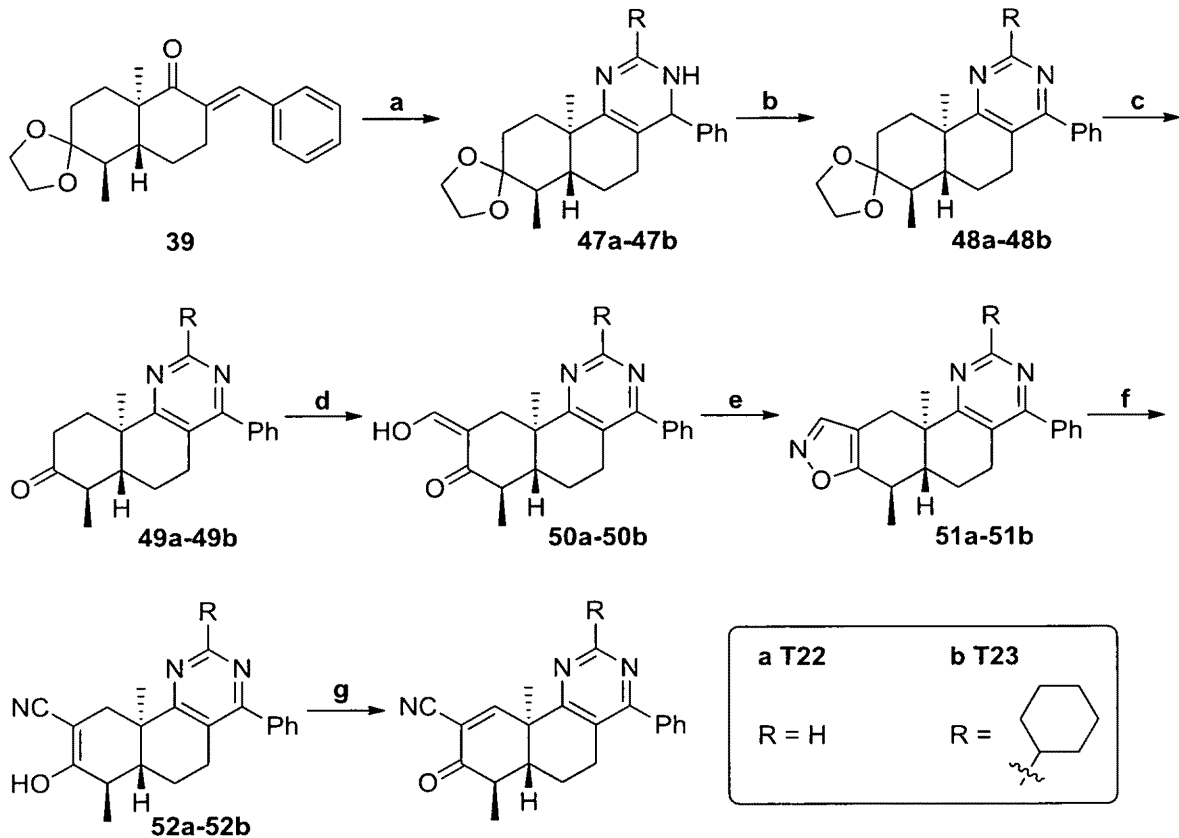
10

【 0 1 5 9 】

試薬および条件： a) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 ; b) 4- CH_2OH -PhB(OH) $_2$, K_2CO_3 , P d(dppf) Cl_2 , 1,4-ジオキサン, 90 。

【 0 1 6 0 】

スキーム 11



20

30

40

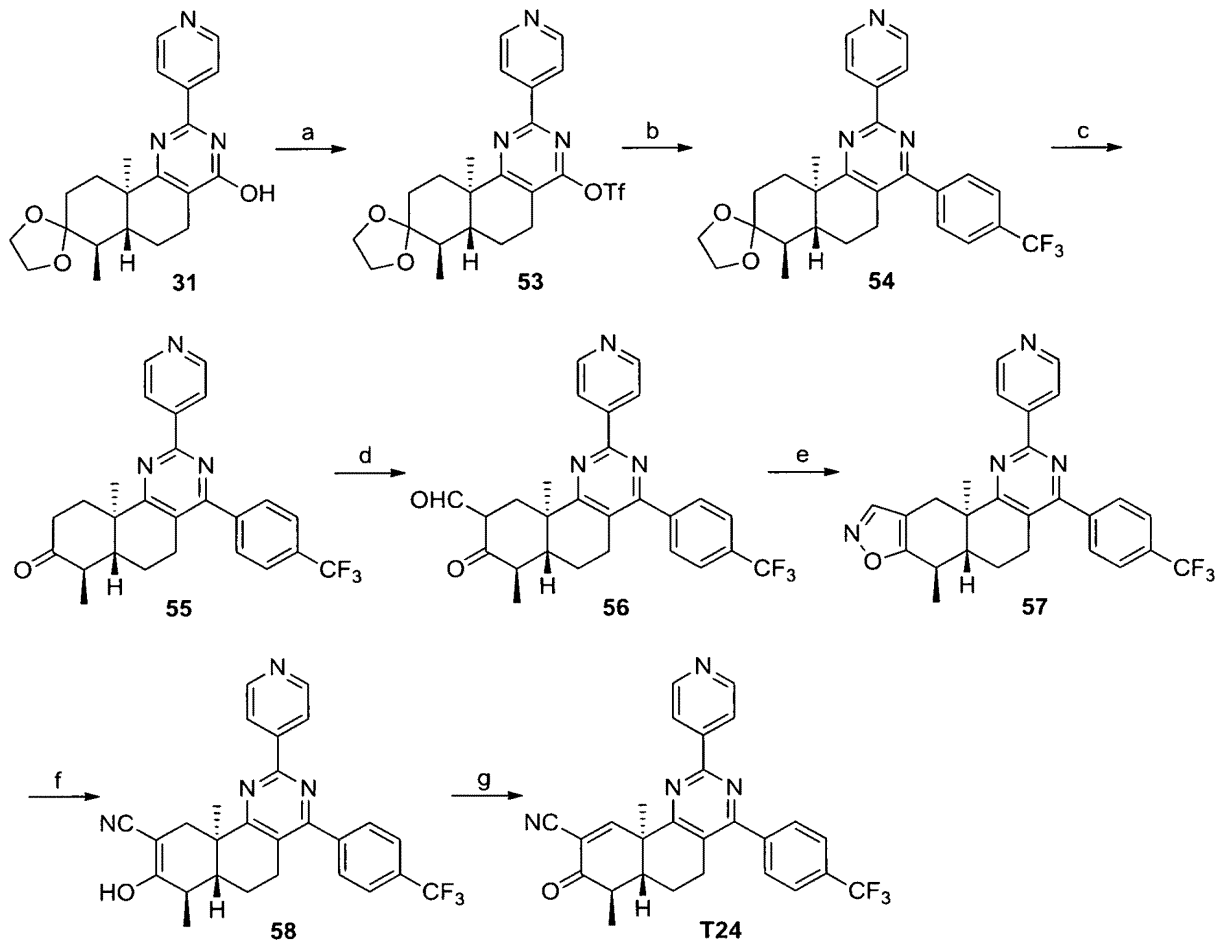
【 0 1 6 1 】

試薬および条件： a) $\text{RC}(\text{NH})\text{NH}_2$, KOBu^t , EtOH , 還流; b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; c) aq. 3 N HCl , THF , rt; d) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , 50 ; f) NaOMe , MeOH , THF , rt; g) i) Br_2 , DMF , CH_2Cl_2 , 0 ; ii) ピリジン, 50 。

【 0 1 6 2 】

スキーム 12

50



【 0 1 6 3 】

試薬および条件： a) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 ; b) 4- CF_3 -PhB(OH) $_2$, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, 90 ; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 60 -rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 1 6 4 】

スキーム13

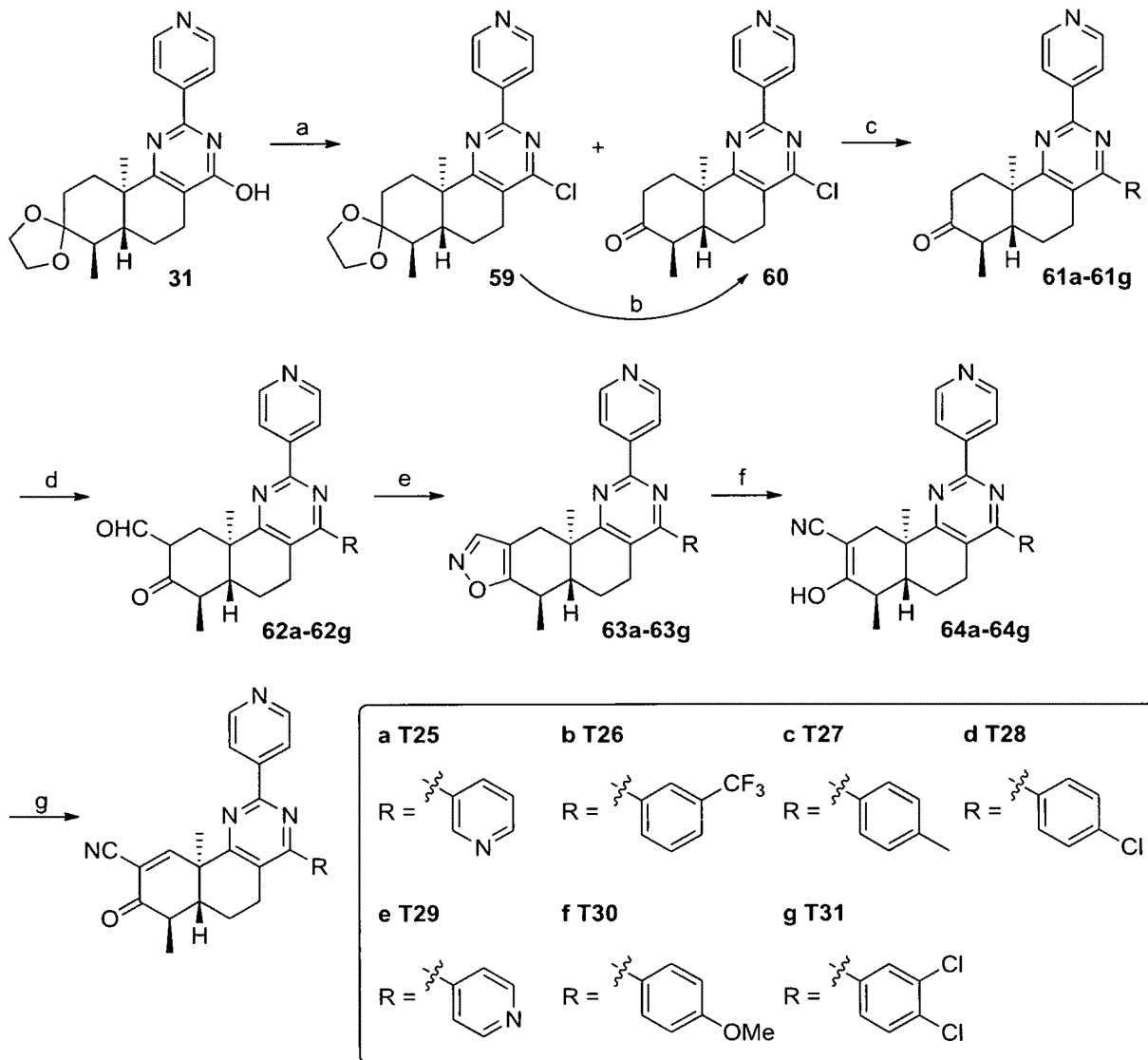
10

20

30

40

50



【 0 1 6 5 】

試薬および条件： a) POCl_3 , トルエン, 100 ; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) RB(OH)_2 , K_3PO_4 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 溶媒, 90 ; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 60 -rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 1 6 6 】

スキーム 14

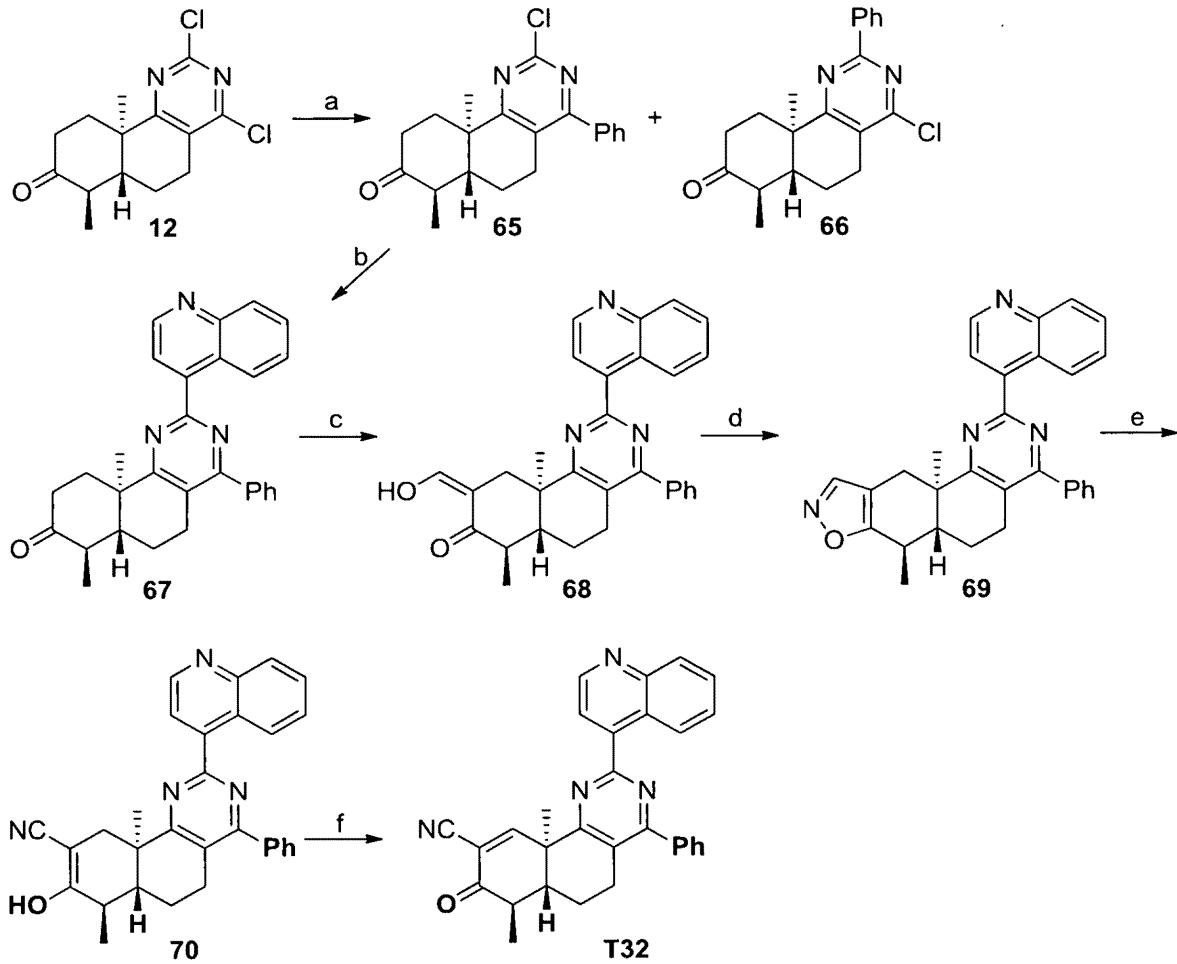
10

20

30

40

50



【 0 1 6 7 】

試薬および条件： a) PhB(OH)_2 , K_2CO_3 , Pd(dppf)Cl_2 , 1,4-ジオキサン, 90 ; b) キノリン-4-イルボロン酸, K_2CO_3 , Pd(dppf)Cl_2 , 1,4-ジオキサン, DMF, 100 ; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 50 ; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br_2 , DMF, CH_2Cl_2 , 0 ; ii) ピリジン, 50 。

【 0 1 6 8 】

スキーム15

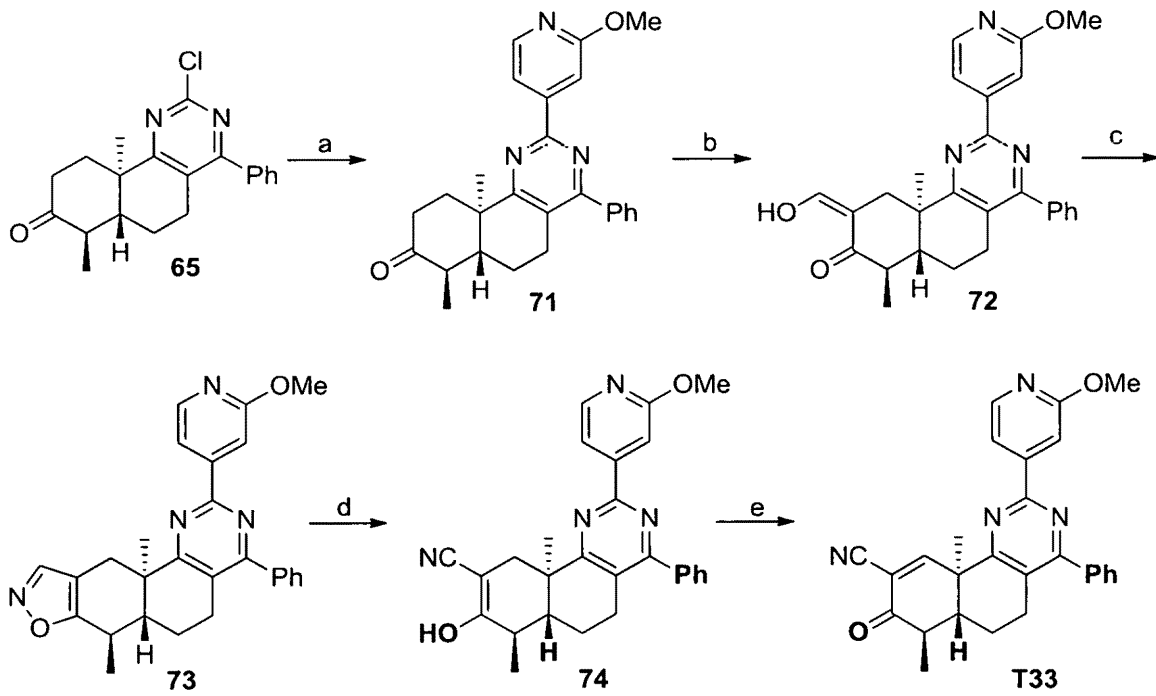
10

20

30

40

50

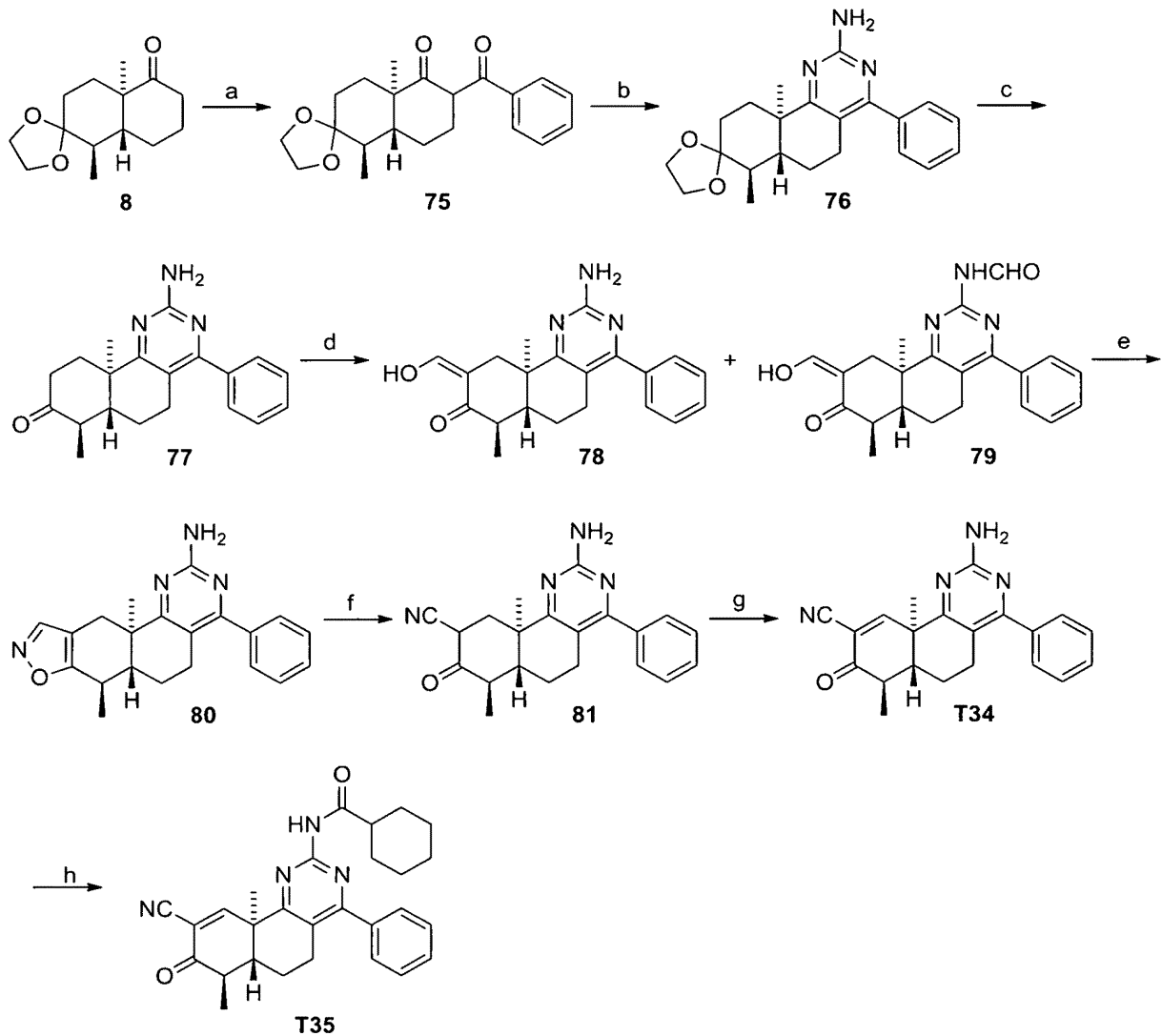


【 0 1 6 9 】

試薬および条件 : a) 2-メトキシピリジン-4-ボロン酸, K_2CO_3 , $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-ジオキサン, DMF, 100 ; b) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ; d) NaOMe, MeOH, THF, rt; e) i) Br_2 , DMF, CH_2Cl_2 , 0 ; ii) ピリジン, 50 。

【 0 1 7 0 】

スキーム16



【 0 1 7 1 】

試薬および条件： a) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA, PhCOCl , CH_2Cl_2 , rt; b) 炭酸 Guanidyl, NaOMe , EtOH , 還流; c) aq. 1 N HCl , MeOH , rt; d) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , H_2O , rt; f) NaOMe , MeOH , THF , rt; g) i) DBDMH , DMF , 0 ; ii) ピリジン, 65 ; h) シクロヘキサンカルボニルクロリド, ピリジン, CH_2Cl_2 , rt.

【 0 1 7 2 】

スキーム 17

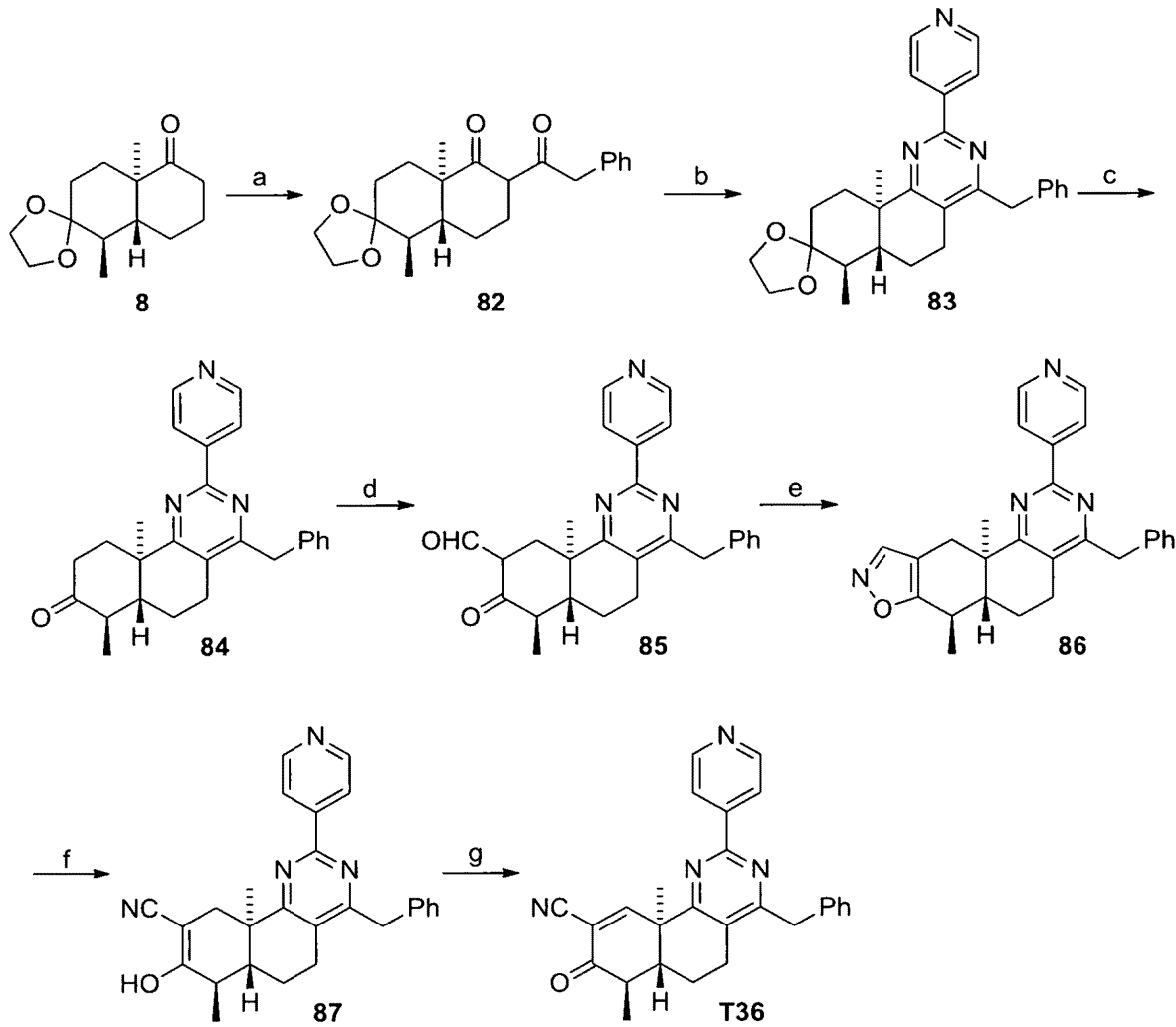
10

20

30

40

50



【 0 1 7 3 】

試薬および条件 : a) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA, PhCH_2COCl , CH_2Cl_2 , rt; b) アミノピリジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, rt; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 60 °C; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, 60 °C。

【 0 1 7 4 】

スキーム18

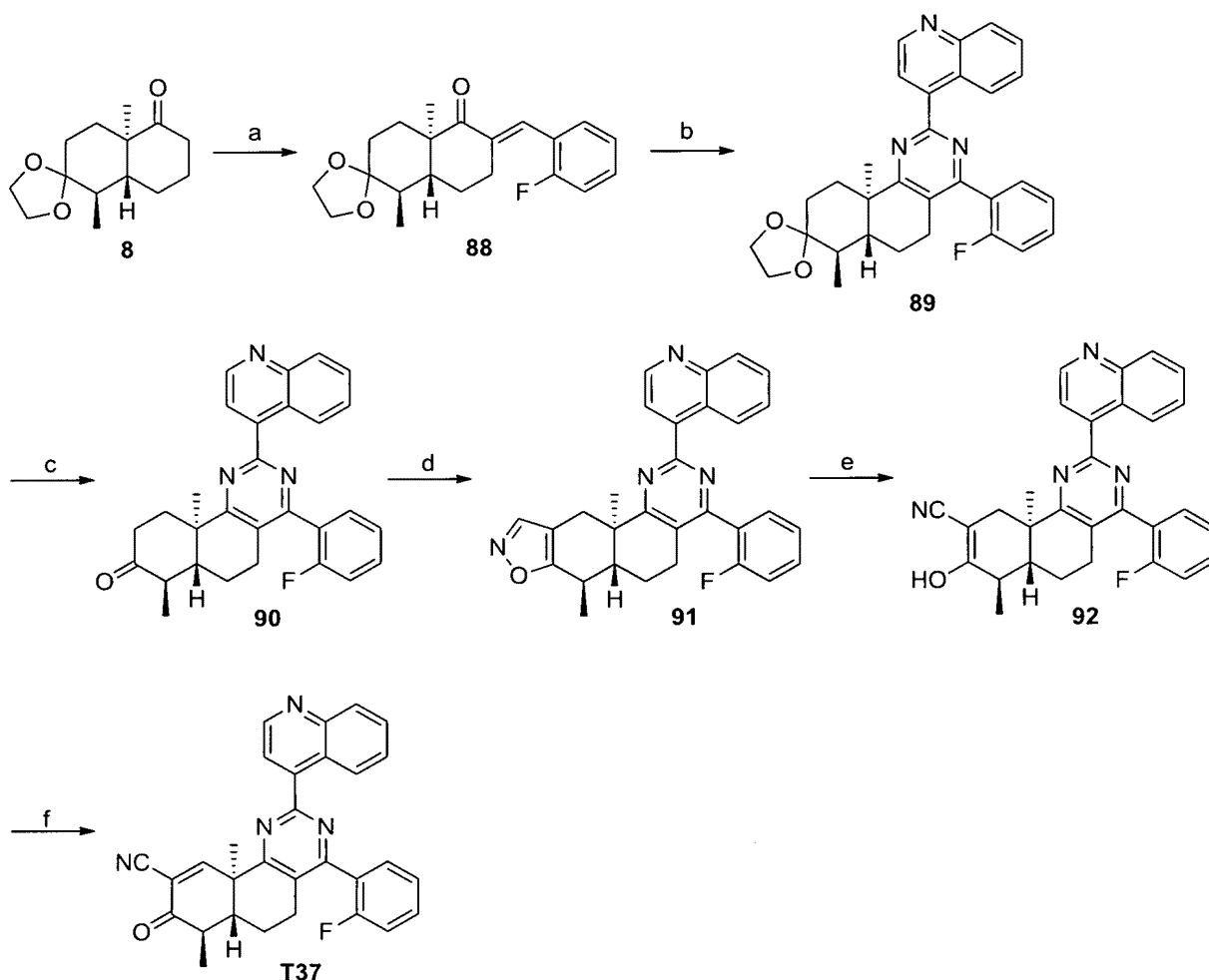
10

20

30

40

50

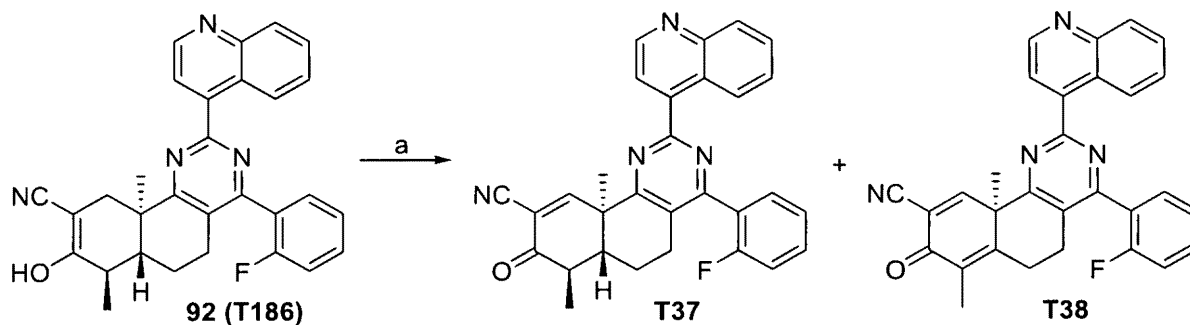


【 0 1 7 5 】

試薬および条件： a) 2-フルオロベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, EtOH, rt; b) i) 4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; または ii) DDQ, CH₂Cl₂, rt; c) aq. 3 N HCl, THF, rt; d) i) HCO₂Et, NaOMe, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 1 7 6 】

スキーム 19



【 0 1 7 7 】

試薬および条件： a) i) Br₂, DMF, CH₂Cl₂, 0 ; ii) ピリジン, 50 。

【 0 1 7 8 】

スキーム 20

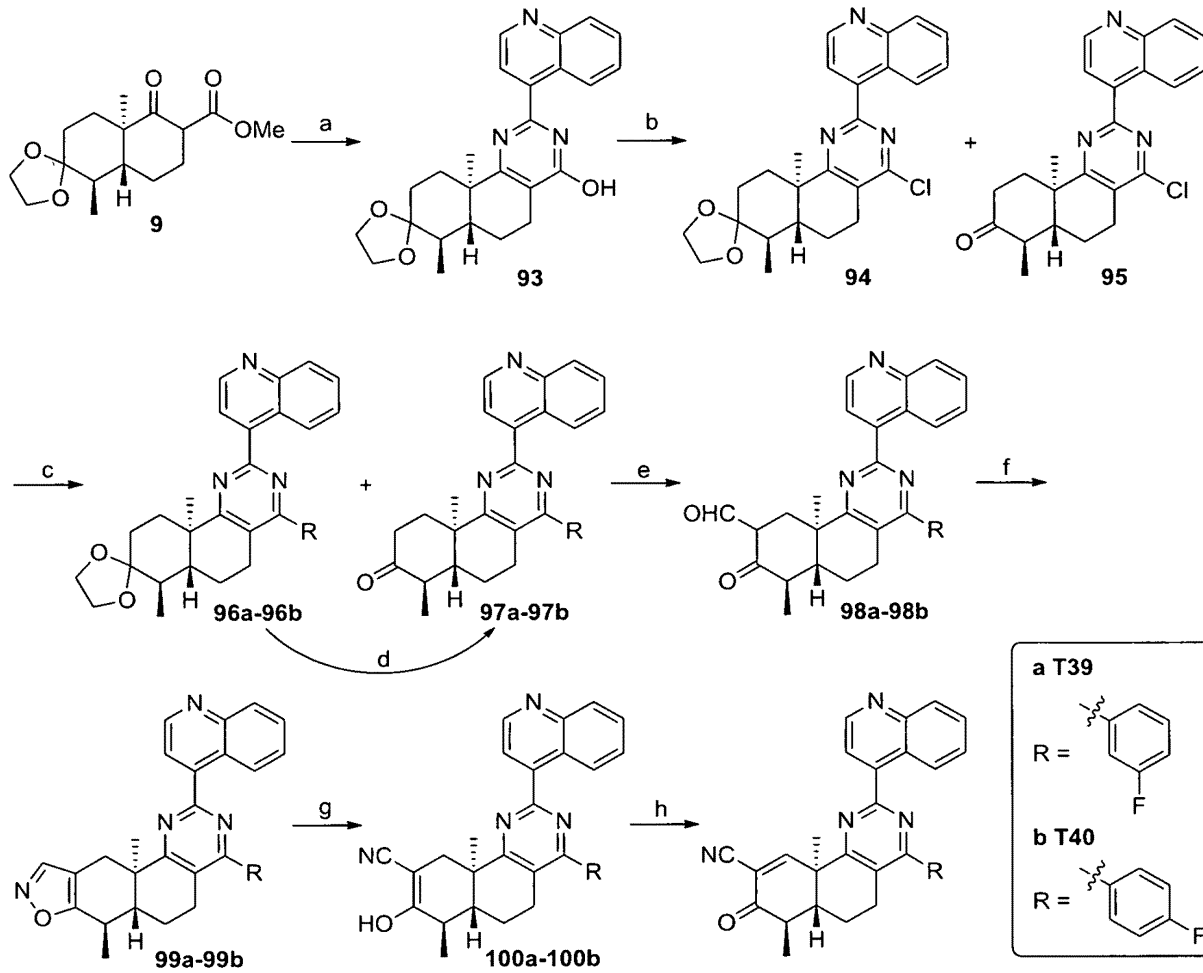
10

20

30

40

50



【 0 1 7 9 】

試薬および条件： a) キノリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, rt; b) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; c) $RB(OH)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3 , 1,4-ジオキサン, 90 ; d) aq. 3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ; g) NaOMe, MeOH, THF, rt; h) i) Br_2 , DMF, CH_2Cl_2 , 0 ; ii) ピリジン, 50 。

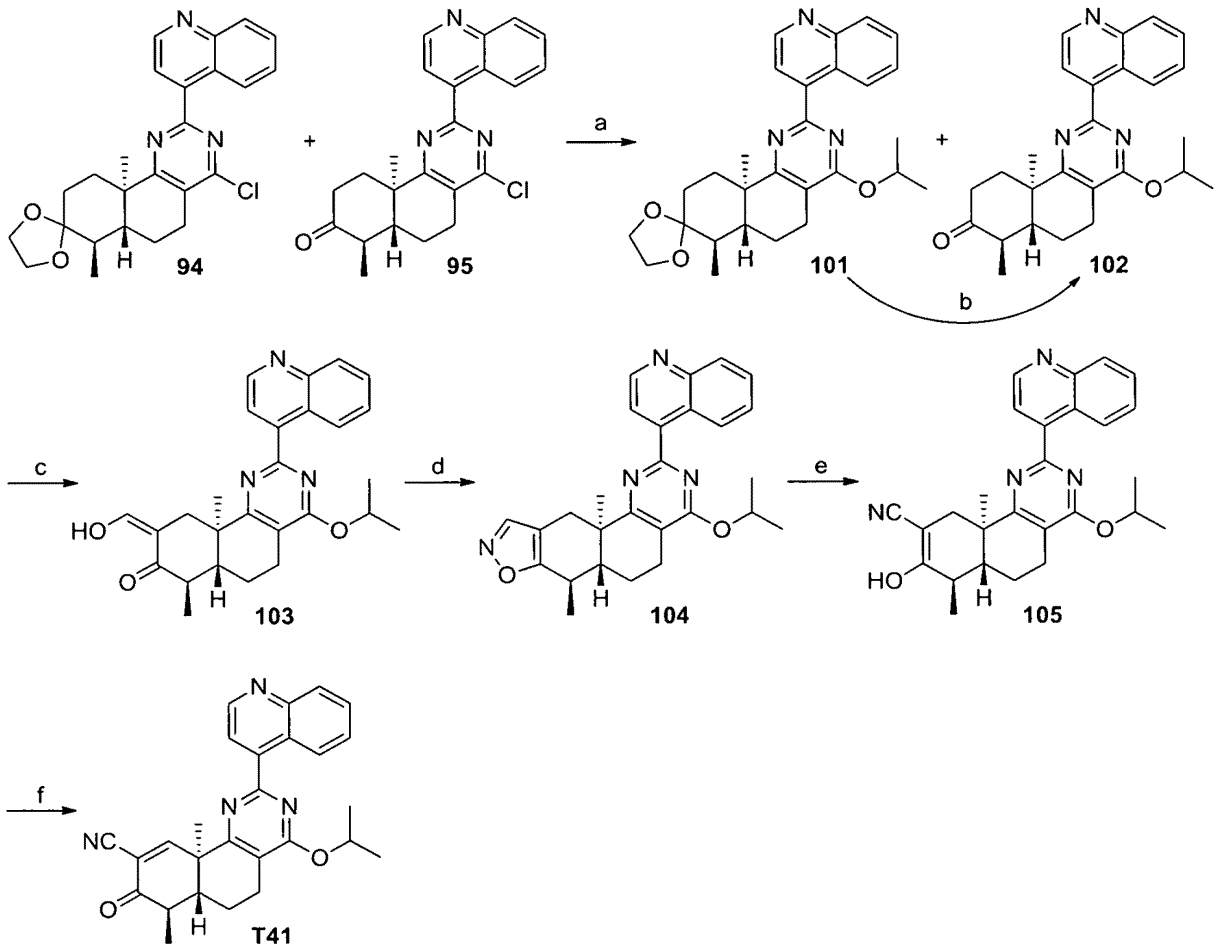
30

【 0 1 8 0 】

スキーム21

40

50



10

20

【 0 1 8 1 】

試薬および条件 : a) 2-プロパノール, NaH, THF, rt; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) H CO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH₂OH · HCl, EtOH, 50 ; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br₂, DMF, CH₂Cl₂, 0 ; ii) ピリジン, 50 。

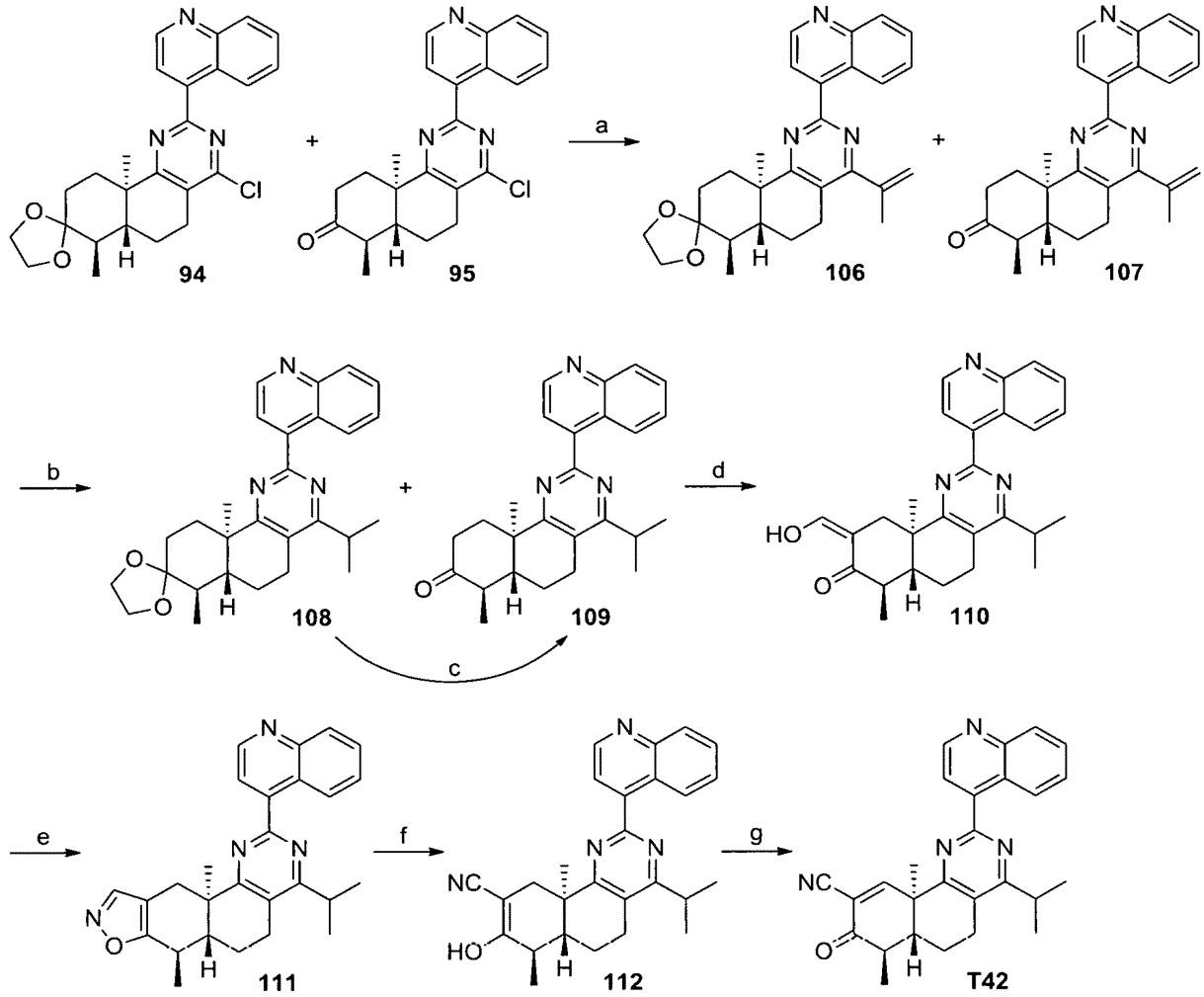
30

【 0 1 8 2 】

スキーム22

40

50



【 0 1 8 3 】

試薬および条件： a) 4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサ
ボロラン, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, 1,4-ジオキサン, 90 ; b) H₂, 10% Pd/C, THF, rt; c
) aq. 3 N HCl, THF, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; e) NH₂OH · HCl, EtOH, 5
0 ; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) i) Br₂, DMF, CH₂Cl₂, 0 ; ii) ピリジン, 50 。

【 0 1 8 4 】

スキーム23

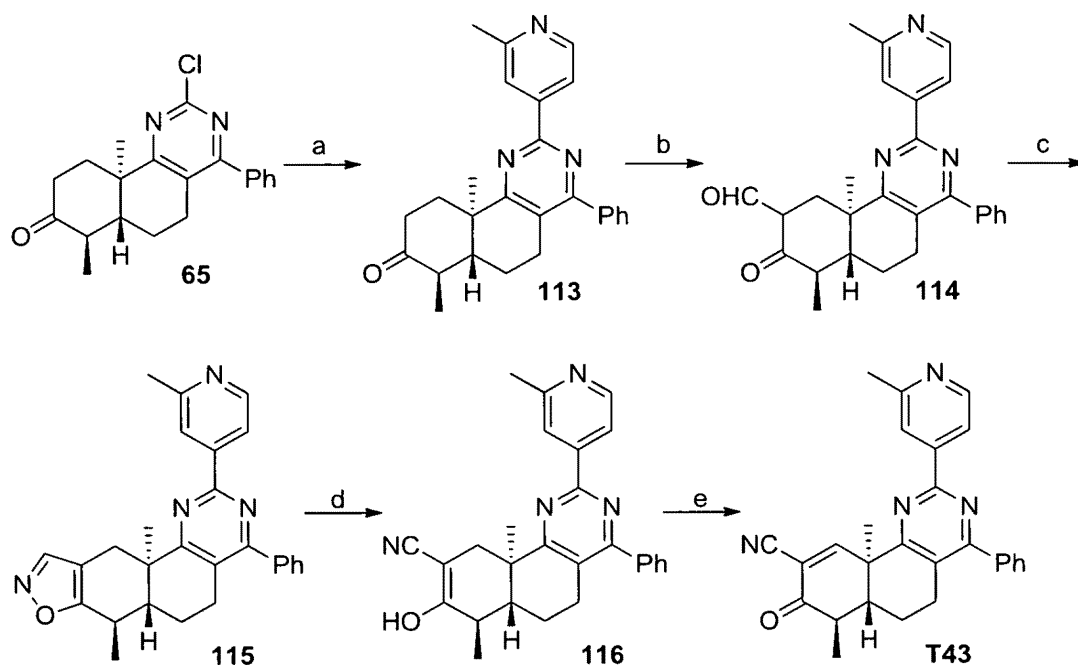
10

20

30

40

50



10

【 0 1 8 5 】

20

試薬および条件 : a) 2-メチルピリジン-4-ボロン酸, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, 1,4-ジオキササン, DMF, 90 °C ; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; c) NH₂OH · HCl, EtOH, 60 °C -rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 °C ; ii) ピリジン, 60 °C 。

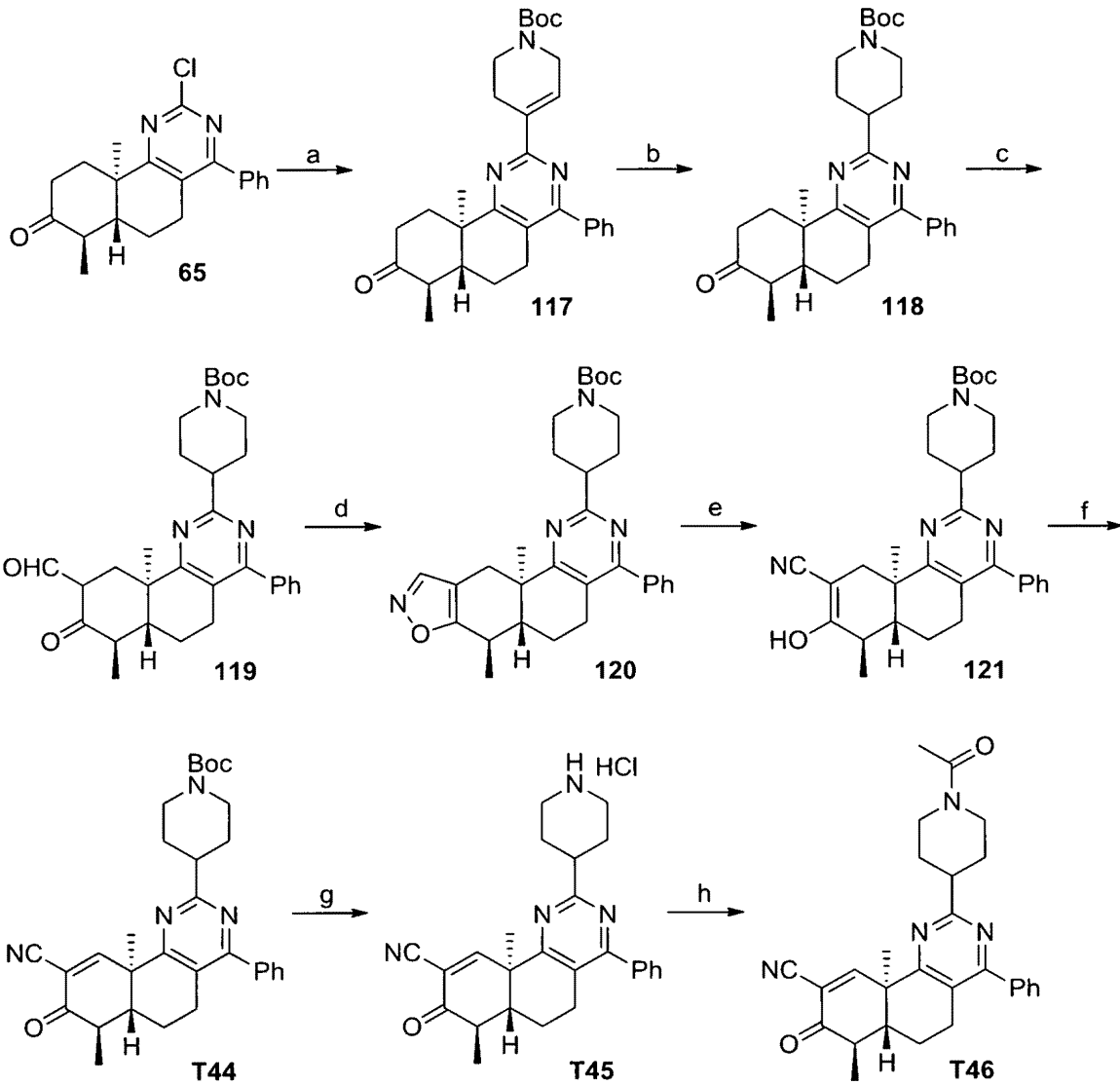
【 0 1 8 6 】

スキーム24

30

40

50



【 0 1 8 7 】

試薬および条件： a) N-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-ジオキサン, 90 ; b) 10% Pd/C , H_2 , $EtOAc$, rt; c) HCO_2Et , $NaOMe$, $MeOH$, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, $EtOH$, 60 -rt; e) $NaOMe$, $MeOH$, rt; f) i) $DBDMH$, DMF , 0 ; ii) $ピリジン$, 60 ; g) HCl , 1,4-ジオキサン, CH_2Cl_2 , rt; h) $NaOAc$, Ac_2O , rt.

【 0 1 8 8 】

スキーム25

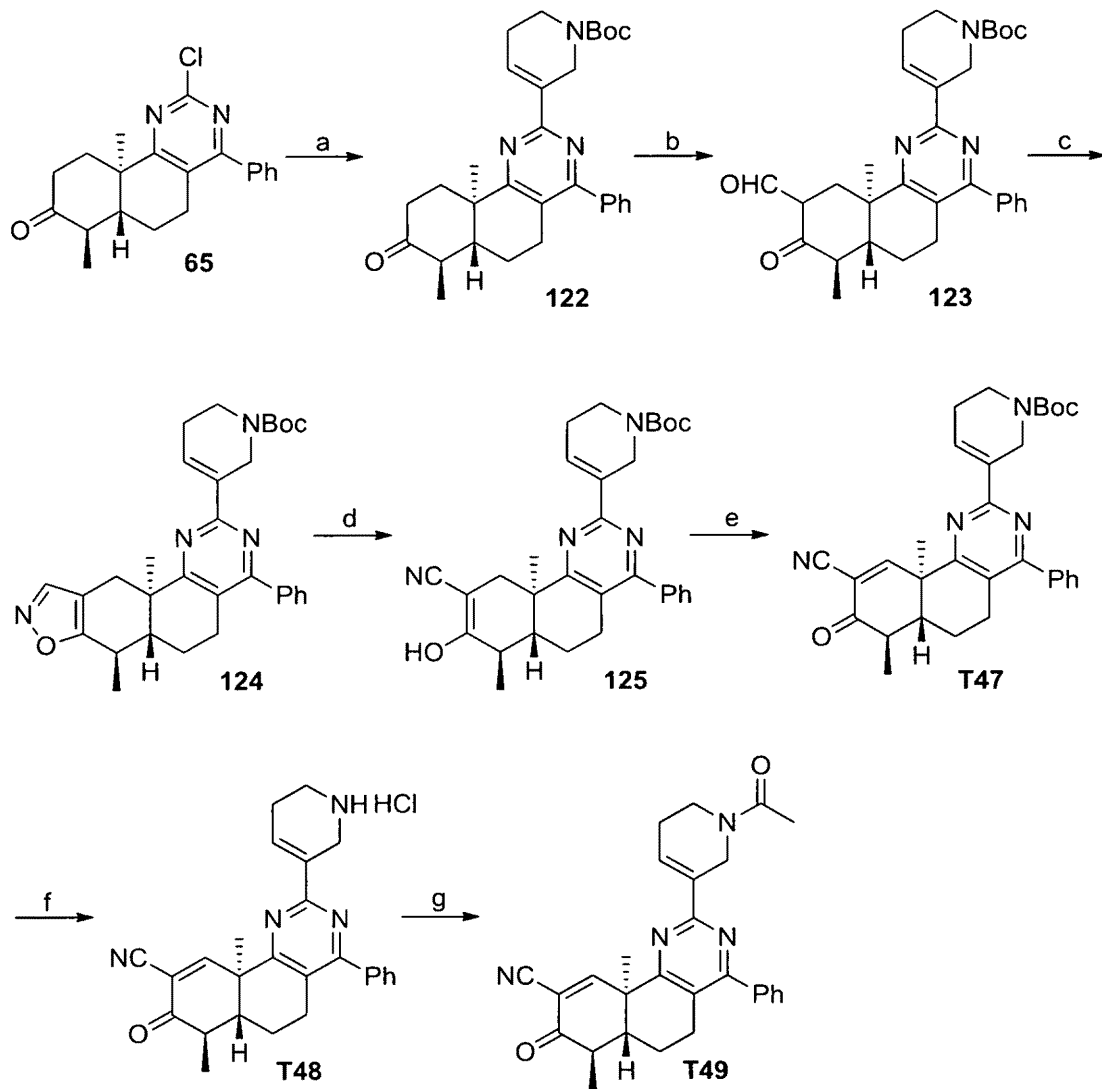
10

20

30

40

50



【 0 1 8 9 】

試薬および条件： a) tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-ジオキサン, 90 ; b) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 -rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 ; f) HCl, 1,4-ジオキサン, CH_2Cl_2 , rt; g) NaOAc, Ac_2O , rt.

【 0 1 9 0 】

スキーム26

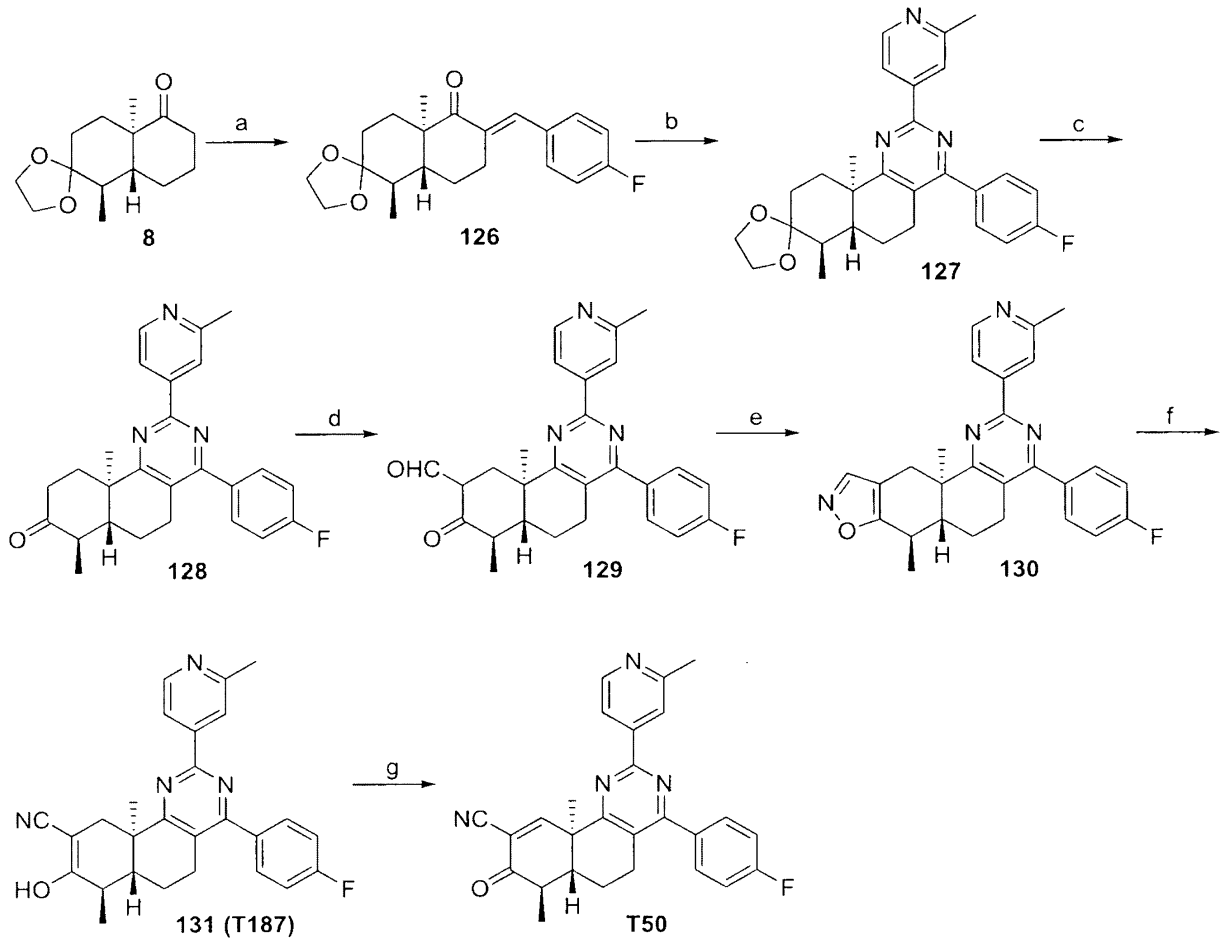
10

20

30

40

50



【 0 1 9 1 】

試薬および条件： a) 4-フルオロベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, 2-PrOH, 60 °C -rt; b) i) 2-メチル-4-ピリジンカルボキシミドアミド塩酸塩, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, 0 °C ~ rt; e) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 60 °C -rt; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 °C ; ii) ピリジン, 60 °C 。

【 0 1 9 2 】

スキーム27

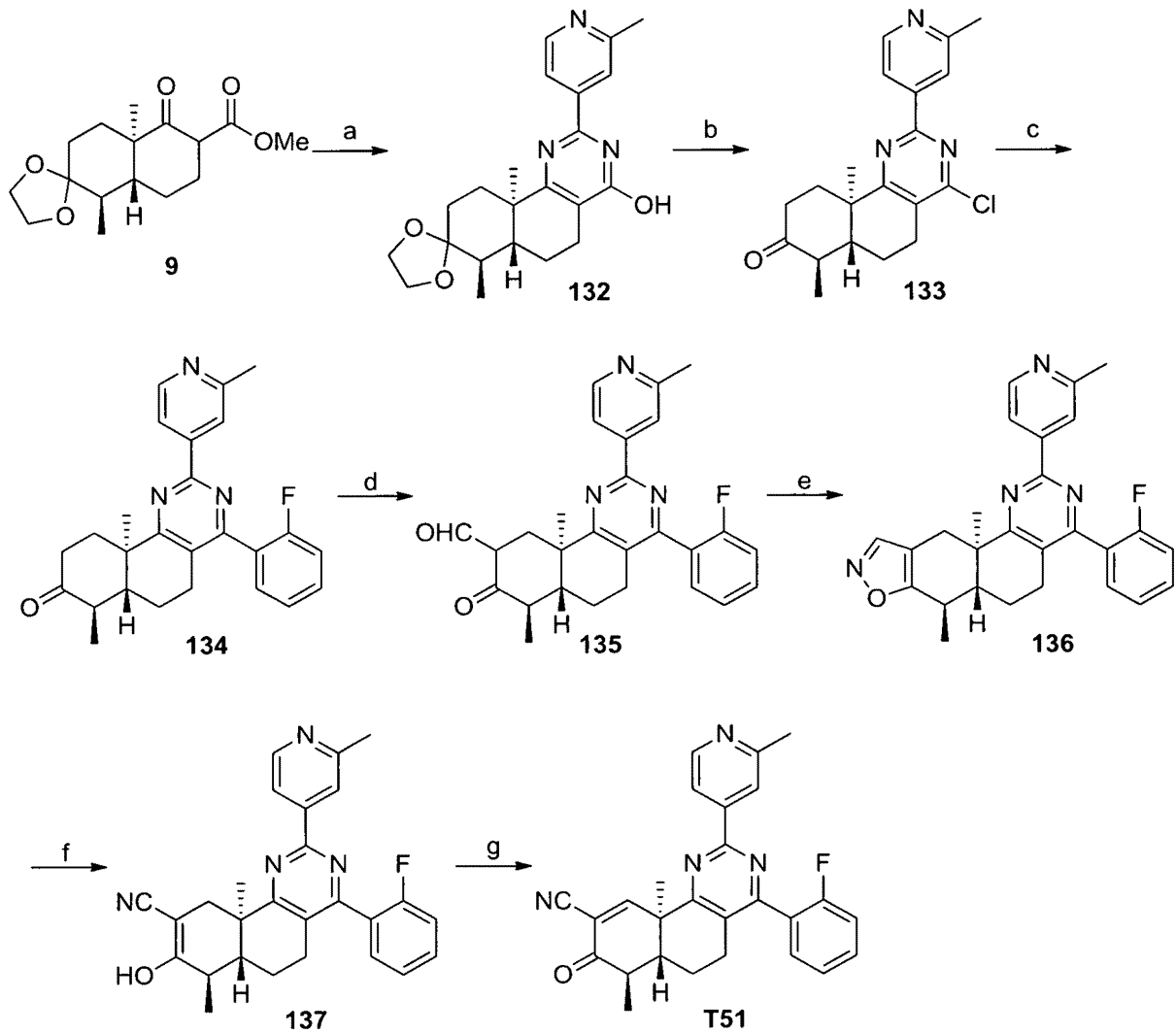
10

20

30

40

50



【 0 1 9 3 】

試薬および条件： a) 2-メチル-4-ピリジンカルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, rt; b) i) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; ii) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; c) 2-F-Ph $B(OH)_2$, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-ジオキサン, マイクロ波, 100 ; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 -rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 1 9 4 】

スキーム28

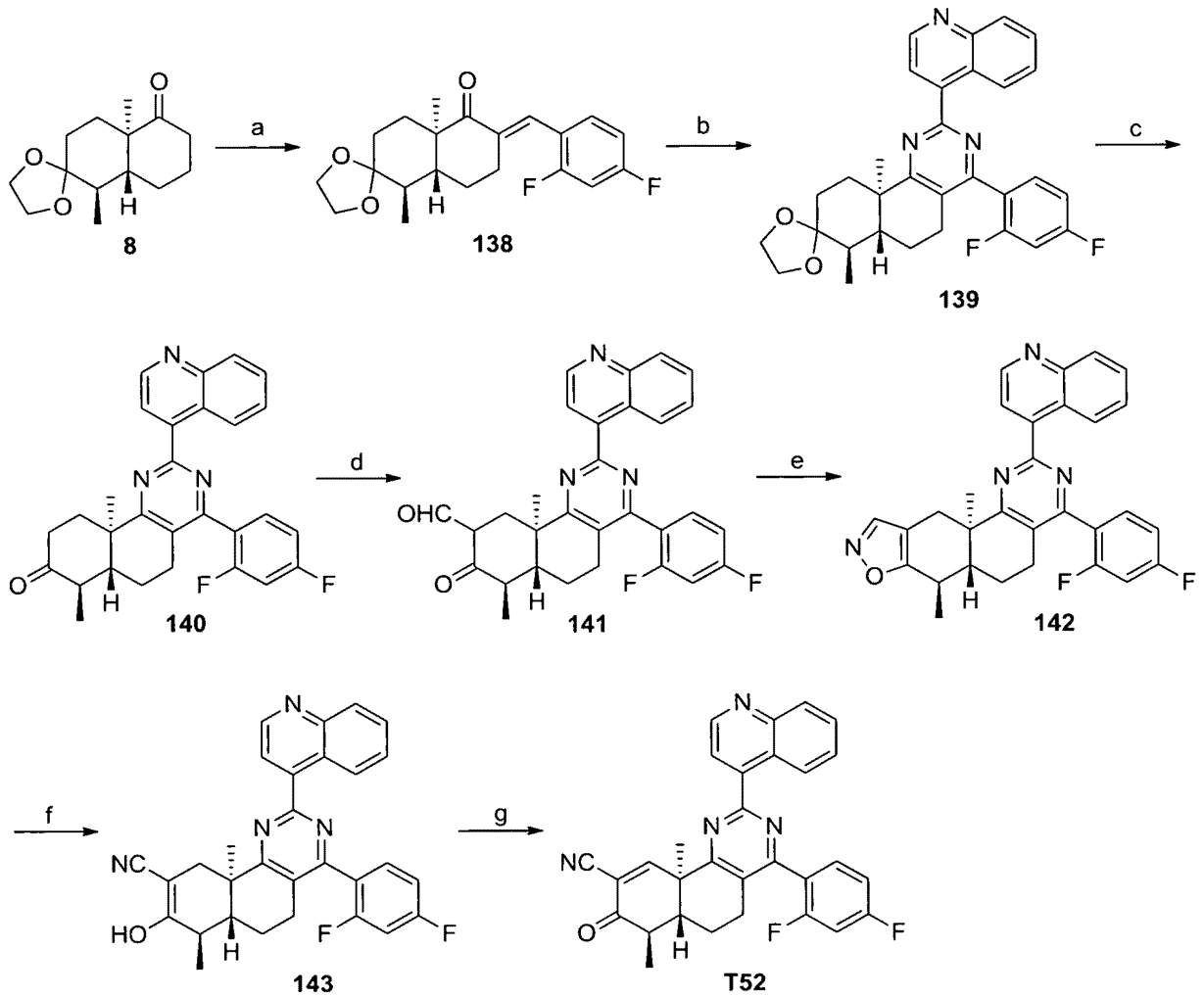
10

20

30

40

50



【 0 1 9 5 】

試薬および条件： a) 2,4-ジフルオロベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, 2-PrOH, 60 °C -rt; b) i) 4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, 0 °C ~ rt; e) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 60 °C -rt; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 °C ; ii) ピリジン, 60 °C 。

【 0 1 9 6 】

スキーム29

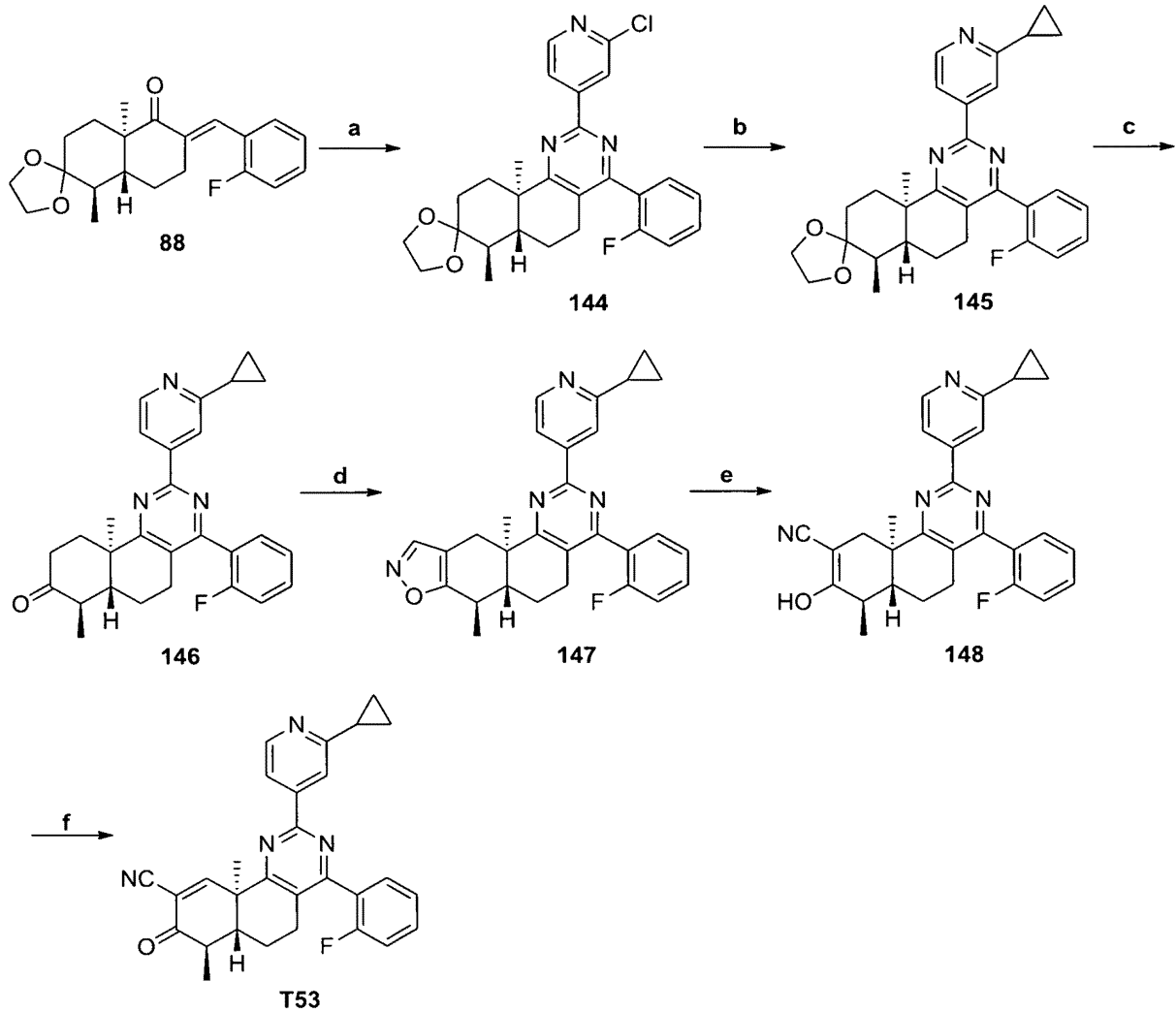
10

20

30

40

50



10

20

【 0 1 9 7 】

試薬および条件： a) i) 2-クロロピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, マイクロ波, 120 ; ii) DDQ, CH_2Cl_2 , rt; b) シクロプロピルポロン酸, K_3PO_4 , Pd(OAc) $_2$, トリシクロヘキシルホスフィン, トルエン, H_2O , マイクロ波, 130 ; c) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

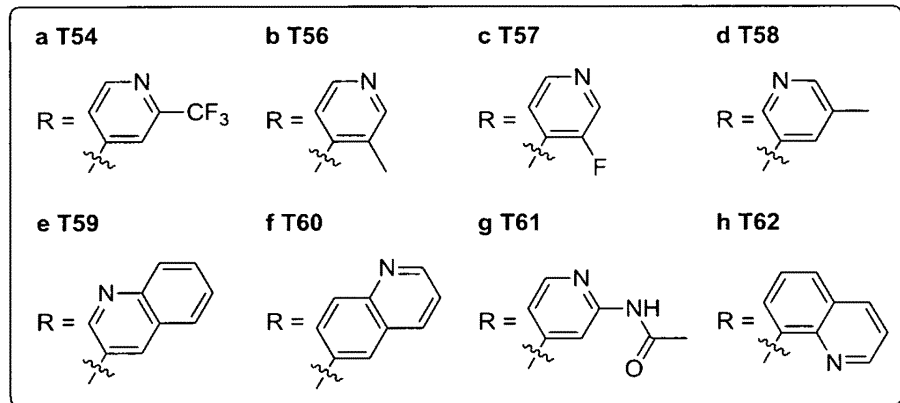
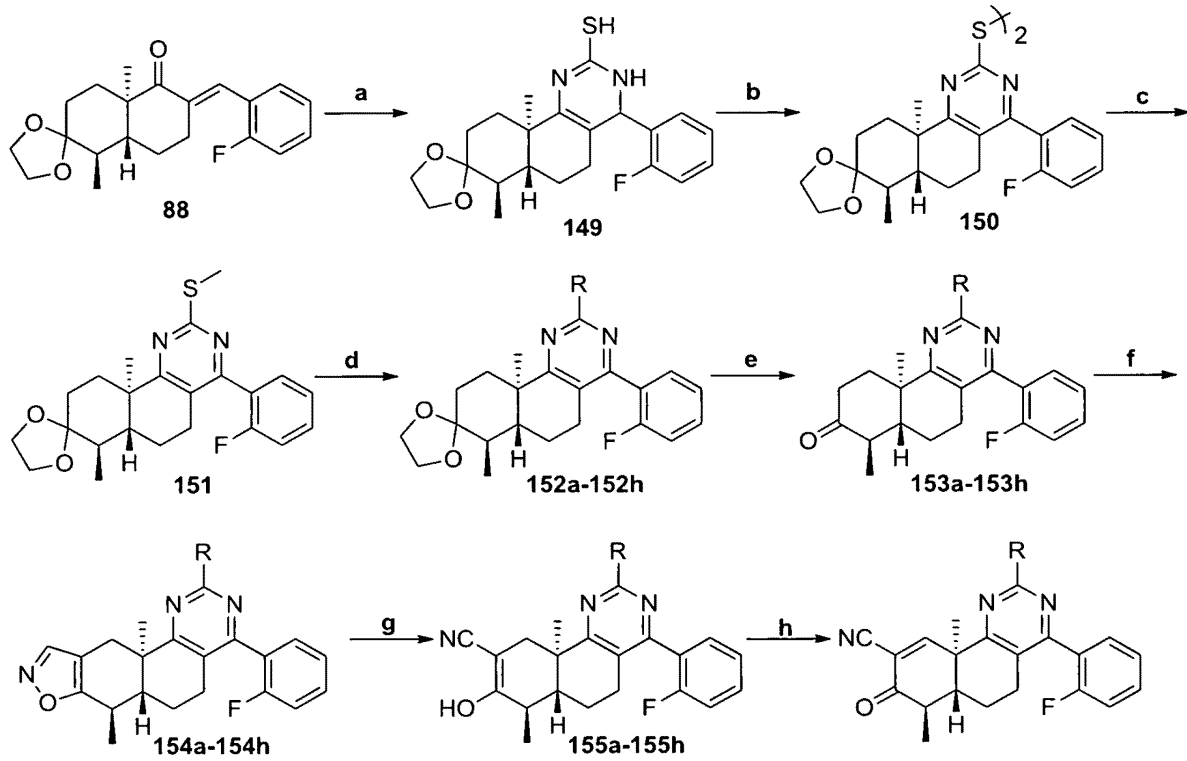
30

【 0 1 9 8 】

スキーム30

40

50

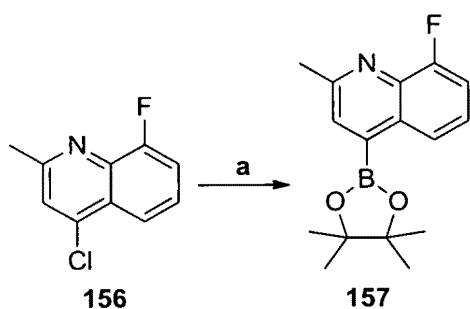


【 0 1 9 9 】

試薬および条件 : a) チオ尿素, t-BuOK, EtOH, マイクロ波, 120 ; b) DDQ, CH₂Cl₂, rt; c) NaBH₄, MeI, EtOH, THF, 0 ~ -rt; d) ボロン酸またはボロン酸エステル, チオフェン-2-カルボン酸銅(I), Pd(PPh₃)₄, THF, 100 ; e) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; f) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ -rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; g) NaOMe, MeOH, rt または 55 ; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 0 0 】

スキーム 31



10

20

30

40

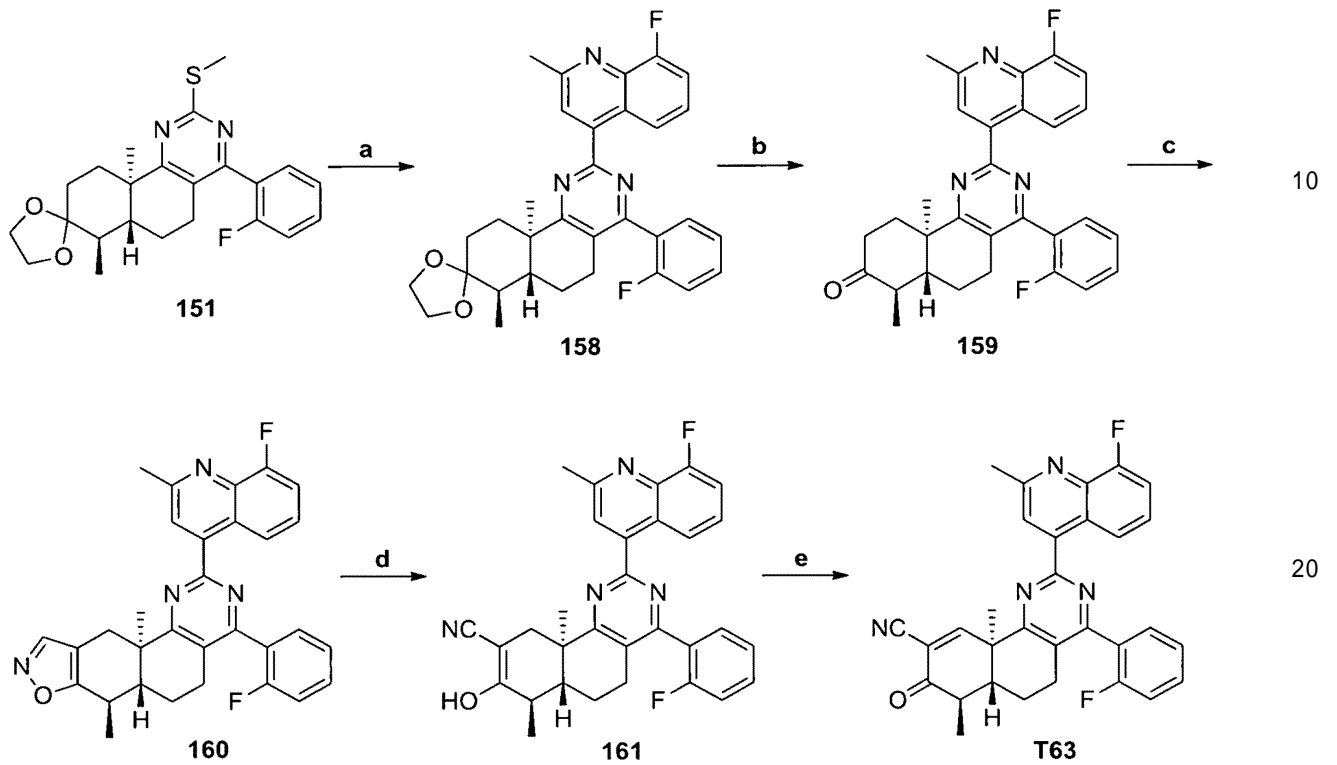
50

【 0 2 0 1 】

試薬および条件： a) ビス(ピナコラート)ジボロン, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-ジオキサ
ン, 125 。

【 0 2 0 2 】

スキーム32



【 0 2 0 3 】

試薬および条件： a) 157, チオフェン-2-カルボン酸銅(I), Pd(PPh₃)₄, THF, 100 ；
b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N H
Cl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ； d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) DDQ, ベンゼン, 85 。

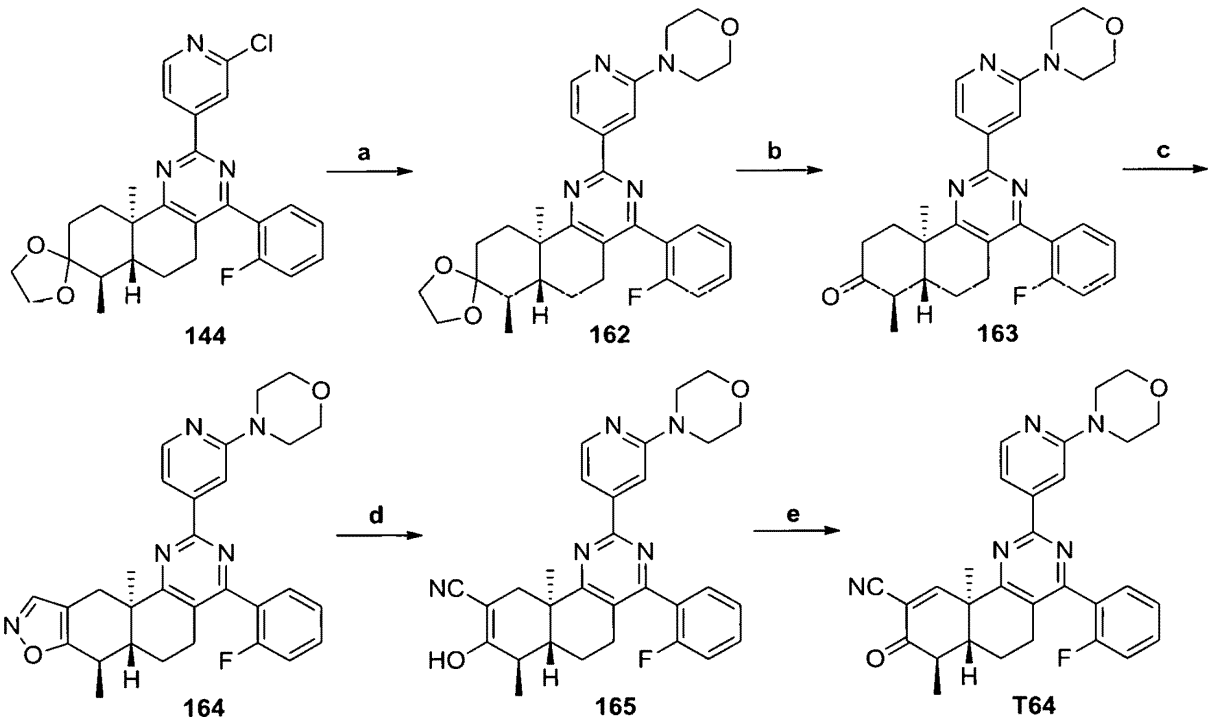
【 0 2 0 4 】

スキーム33

30

40

50



10

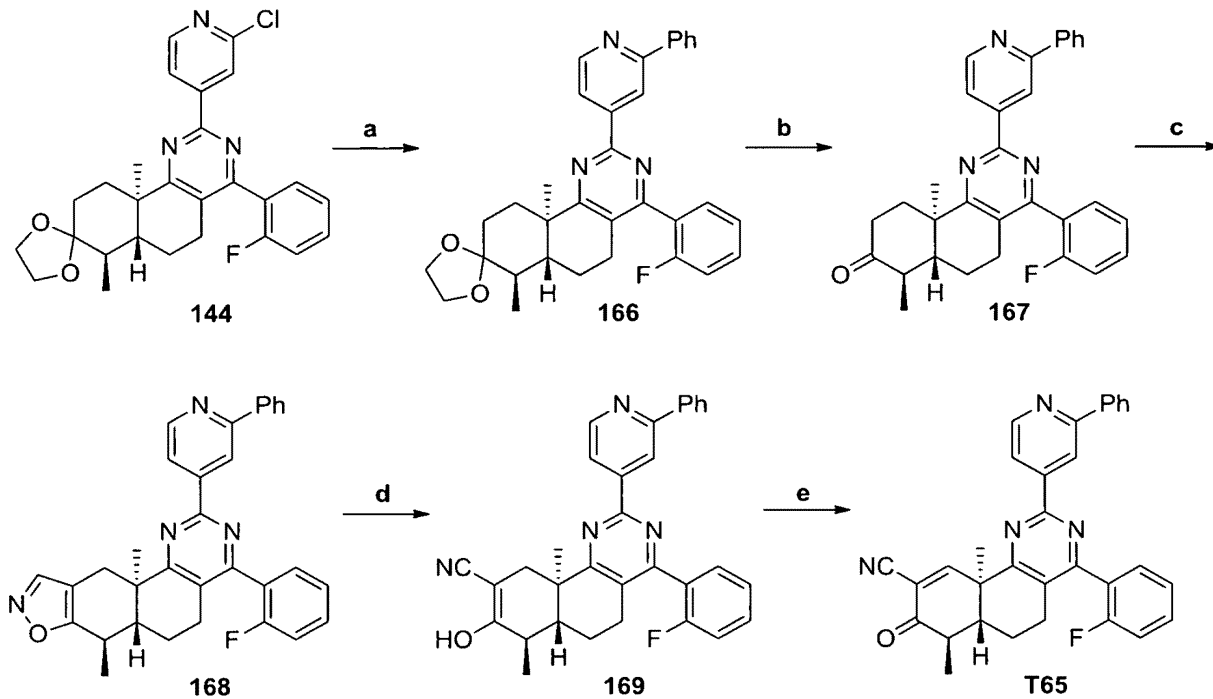
20

【 0 2 0 5 】

試薬および条件： a) モルホリン, t-BuONa, Xphos, Pd₂(dba)₃, トルエン, マイクロ波, 100 ; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) DDQ, ベンゼン, 還流。

【 0 2 0 6 】

スキーム34



30

40

【 0 2 0 7 】

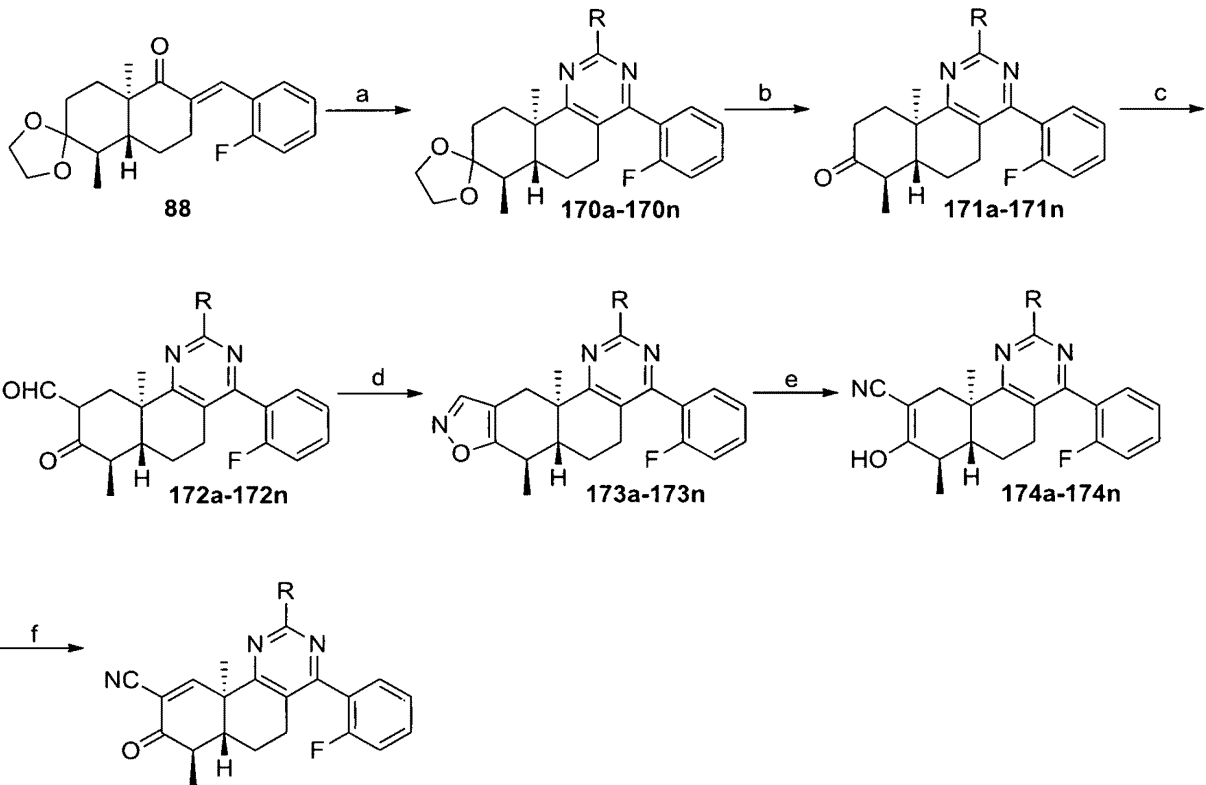
試薬および条件： a) PhB(OH)₂, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, トルエン, EtOH, H₂O, マイクロ波, 100 ; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) i) DBDMH,

50

DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

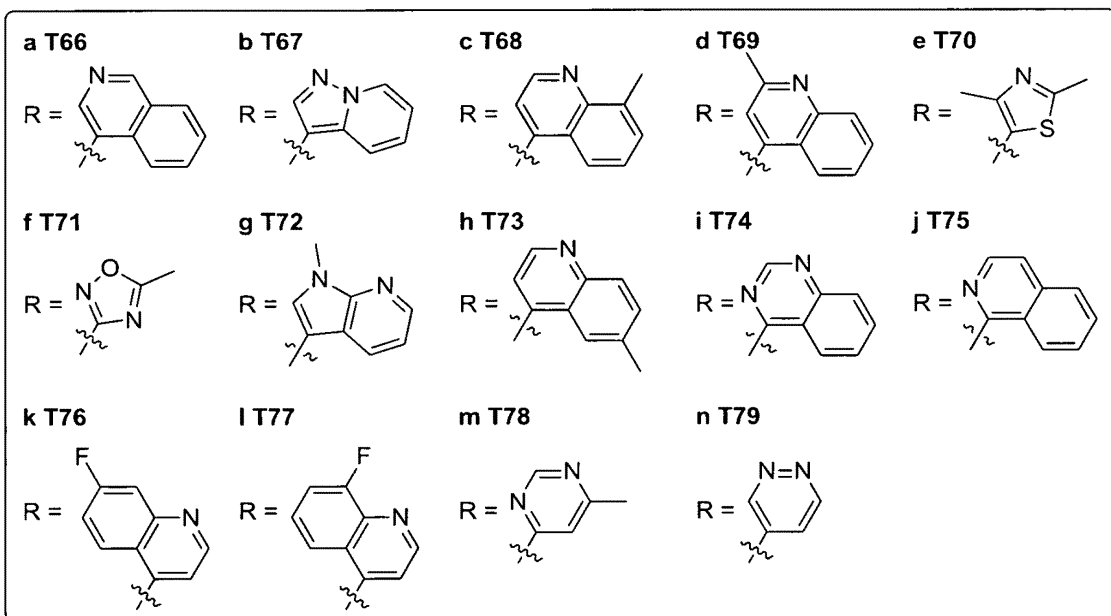
【 0 2 0 8 】

スキーム 35



10

20



30

40

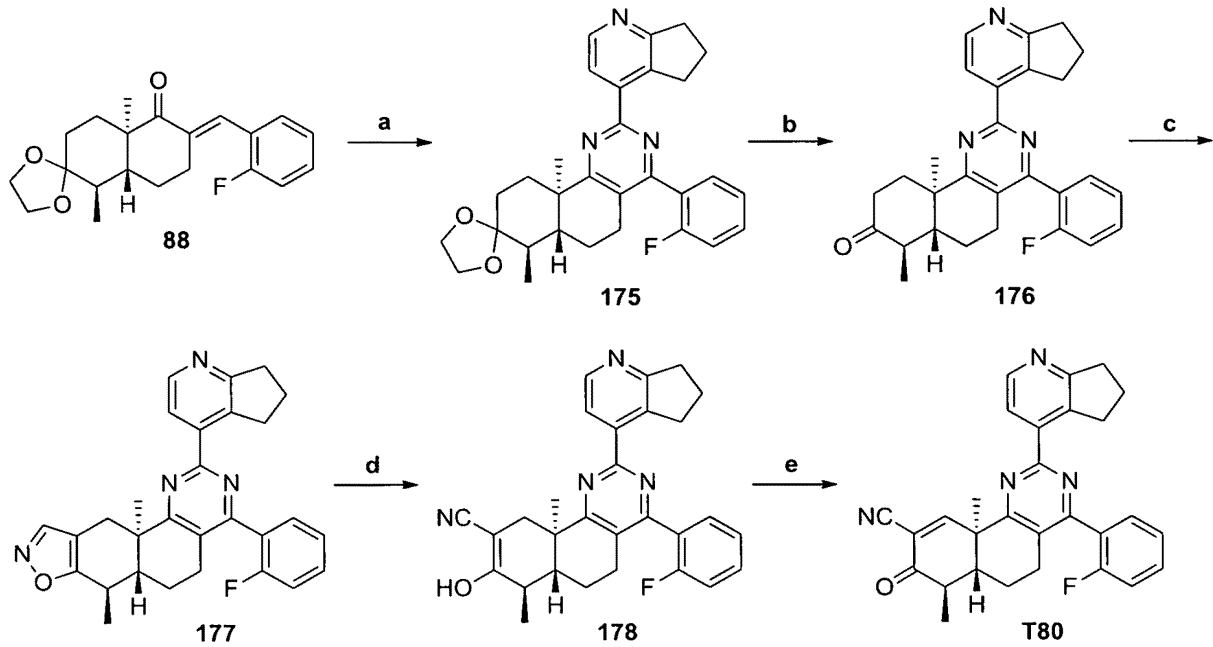
【 0 2 0 9 】

試薬および条件 : a) i) アミジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 加熱; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 1 0 】

スキーム 36

50



10

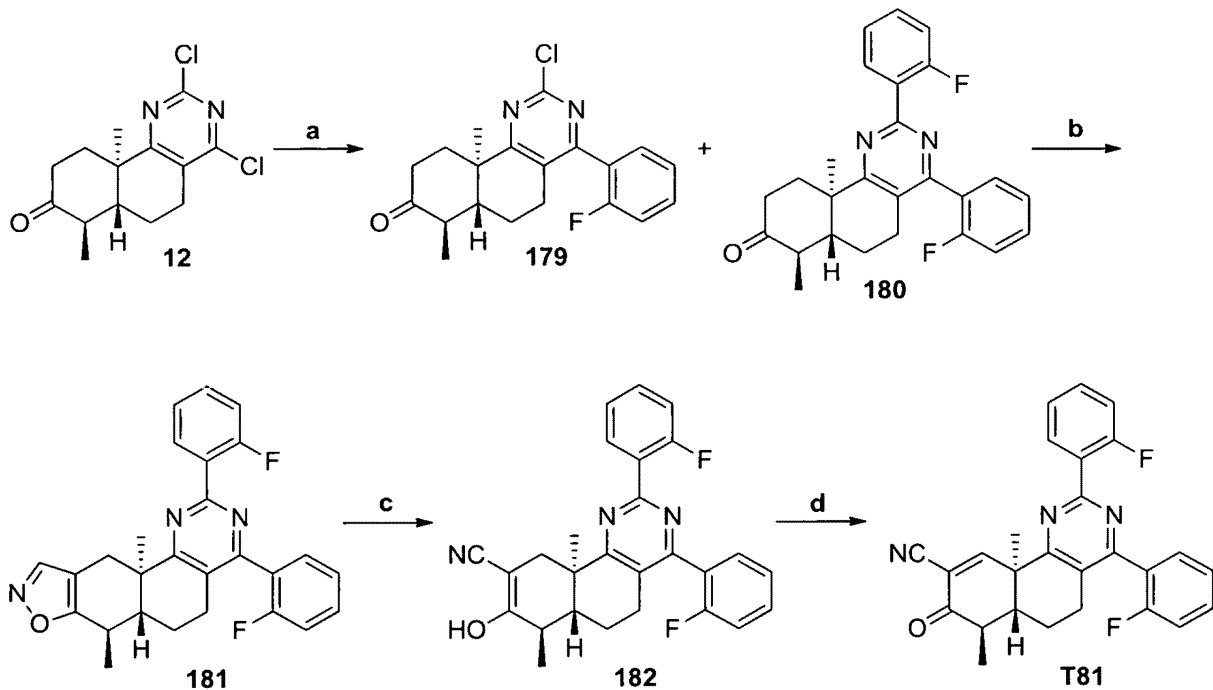
【 0 2 1 1 】

試薬および条件： a) i) 6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, マイクロ波, 120 ; ii) DDQ, CH_2Cl_2 , rt; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

20

【 0 2 1 2 】

スキーム37



30

40

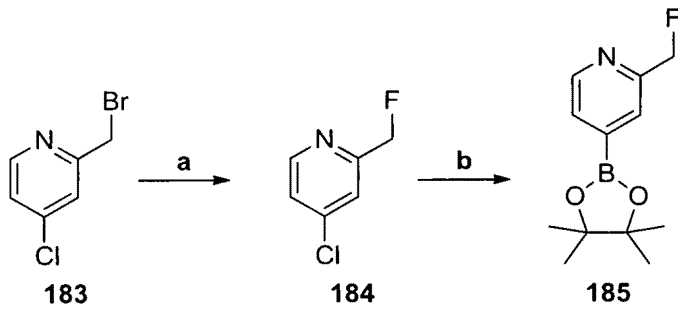
【 0 2 1 3 】

試薬および条件： a) 2-F-PhB(OH) $_2$, Na_2CO_3 , Pd(dppf)Cl $_2$, 1,4-ジオキサン, H_2O , 100 ; b) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, THF, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 1 4 】

スキーム38

50

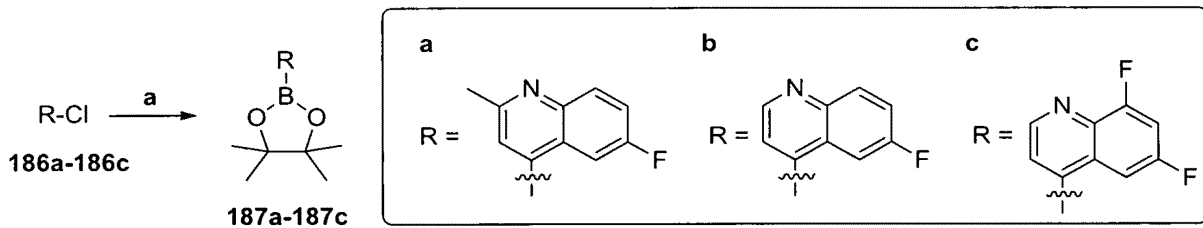


【 0 2 1 5 】

試薬および条件： a) TBAF · 3H₂O, MeCN, rt; b) ビス(ピナコラート)ジボロン, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-ジオキサン, 130 。

【 0 2 1 6 】

スキーム 39

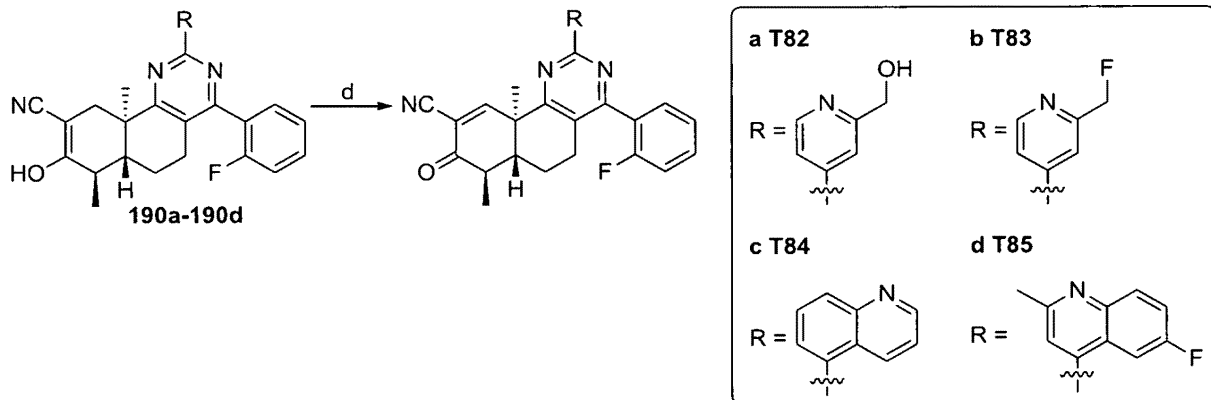
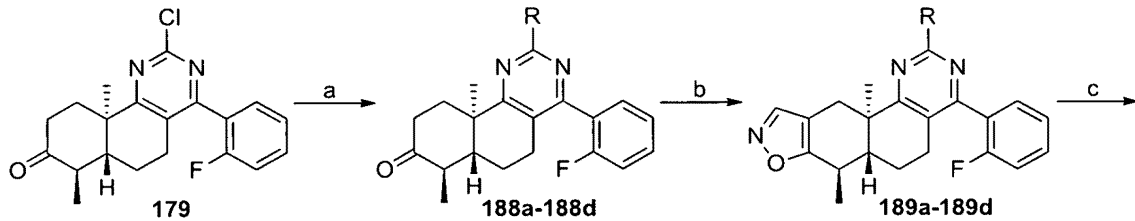


【 0 2 1 7 】

試薬および条件： a) ビス(ピナコラート)ジボロン, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-ジオキサン, 125 。

【 0 2 1 8 】

スキーム 40



【 0 2 1 9 】

試薬および条件： a) ボロン酸またはボロン酸エステル, Na₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-ジオキサン, H₂O, マイクロ波, 加熱; b) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ； c) NaOMe, MeOH, 55 ； d) DDQ, ベンゼン, 還流。

【 0 2 2 0 】

10

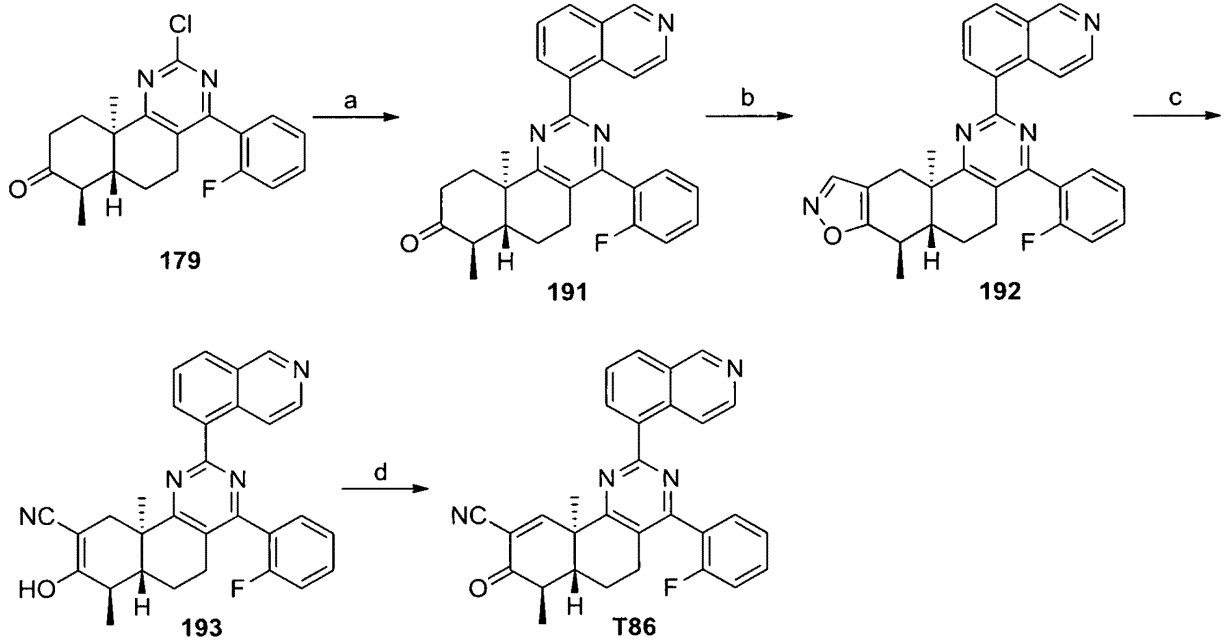
20

30

40

50

スキーム 41



10

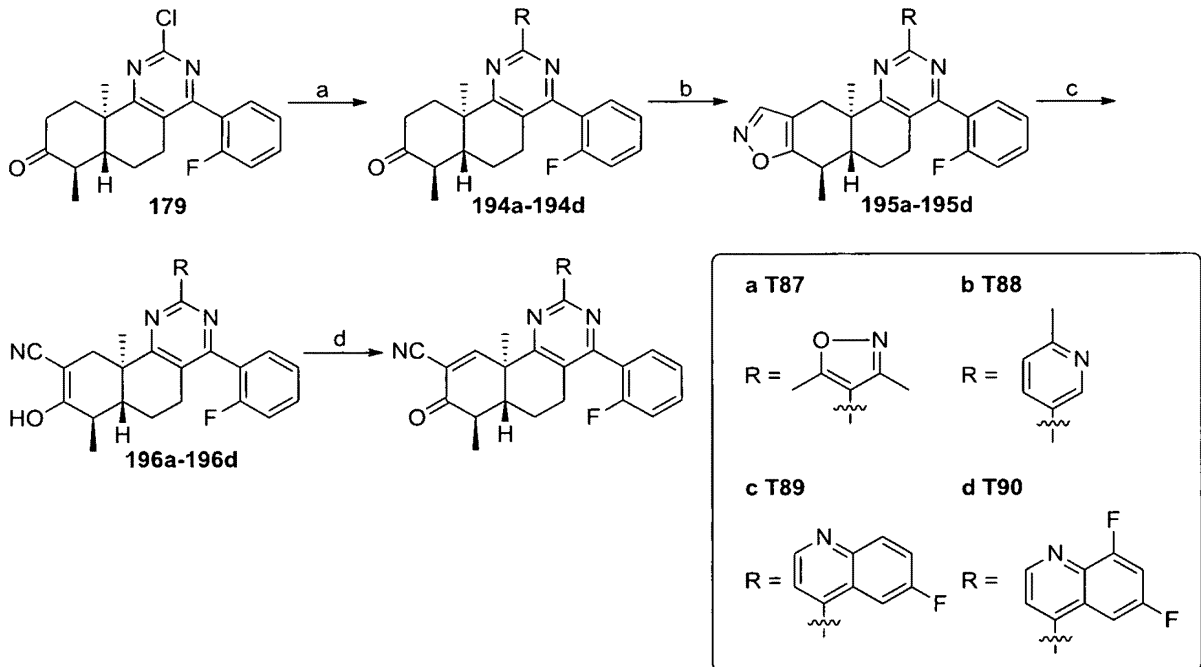
【 0 2 2 1 】

試薬および条件： a) イソキノリン-5-ポロン酸, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-ジオキサン, H_2O , マイクロ波, 110 ; b) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , THF , 0 ~ rt; ii) 6 N HCl , $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , 55 ; c) K_2CO_3 , MeOH , rt; d) DDQ , ベンゼン, 85 。

20

【 0 2 2 2 】

スキーム 42



30

40

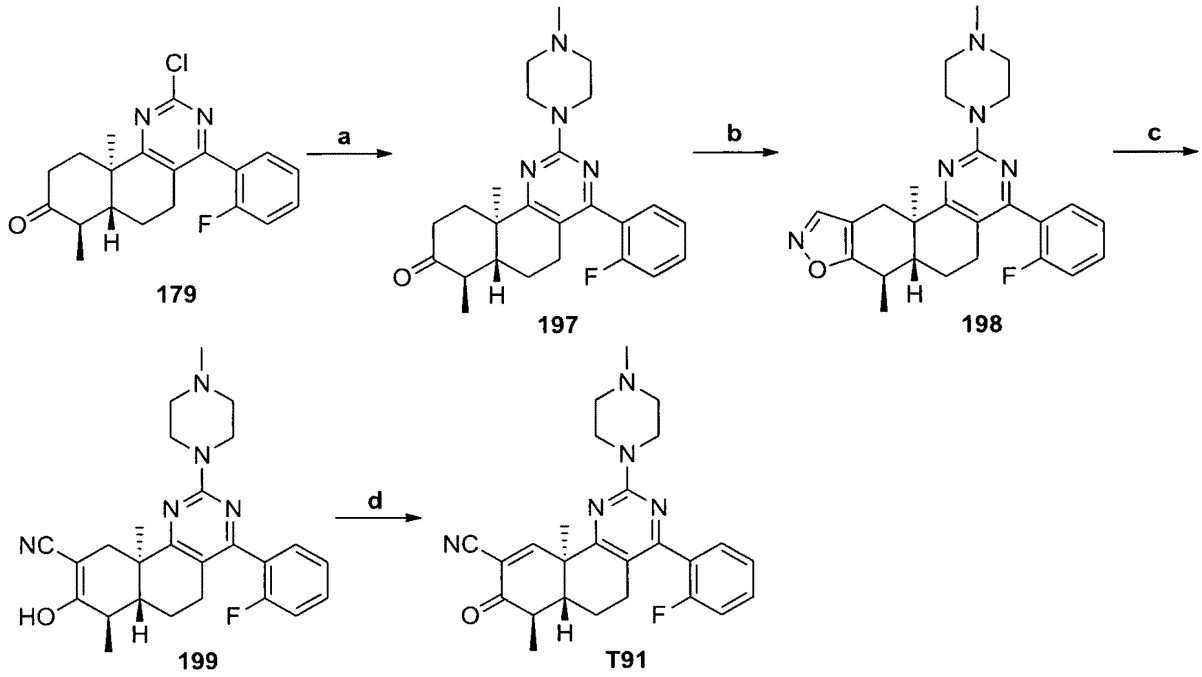
【 0 2 2 3 】

試薬および条件： a) ポロン酸またはポロン酸エステル, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-ジオキサン, H_2O , マイクロ波, 110 ; b) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 0 ~ rt; ii) 6 N HCl , $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , 55 ; c) NaOMe , MeOH , 55 ; d) i) DBDMH , DMF , 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 2 4 】

50

スキーム 43



10

20

【 0 2 2 5 】

試薬および条件： a) 1-メチルピペラジン， NMP， 100 ； b) i) HCO_2Et ， NaOMe ， MeOH ， THF ， $0 \sim \text{rt}$ ； ii) 6 N HCl ， $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ， EtOH ， 55 ； c) K_2CO_3 ， MeOH ， rt ； d) DDQ ， ベンゼン ， 85 。

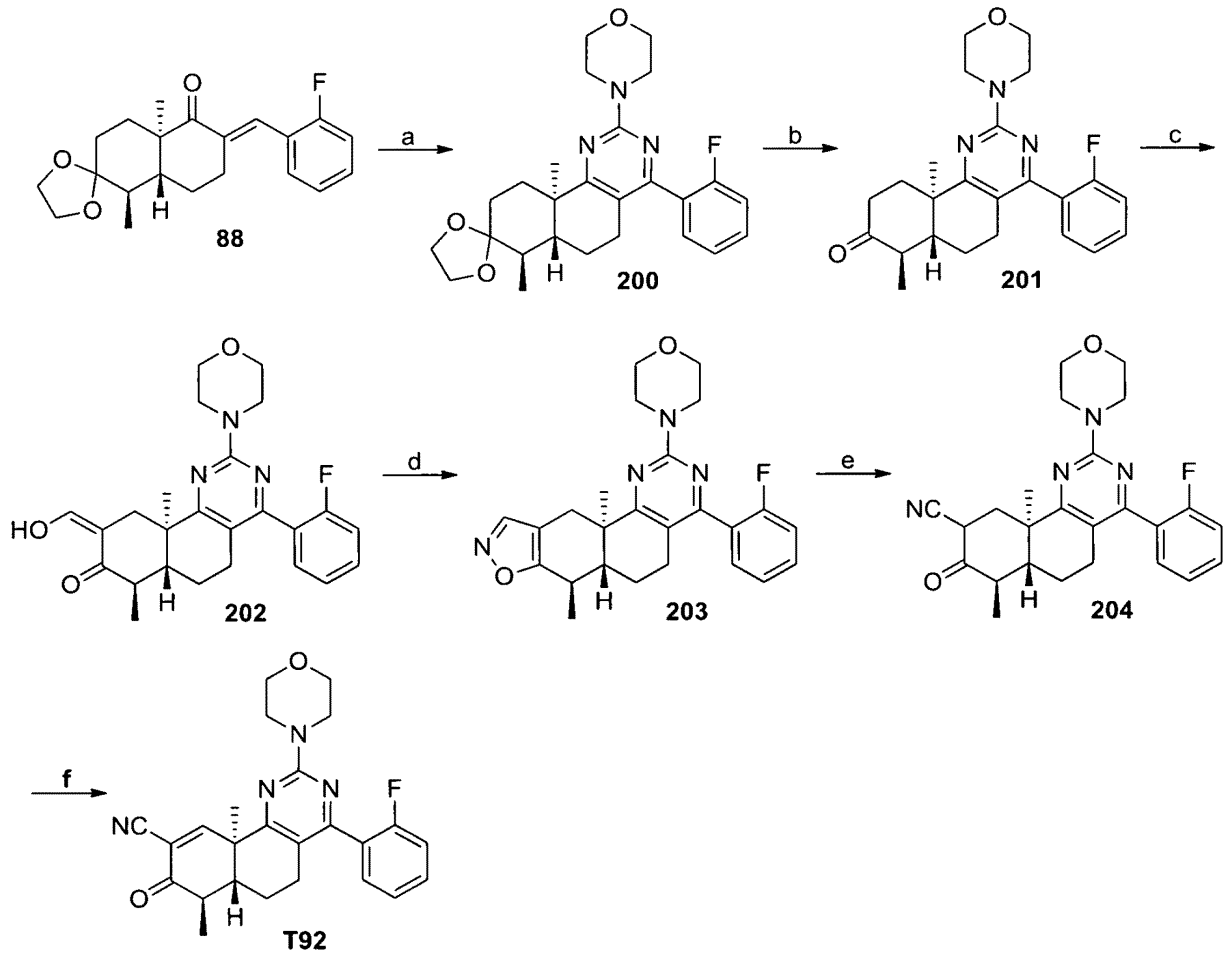
【 0 2 2 6 】

スキーム 44

30

40

50

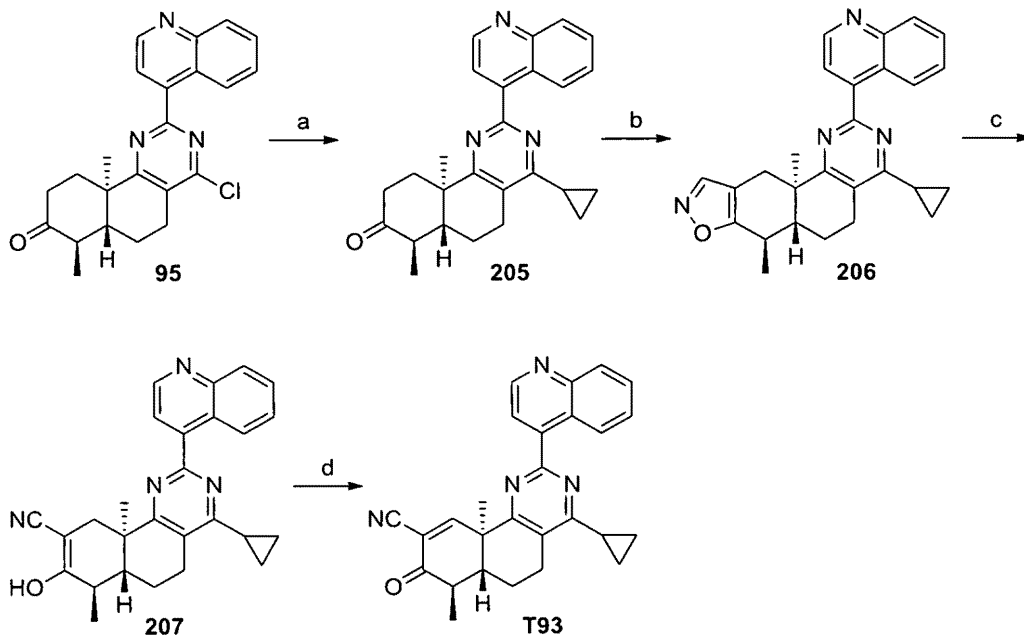


【 0 2 2 7 】

試薬および条件： a) i) N-アミジノモルホリン臭化水素酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, DMF, 60 °C。

【 0 2 2 8 】

スキーム45



10

20

30

40

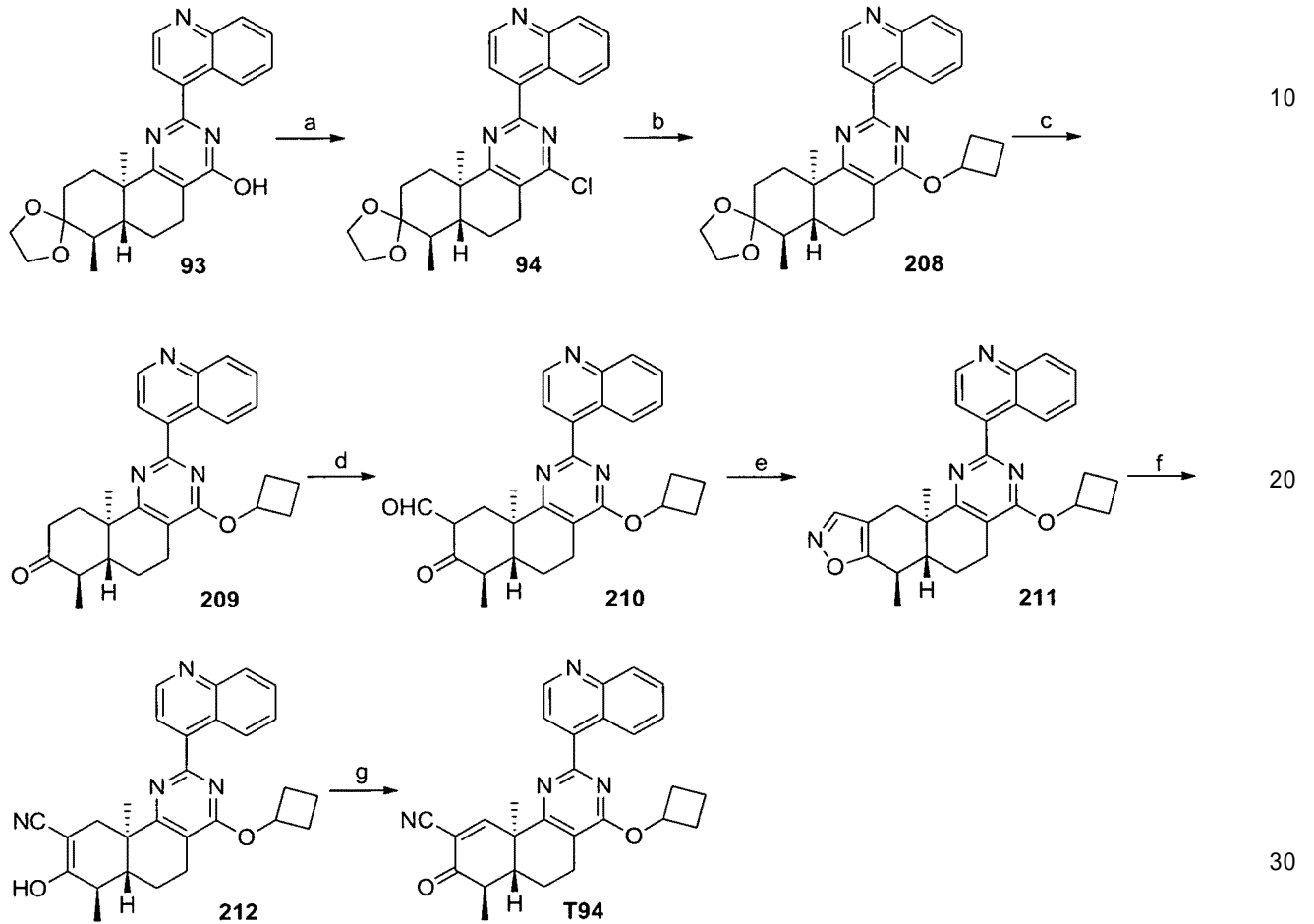
50

【 0 2 2 9 】

試薬および条件： a) シクロプロピルポロン酸, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$, トリシクロヘキシルホスフィン, トルエン, H_2O , マイクロ波, 130 ; b) i) HCO_2Et , $NaOMe$, $MeOH$, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl , $NH_2OH \cdot HCl$, $EtOH$, 55 ; c) $NaOMe$, $MeOH$, 55 ; d) i) $DBDMH$, DMF , 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 3 0 】

スキーム46



【 0 2 3 1 】

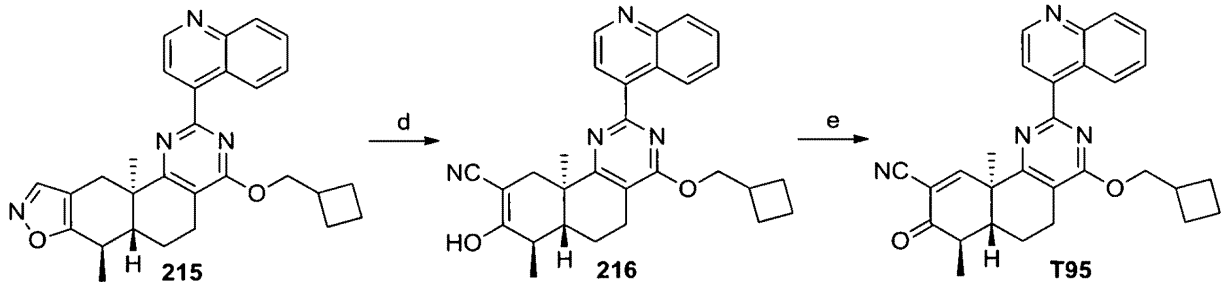
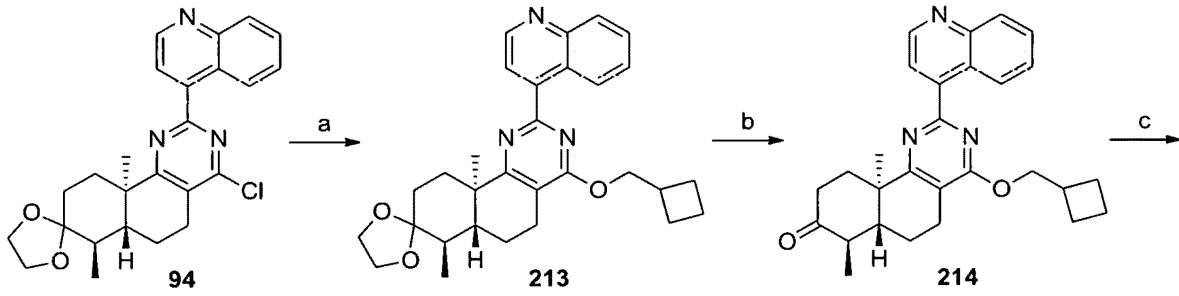
試薬および条件： a) i) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; ii) エチレングリコール, $TsOH \cdot H_2O$, ベンゼン, 還流, $-H_2O$; b) シクロブタノール, NaH , THF , 60 ; c) aq. 3 N HCl , THF , rt; d) HCO_2Et , $NaOMe$, $MeOH$, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, $AcOH$, $EtOH$, 50 ; f) K_2CO_3 , $MeOH$, rt; g) i) $DBDMH$, DMF , 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 3 2 】

スキーム47

40

50

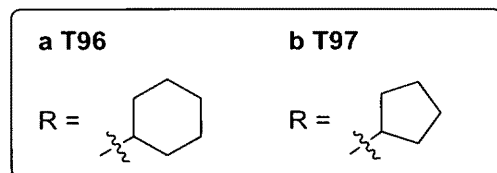
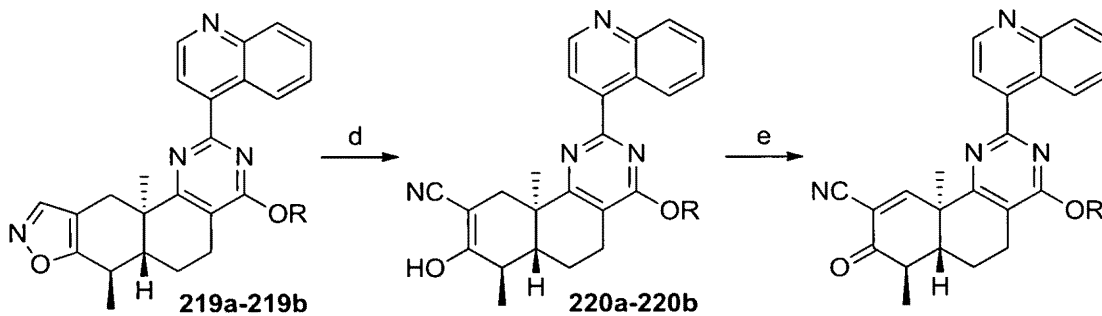
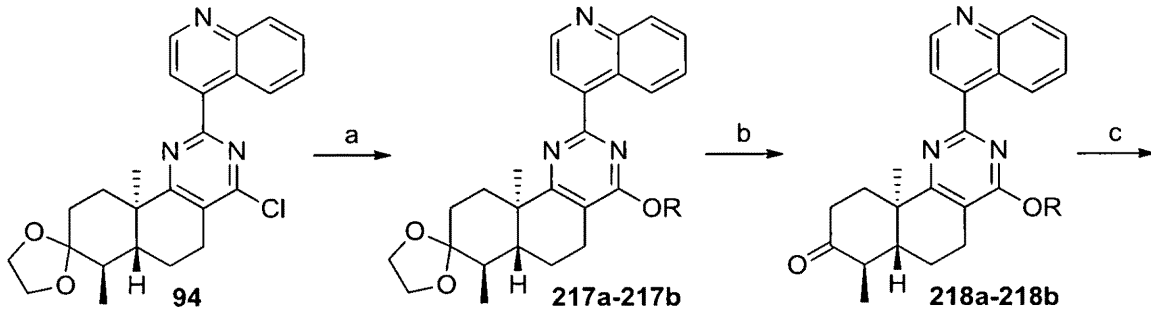


【 0 2 3 3 】

試薬および条件： a) シクロブタンメタノール, NaH, THF, rt ~ 50 ; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 3 4 】

スキーム 48



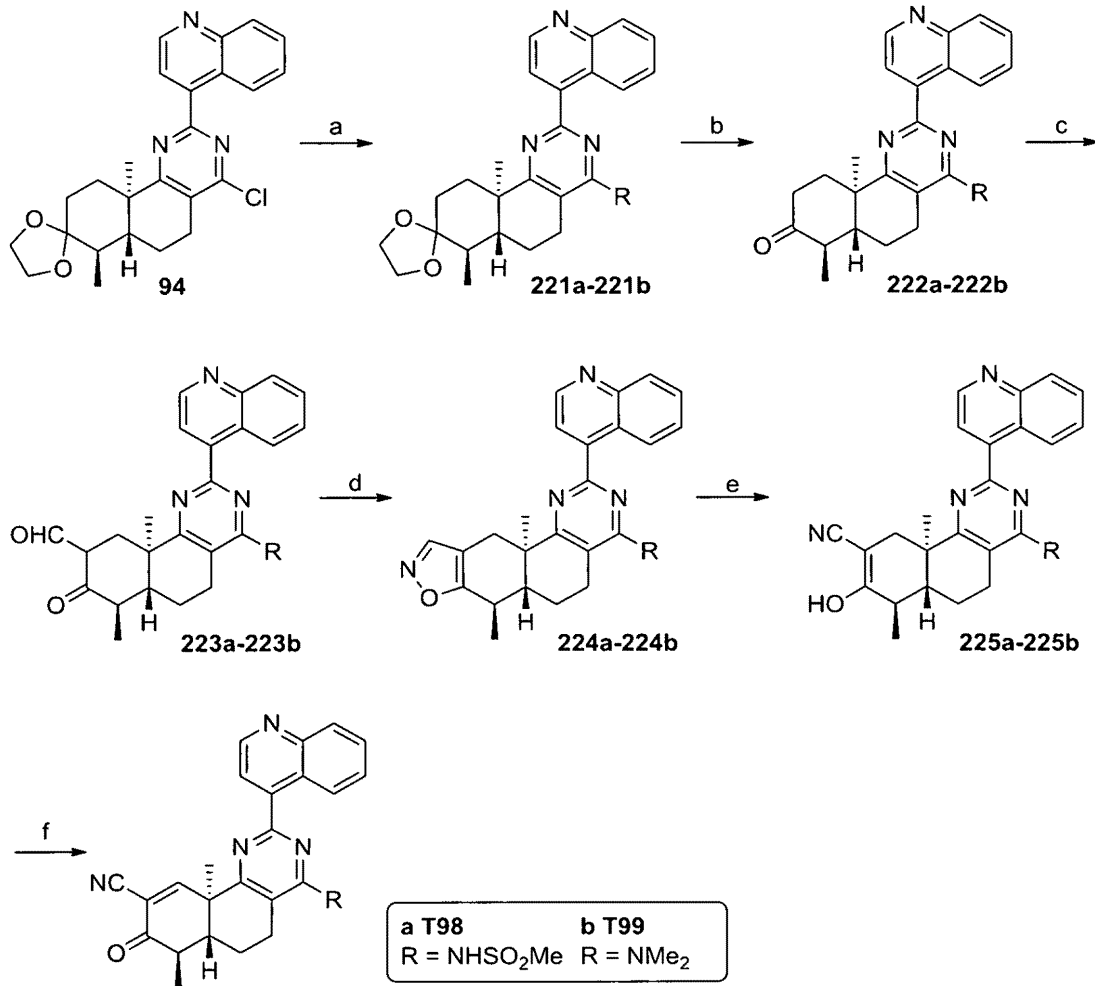
【 0 2 3 5 】

試薬および条件： a) ROH, NaH, THF, rt ~ 50 ; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt;

c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, THF, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 55 ; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 3 6 】

スキーム 49



【 0 2 3 7 】

試薬および条件 : a) MeSO_2NH_2 , NaH, DMF, 80 ; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, AcOH, 50 ; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 3 8 】

スキーム 50

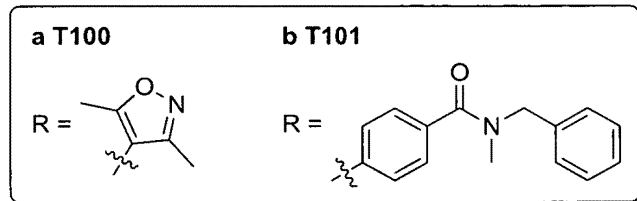
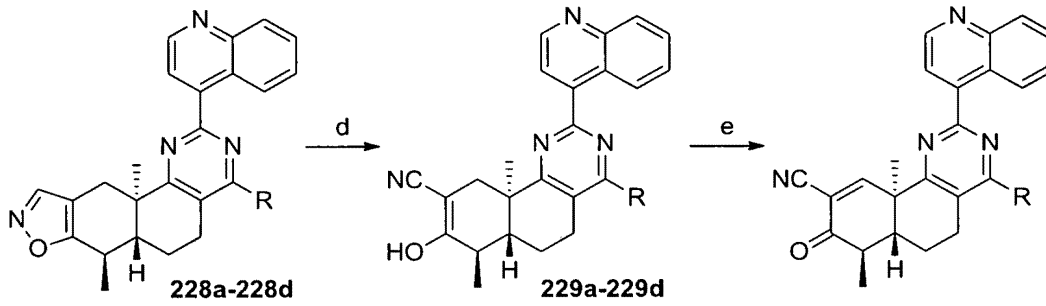
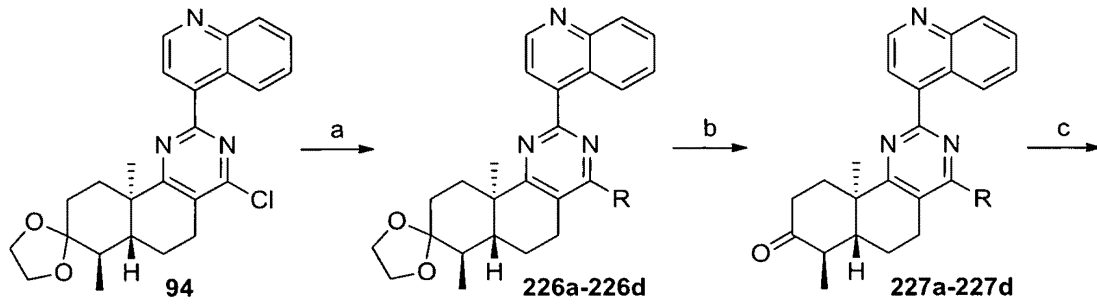
10

20

30

40

50



【 0 2 3 9 】

試薬および条件： a) ボロン酸またはボロン酸エステル, Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, 1,4-ジオキサン, H₂O, 110 °C, マイクロ波; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq. 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, 55 °C。

【 0 2 4 0 】

スキーム 51

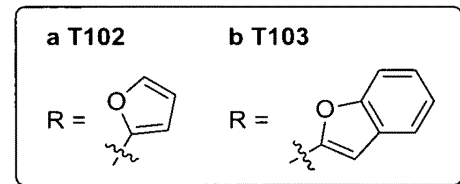
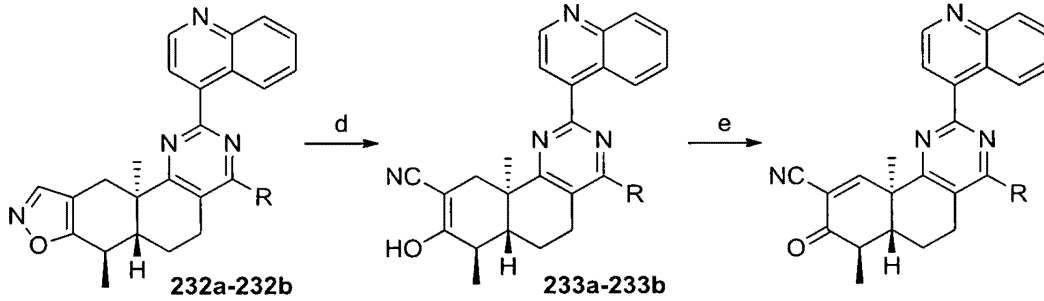
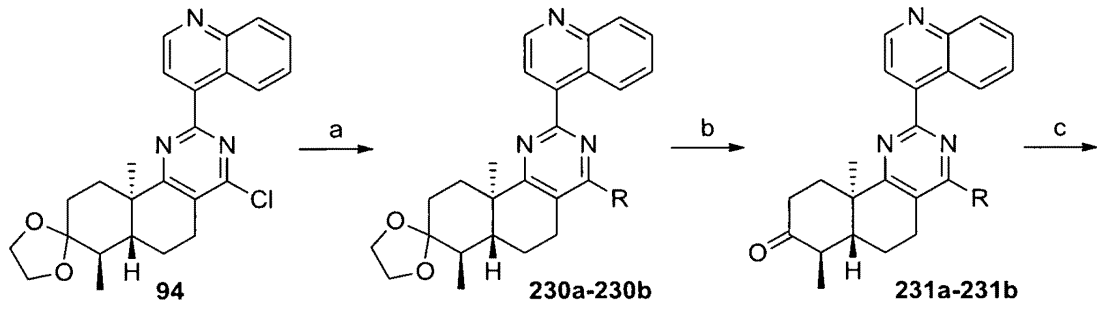
10

20

30

40

50

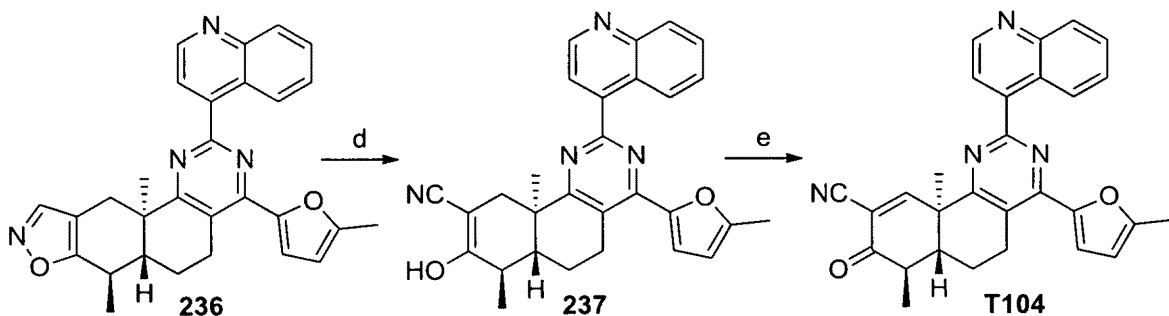
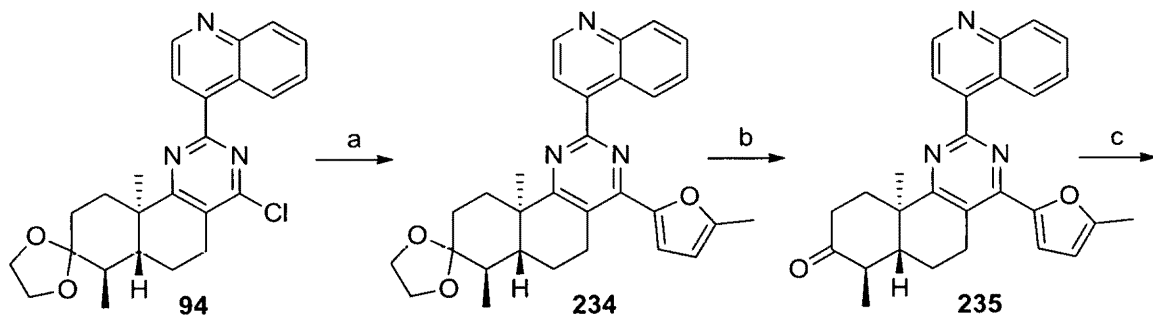


【 0 2 4 1 】

試薬および条件 : a) ボロン酸, Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, 1,4-ジオキサン, H₂O, 110 , マイクロ波; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq. 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) DDQ, ベンゼン, 還流。

【 0 2 4 2 】

スキーム52



10

20

30

40

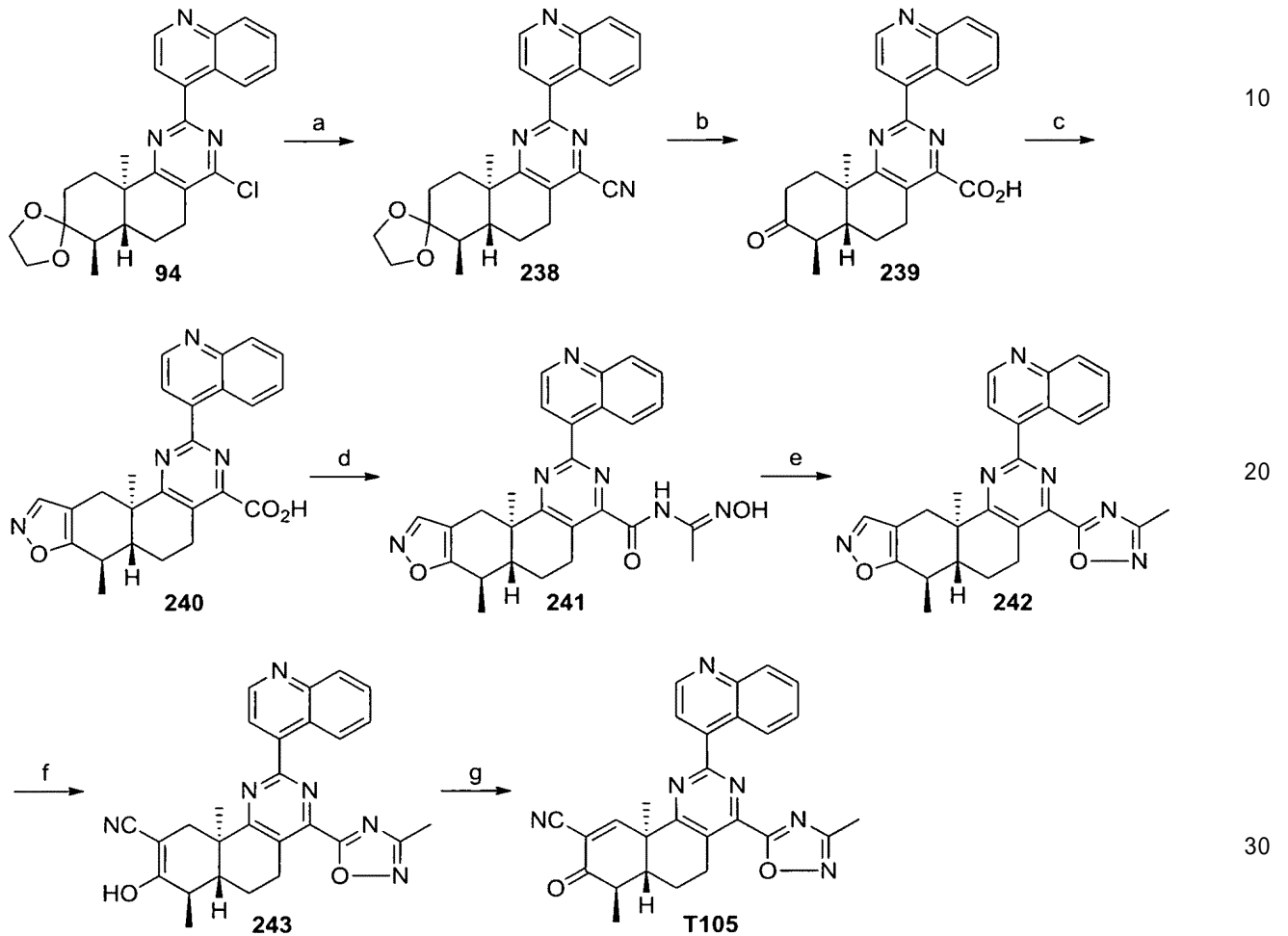
50

【 0 2 4 3 】

試薬および条件： a) 5-メチル-2-フランボン酸ピナコールエステル, Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, 110 °C, マイクロ波; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq. 6 N HCl, NH₂OH・HCl, EtOH, 55 °C; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, 55 °C。

【 0 2 4 4 】

スキーム53



【 0 2 4 5 】

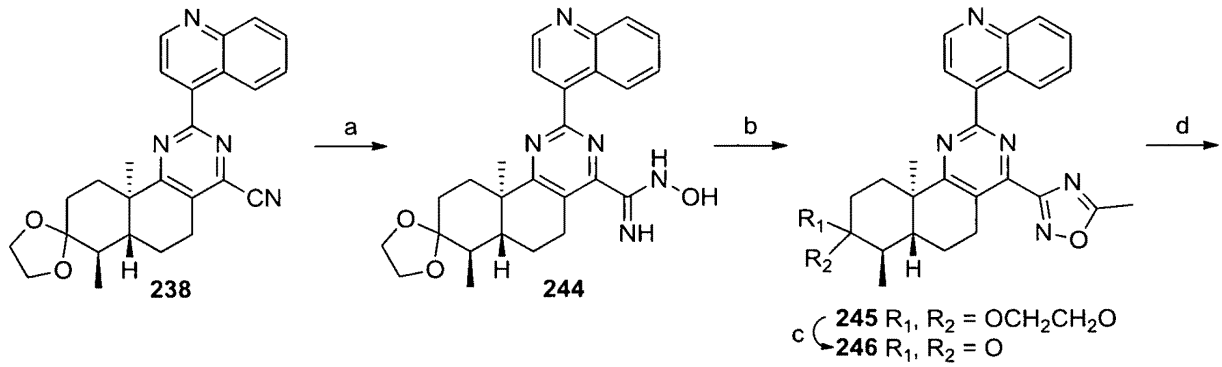
試薬および条件： a) Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, DMA, 120 °C; b) aq. H₂SO₄, 100 °C; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 °C ~ rt; ii) 6 N HCl, NH₂OH・HCl, EtOH, 55 °C; d) i) (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C ~ rt; ii) アセトアミドオキシム, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C ~ rt; e) トルエン, 還流, -H₂O; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) DDQ, ベンゼン, 85 °C。

【 0 2 4 6 】

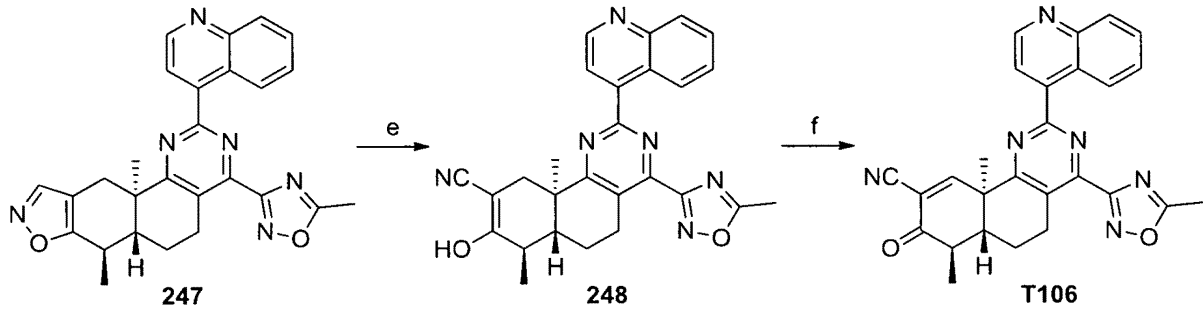
スキーム54

40

50



10



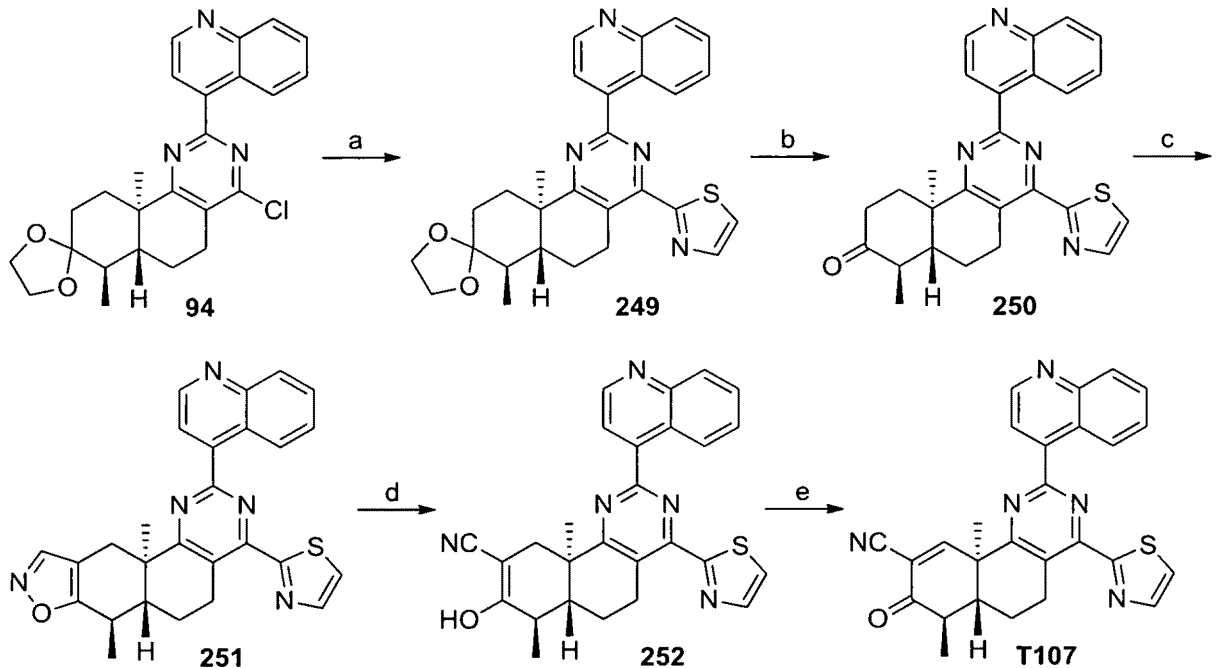
20

【 0 2 4 7 】

試薬および条件： a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaHCO_3 , EtOH, 還流 ~ rt; b) Ac_2O , AcOH, rt ~ 100 ; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, THF, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 55 ; e) K_2CO_3 , MeOH; f) DDQ, ベンゼン, 85 。

【 0 2 4 8 】

スキーム55



30

40

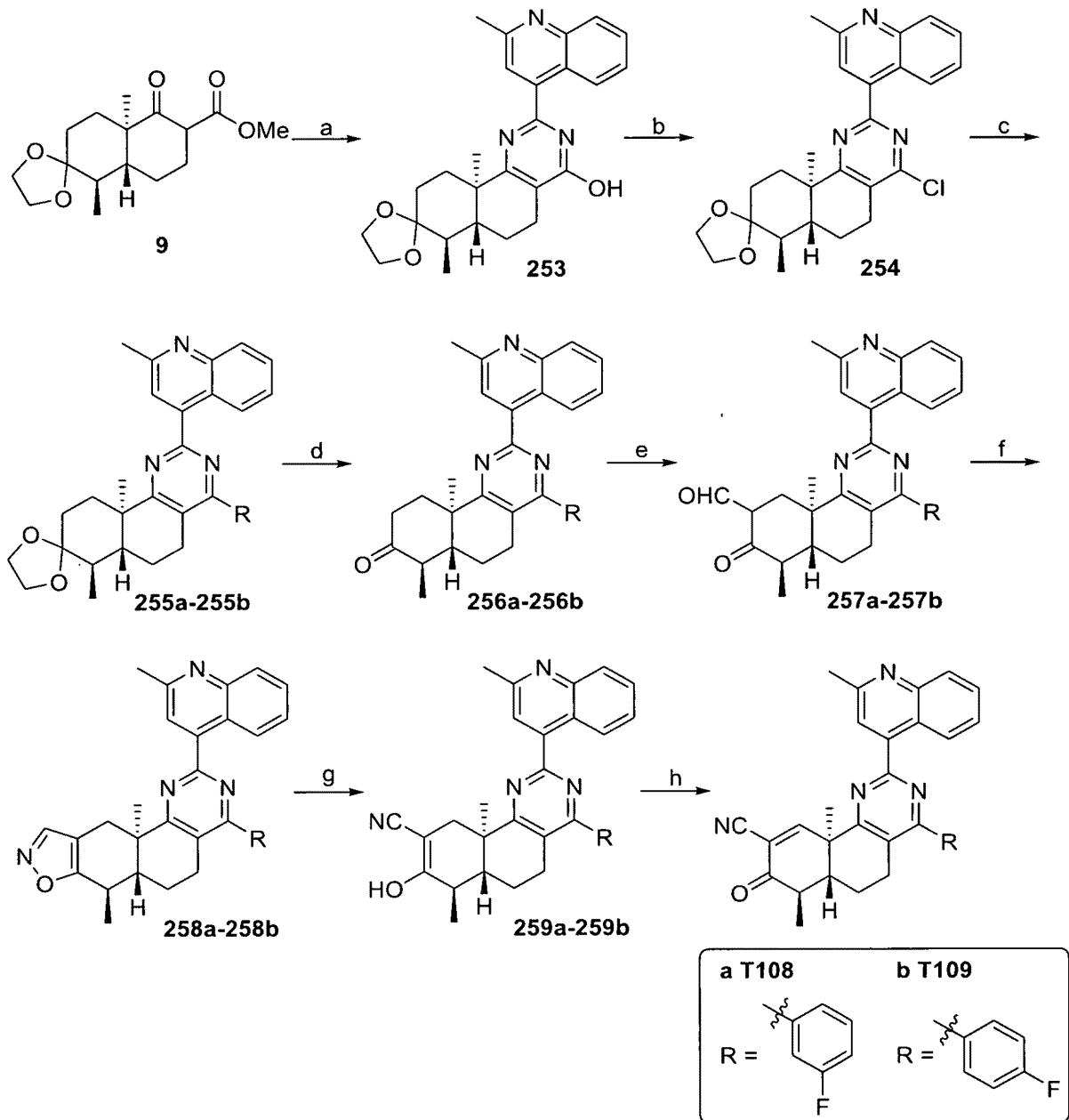
【 0 2 4 9 】

試薬および条件： a) 2-(トリ-n-ブチルスタンニル)チアゾール, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-ジオキサン, 還流; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) aq. 6 N HCl, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 55 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) DDQ, ベンゼン, 還流。

50

【 0 2 5 0 】

スキーム 56



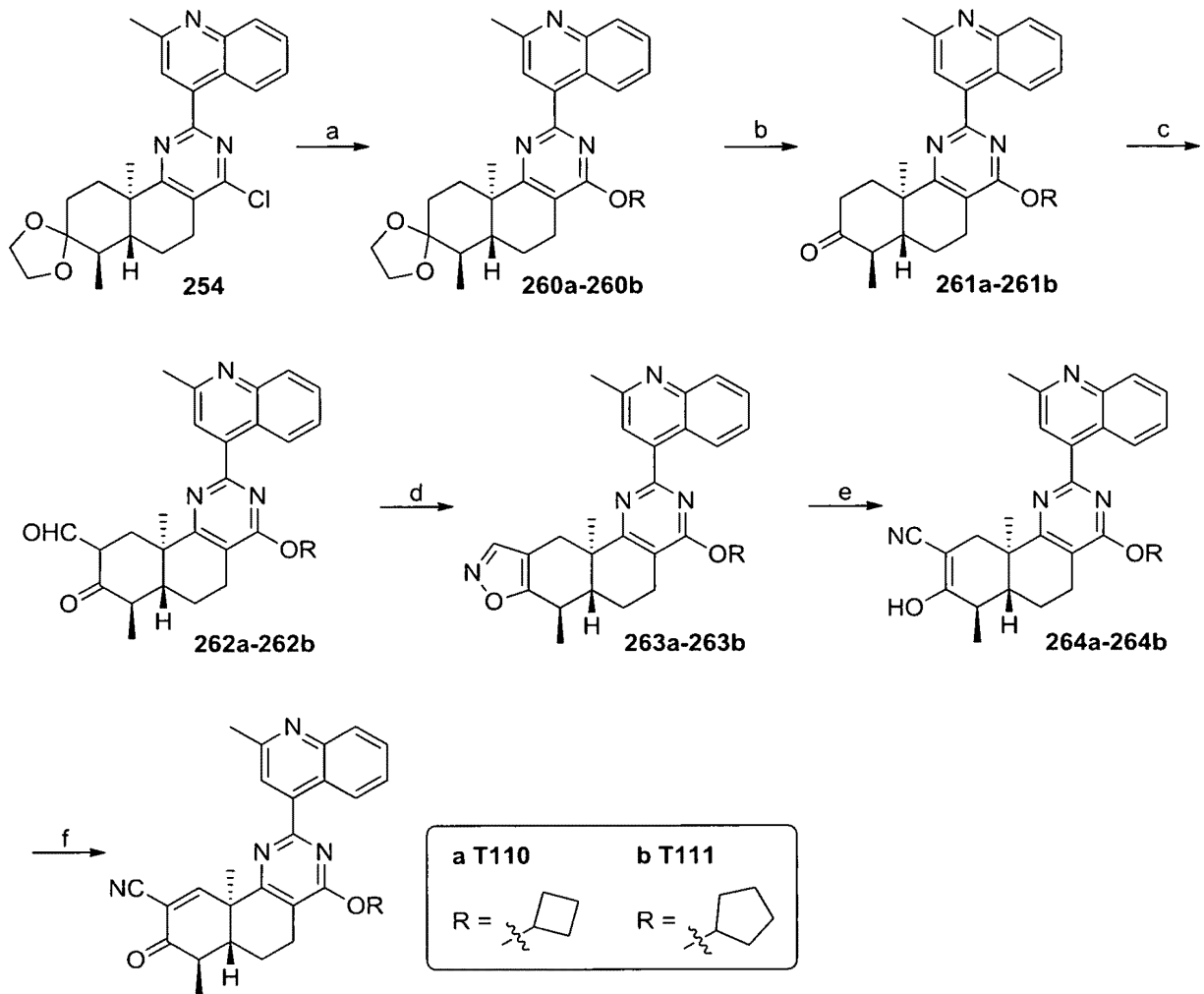
【 0 2 5 1 】

試薬および条件： a) 2-メチル-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 40 ; b) i) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; ii) エチレングリコール, $TsOH \cdot H_2O$, ベンゼン, 還流, $-H_2O$; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-ジオキサン, 90 ; d) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 -rt; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

40

【 0 2 5 2 】

スキーム 57



10

20

【 0 2 5 3 】

試薬および条件 : a) ROH, NaH, THF, 60 ; b) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 加熱; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; または Br₂, CH₂Cl₂, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

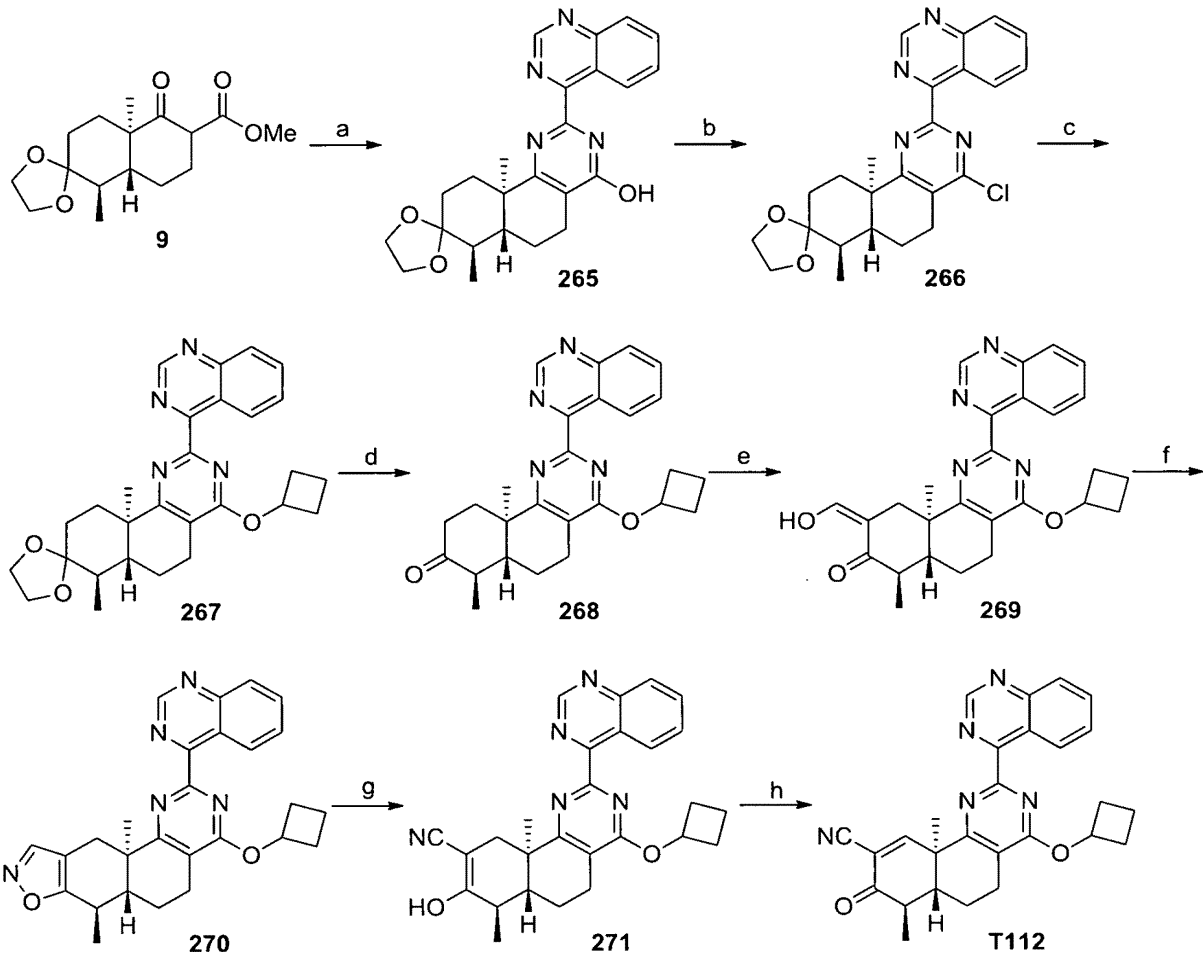
30

【 0 2 5 4 】

スキーム 58

40

50



【 0 2 5 5 】

試薬および条件： a) キナゾリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 40 ;
 b) i) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; ii) エチレングリコール, $TsOH \cdot H_2O$, ベンゼン, 還流, $-H_2O$; c) シクロブタノール, NaH, THF, 60 ; d) aq. 3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 ; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 5 6 】

スキーム59

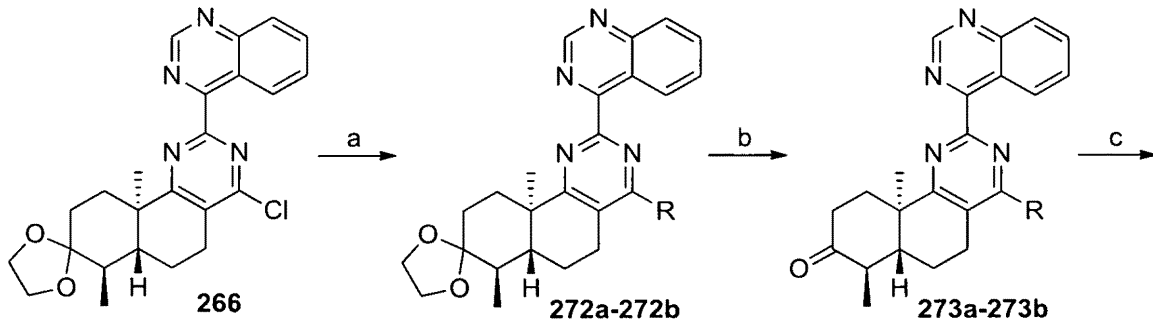
10

20

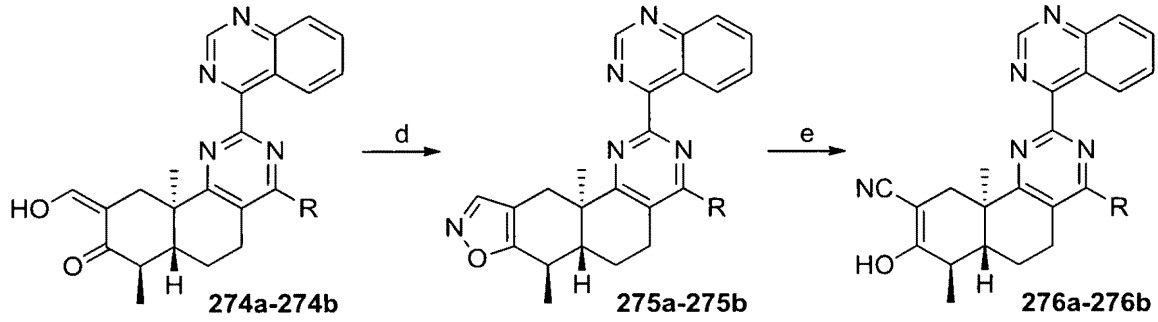
30

40

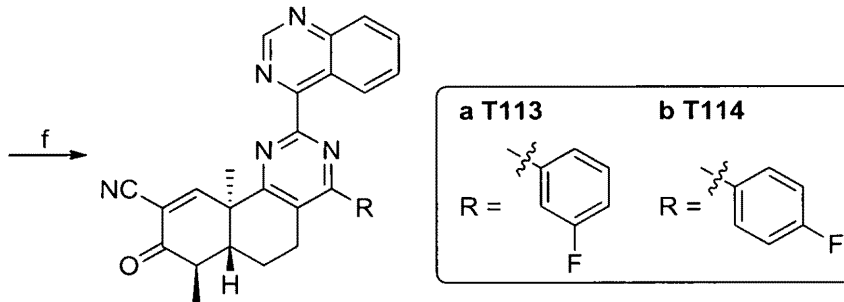
50



10



20



30

【 0 2 5 7 】

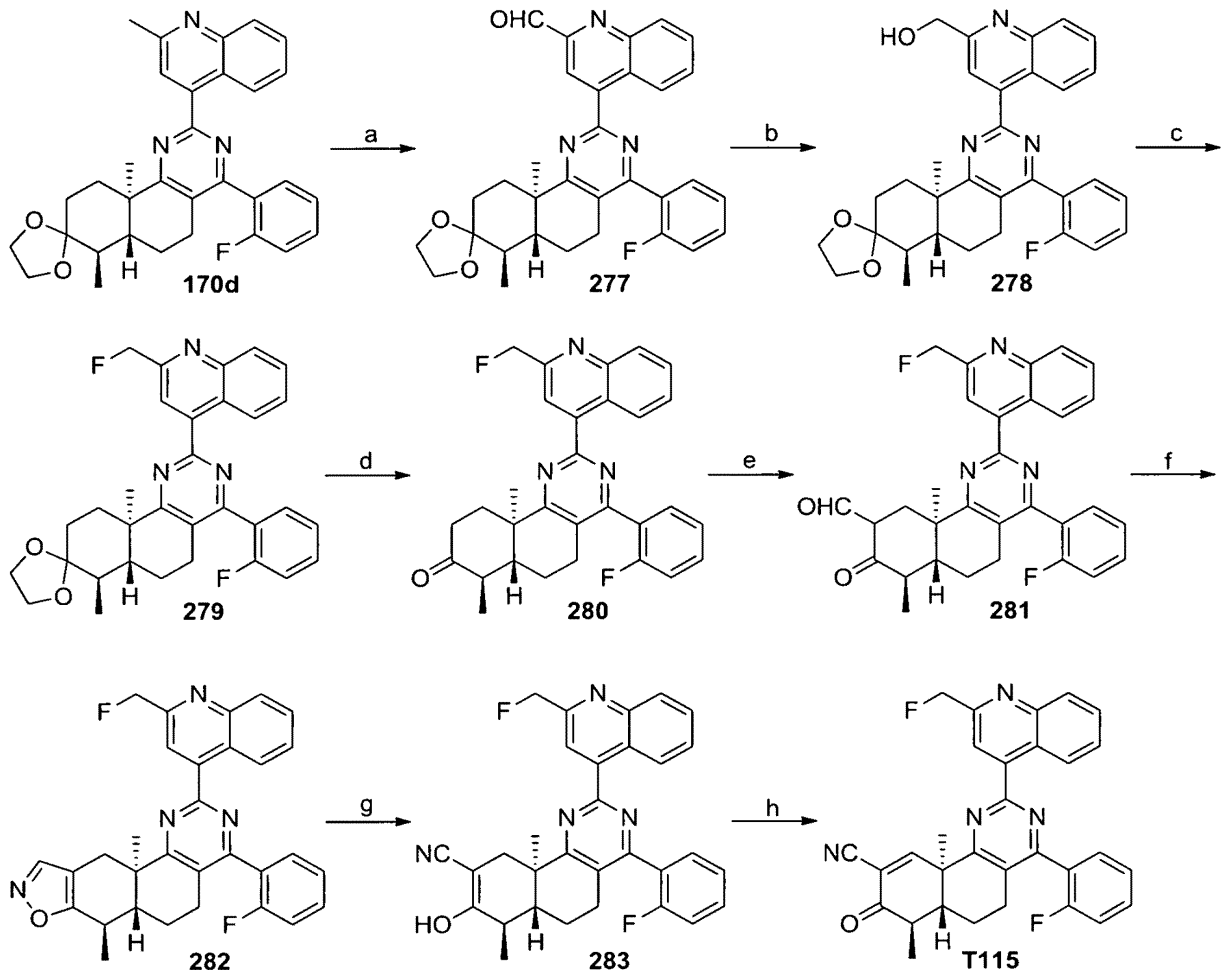
試薬および条件： a) RB(OH)_2 , K_2CO_3 , $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$, 1,4-ジオキサン, 90 ; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, AcOH, EtOH, 50 ; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 5 8 】

スキーム60

40

50



【 0 2 5 9 】

試薬および条件： a) SeO₂, 1,4-ジオキサン, 100 ; b) NaBH₄, EtOH, rt; c) DAST, CH₂Cl₂, 0 ; d) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH₂O H · HCl, HOAc, EtOH, 60 -rt; g) K₂CO₃, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, DMF, 60 。

【 0 2 6 0 】

スキーム61

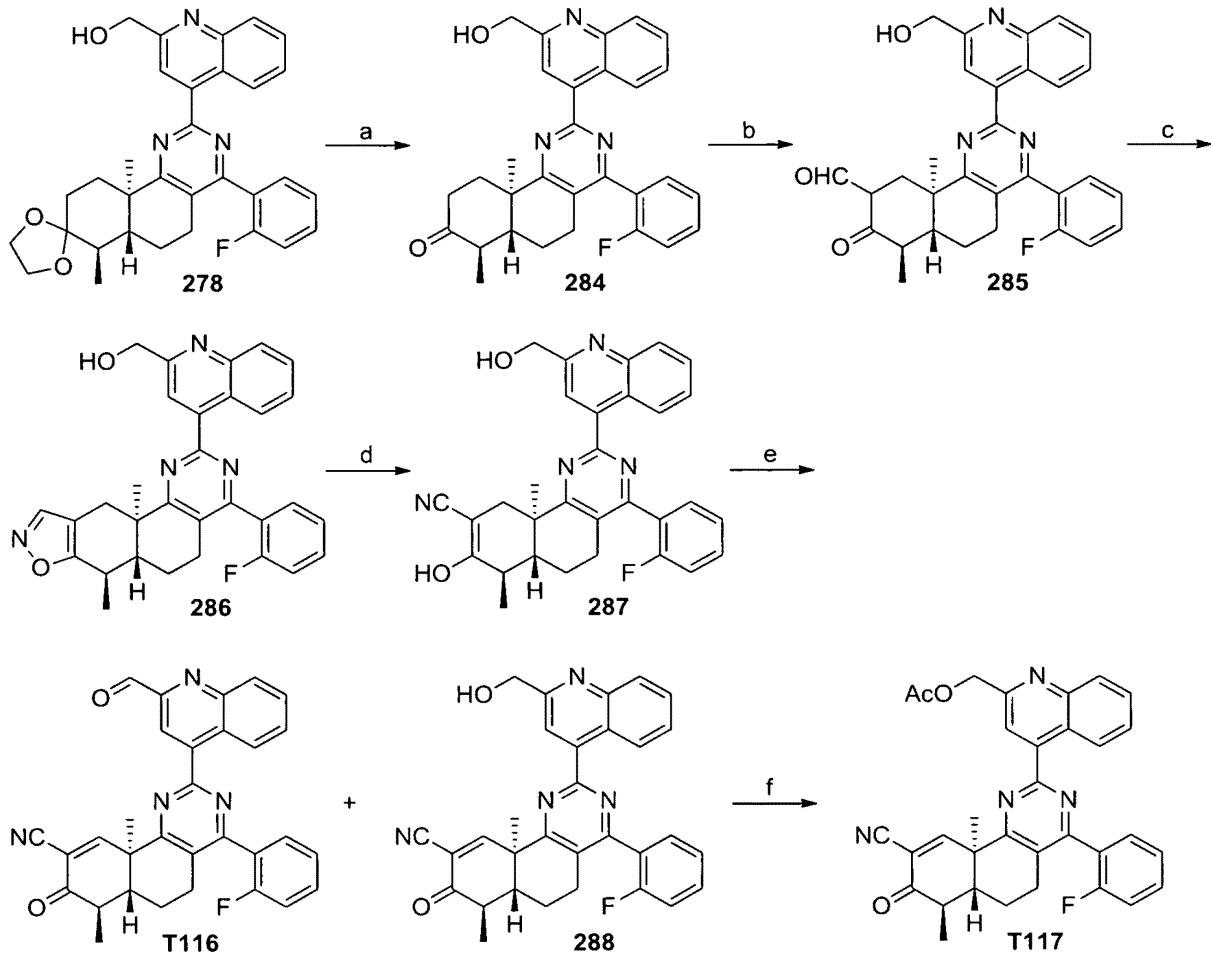
10

20

30

40

50



10

20

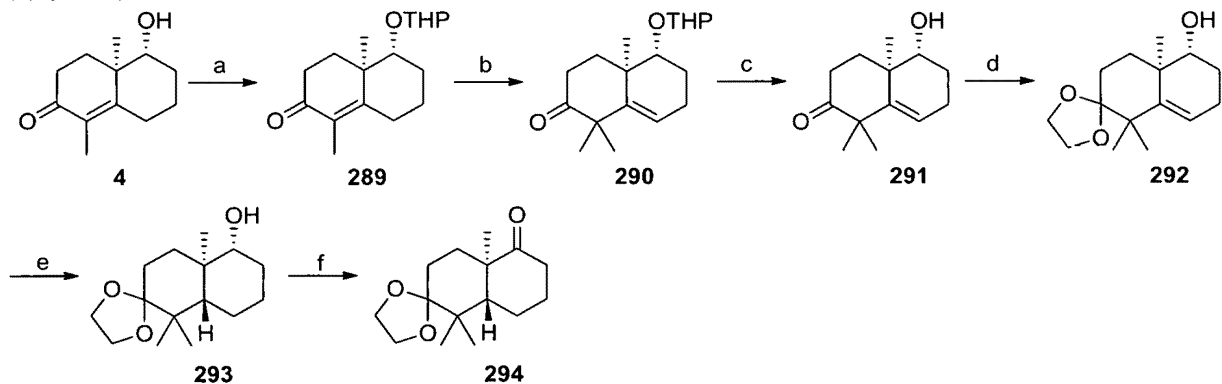
【 0 2 6 1 】

試薬および条件 : a) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; c) N H₂OH · HCl, HOAc, EtOH, 60 ~ rt; d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) DDQ, ベンゼン, 80 ; f) NaOAc, Ac₂O, rt.

30

【 0 2 6 2 】

スキーム62



40

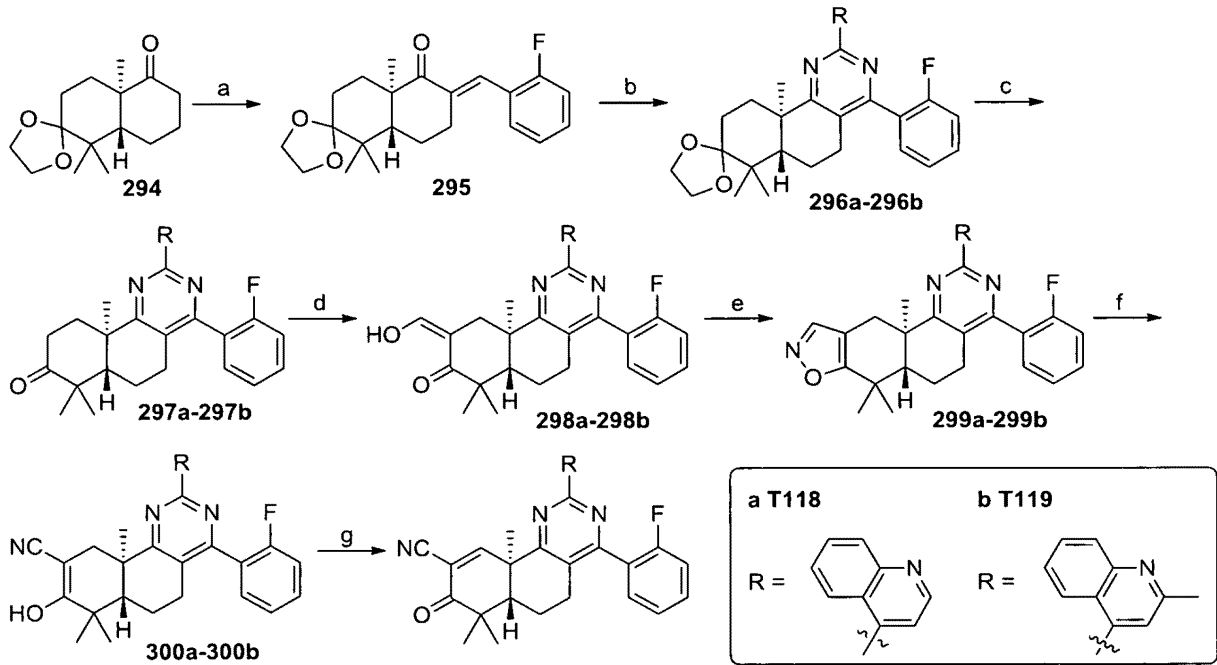
【 0 2 6 3 】

試薬および条件 : a) 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン, PPTS, CH₂Cl₂, rt; b) i) t-BuOK, ベンゼン, rt-60 ; ii) MeI, 0 ~ -rt; c) PPTS, EtOH, 還流; d) エチレングリコール, p-TsOH, ベンゼン, 還流, -H₂O; e) i) H₂, Pd(OH)₂ / C, MeOH, rt; ii) エチレングリコール, p-TsOH, ベンゼン, 還流, -H₂O; f) PDC, MgSO₄, CH₂Cl₂, rt.

【 0 2 6 4 】

スキーム63

50



10

【 0 2 6 5 】

20

試薬および条件 : a) 2-フルオロベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, EtOH, rt; b) i) RC(NH)
)NH₂ · HCl, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; c) aq. HCl, MeOH, rt; d)
 HCO₂Et, NaOMe, rt; e) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 60 °C-rt; f) K₂CO₃, MeOH, rt;
 g) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, 60 °C。

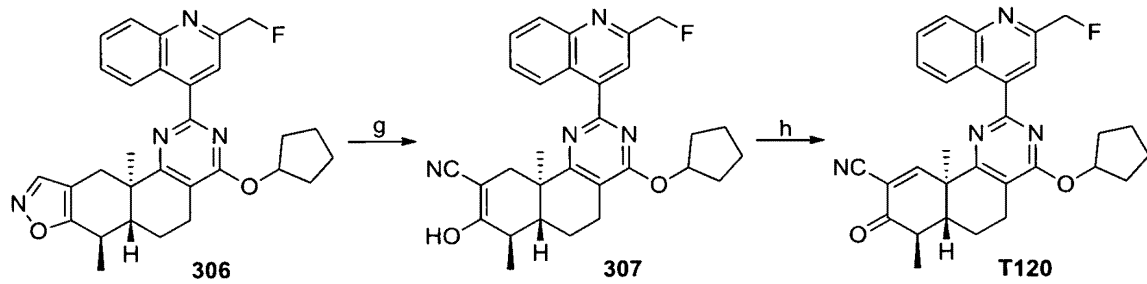
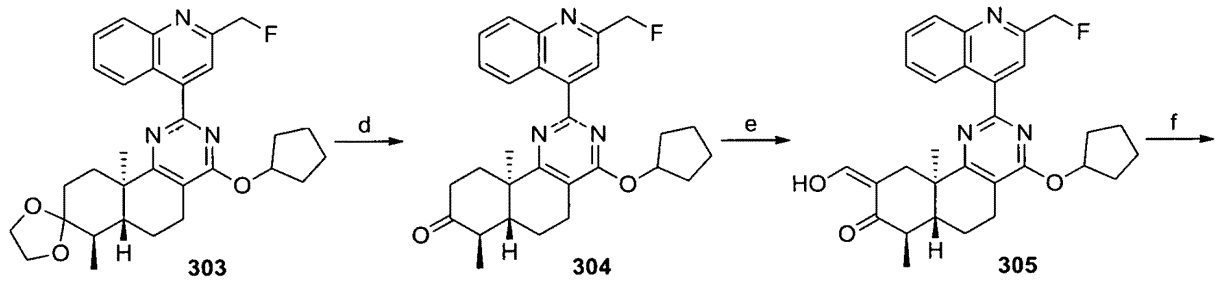
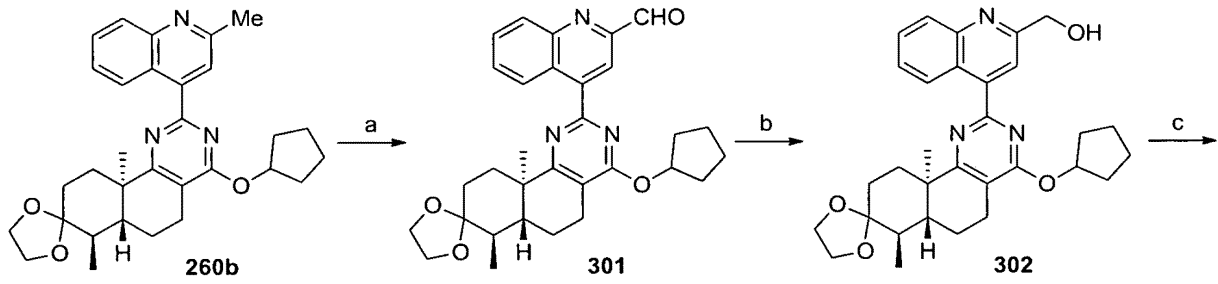
【 0 2 6 6 】

スキーム64

30

40

50



【 0 2 6 7 】

試薬および条件： a) SeO_2 , 1,4-ジオキサン, 100 ; b) NaBH_4 , EtOH, rt; c) DAST, CH_2Cl_2 , 0 ; d) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, HOAc, EtOH, 60 -rt; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, DMF, 60 。

【 0 2 6 8 】

スキーム65

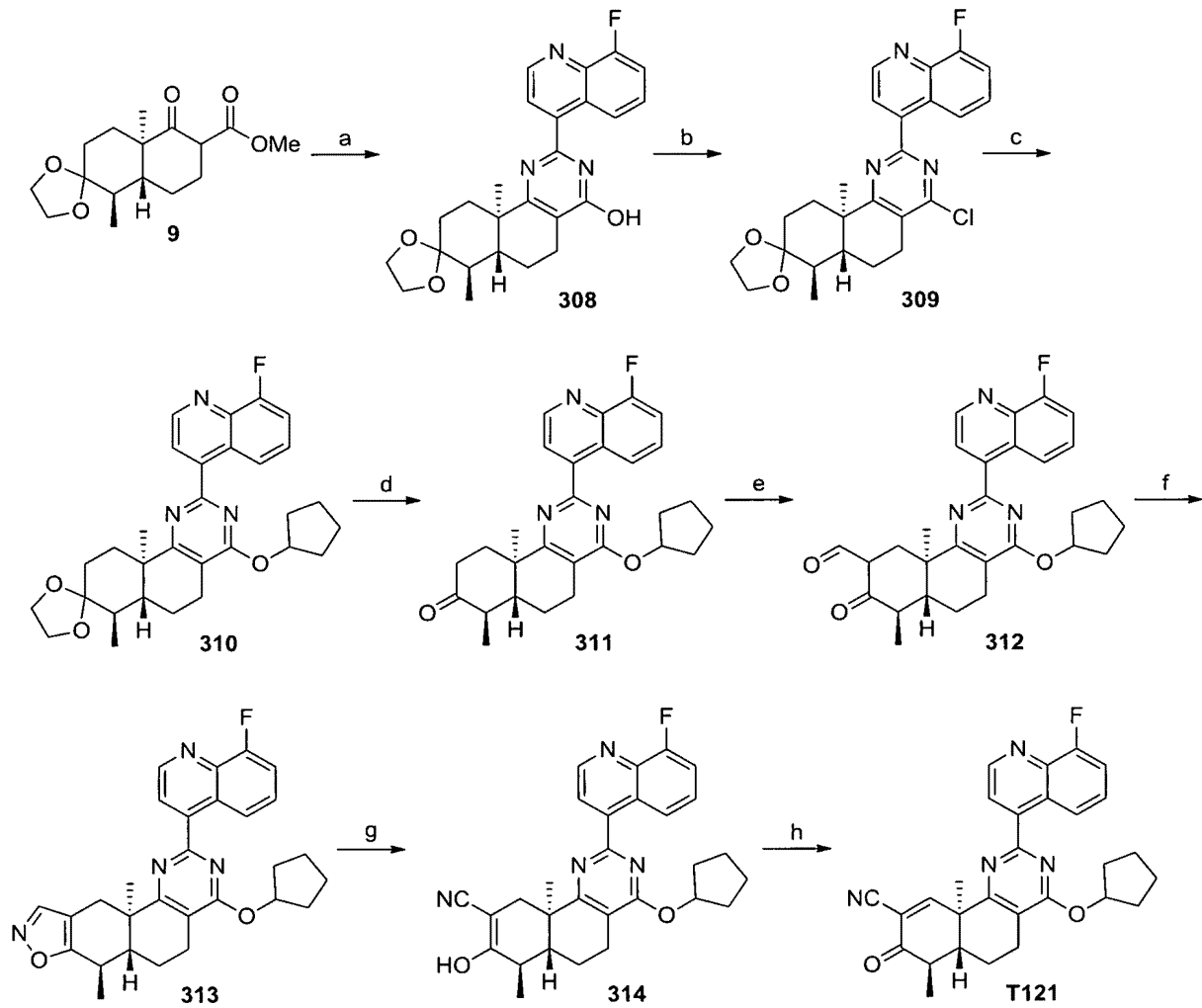
10

20

30

40

50



【 0 2 6 9 】

試薬および条件： a) 8-フルオロ-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 40 ; b) i) $POCl_3$, トルエン, マイクロ波, 100 ; ii) エチレングリコール, $TsOH \cdot H_2O$, ベンゼン, 還流, $-H_2O$; c) NaH, シクロペンタノール, THF; d) aq. 3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 ; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) Br_2 , DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 7 0 】

スキーム66

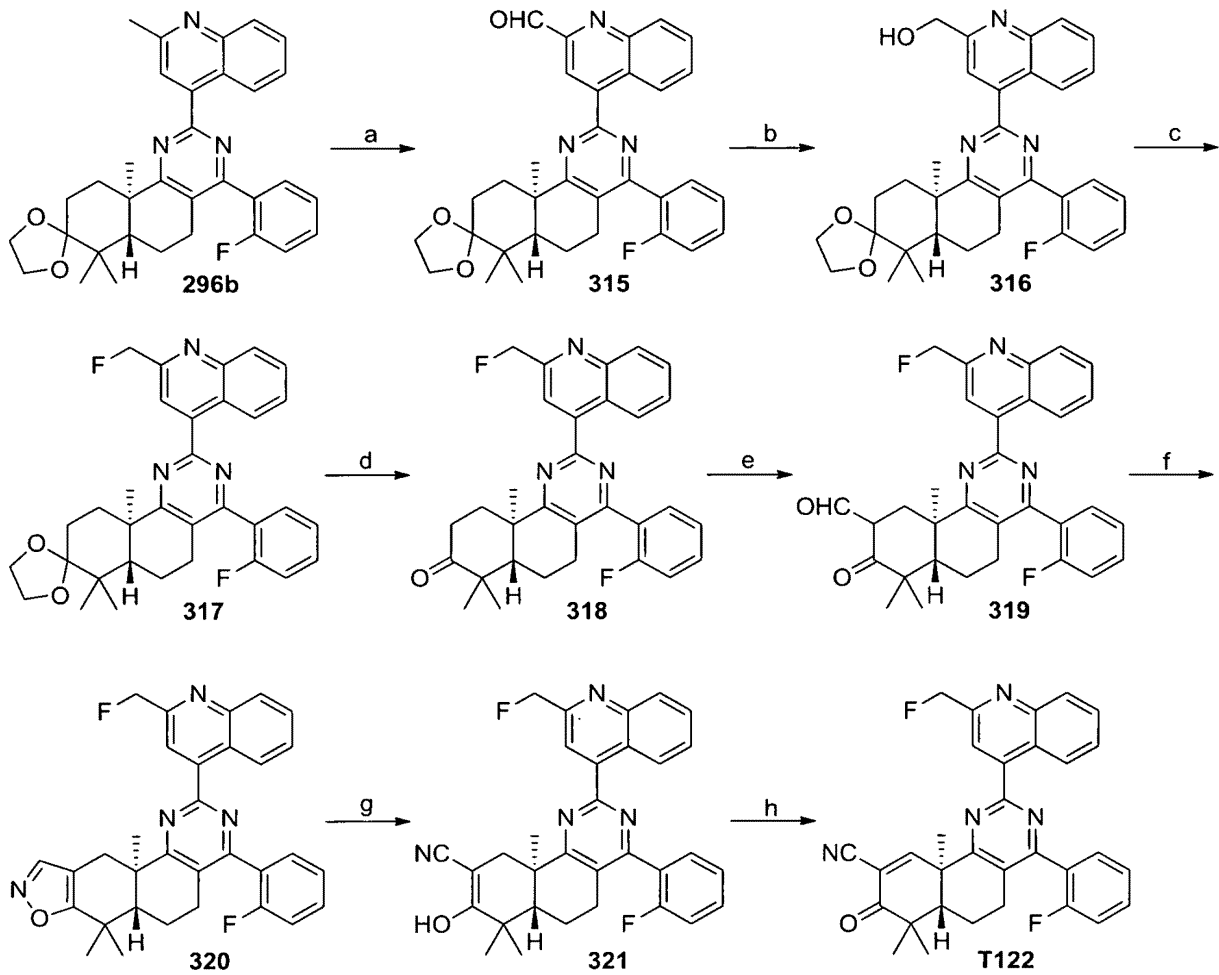
10

20

30

40

50



【 0 2 7 1 】

試薬および条件： a) SeO_2 , 1,4-ジオキサン, 100 ; b) NaBH_4 , EtOH, rt; c) DAST, CH_2Cl_2 , 0 ; d) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) NH_2O H · HCl, HOAc, EtOH, 60 -rt; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, DMF, 60 。

【 0 2 7 2 】

スキーム67

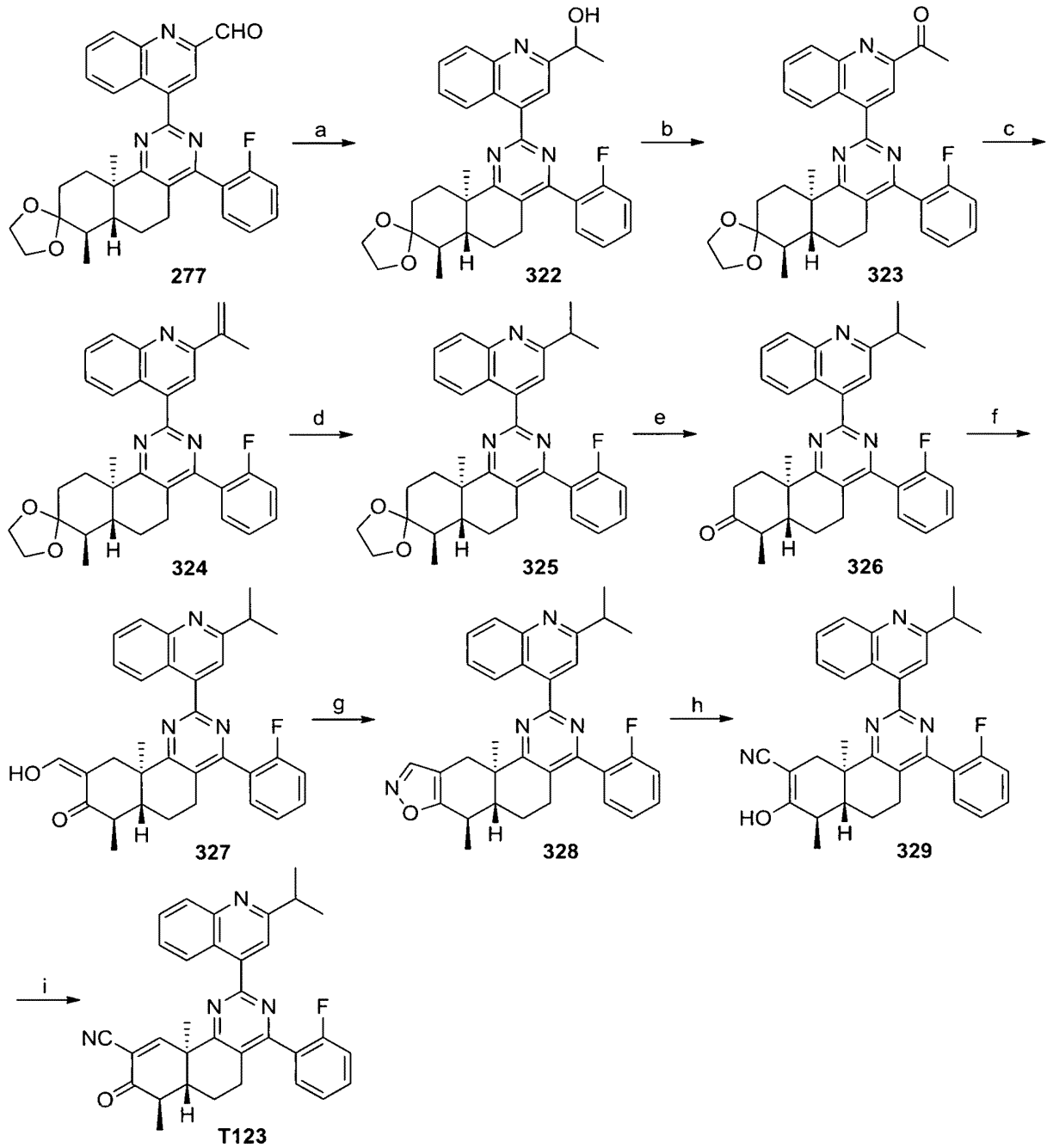
10

20

30

40

50



【 0 2 7 3 】

試薬および条件 : a) MeMgBr, THF, 0 -rt; b) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; c) Me(Ph₃P)Br, t-BuOK, THF, 0 -rt; d) H₂, Pd/C, MeOH, EtOAc, rt; e) aq. 3 N HCl, THF, rt; f) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 -rt; g) NH₂OH · HCl, HOAc, EtOH, 60 -rt; h) K₂CO₃, MeOH, rt-50 ; i) 1) DBDMH, DMF, 0 ; 2) ピリジン, 60 。

【 0 2 7 4 】

スキーム68

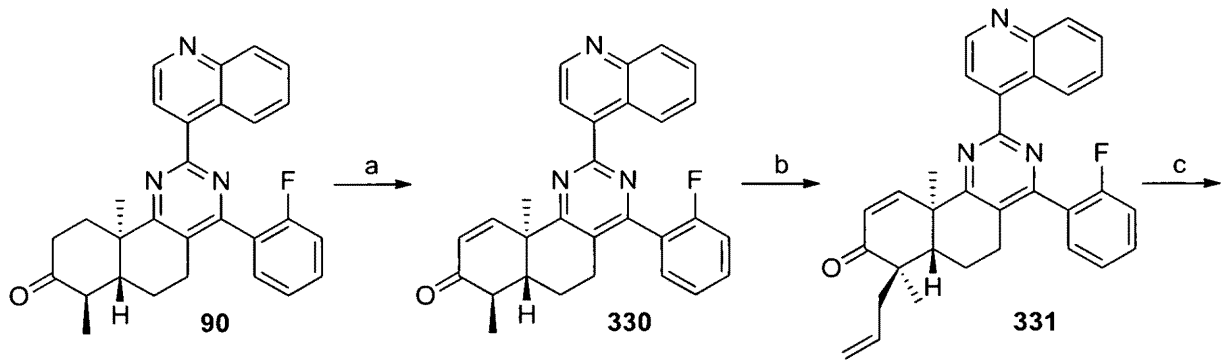
10

20

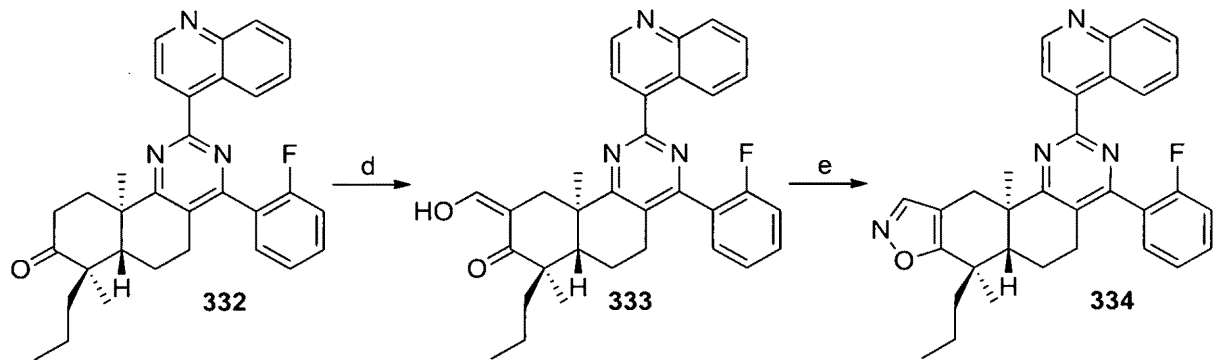
30

40

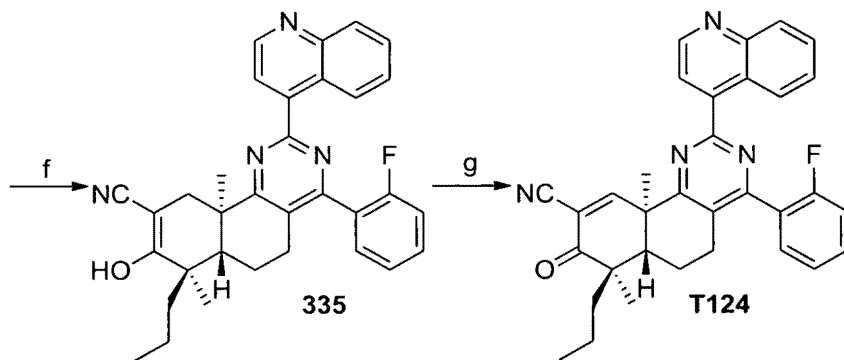
50



10



20



30

【 0 2 7 5 】

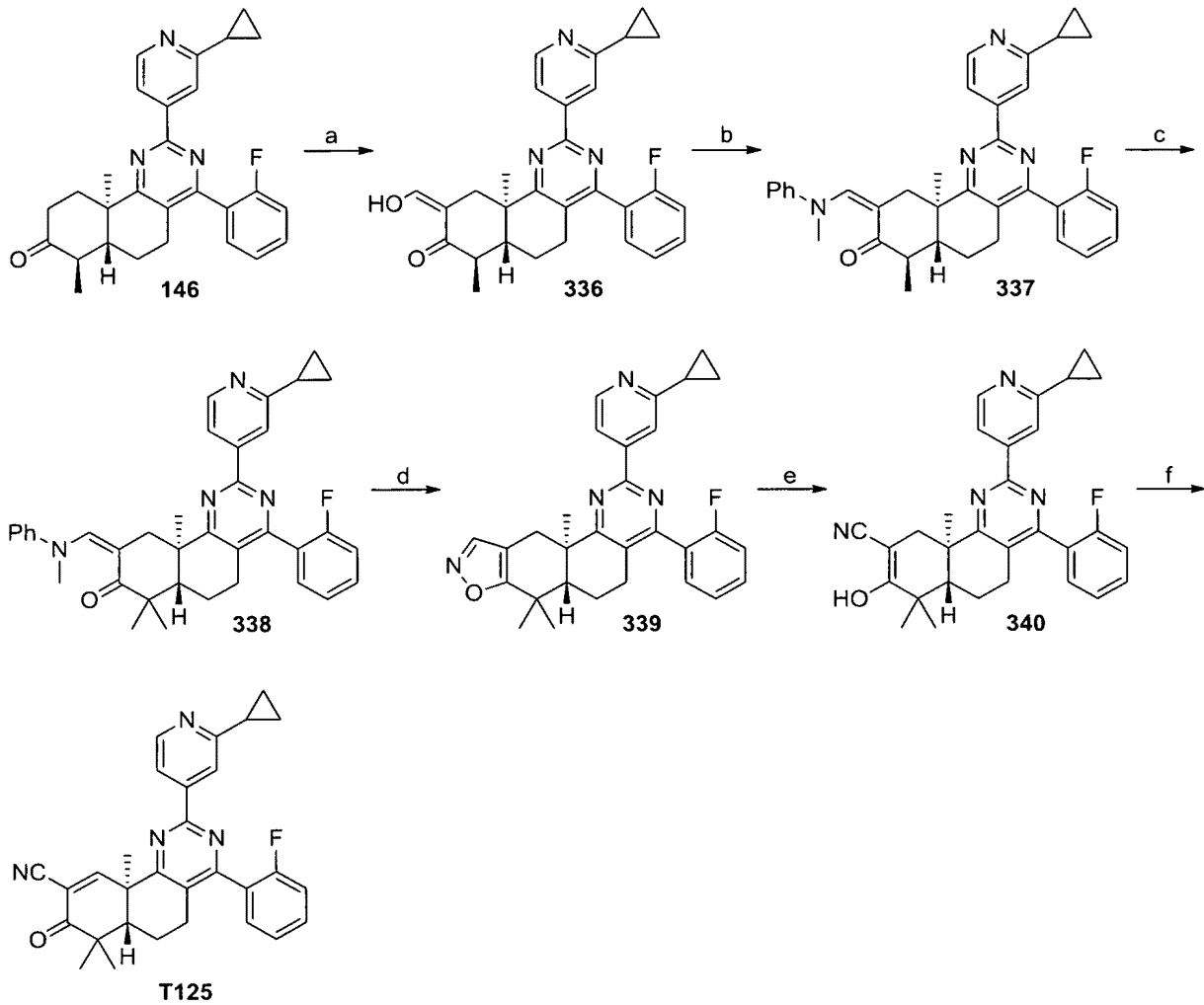
試薬および条件： a) IBX, DMSO, 65 ; b) KH, 臭化アリル, THF, 0 ; c) H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; e) NH₂OH · HCl, HOAc, Et OH, 60 ; f) K₂CO₃, MeOH, rt ~ 50 ; g) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 7 6 】

スキーム69

40

50



10

20

【 0 2 7 7 】

試薬および条件 : a) HCO_2Et , NaOMe , 0 ~ rt; b) PhNHCH_3 , MgSO_4 , $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , rt; c) $t\text{-BuOK}$, MeI , THF , 0 ; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, aq. 1 N HCl , EtOH , 55 ; e) NaOMe , MeOH , 55 ; f) i) DBDMH , DMF , 0 ; ii) ピリジン , 55 。

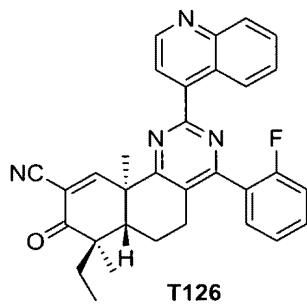
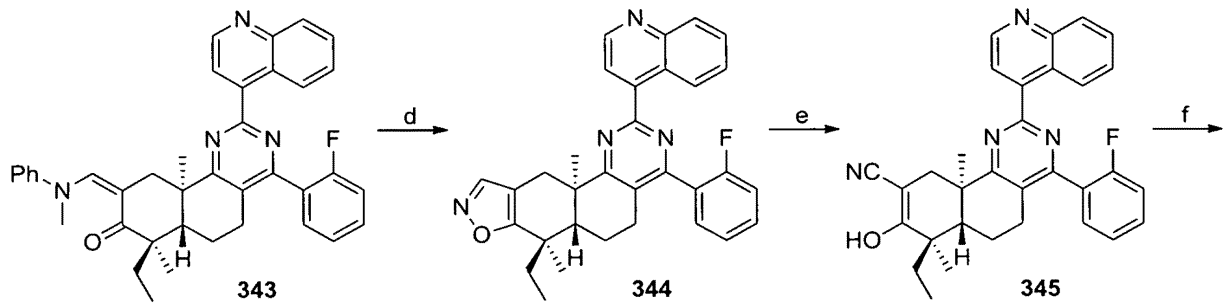
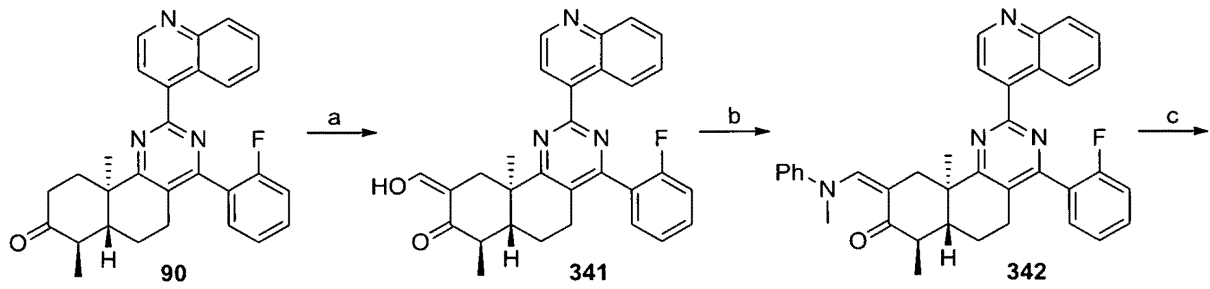
30

【 0 2 7 8 】

スキーム70

40

50



【 0 2 7 9 】

試薬および条件： a) HCO_2Et , NaOMe , $0 \sim \text{rt}$; b) PhNHCH_3 , ベンゼン, 還流, $-\text{H}_2\text{O}$, rt ; c) $t\text{-BuOK}$, EtI , THF , $0 \sim \text{rt}$; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, aq. 1 N HCl , EtOH , $55 \sim 60^\circ\text{C}$; e) NaOMe , MeOH , $55 \sim 60^\circ\text{C}$; f) i) DBDMH , DMF , $0 \sim \text{rt}$; ii) ピリジン, $55 \sim 60^\circ\text{C}$ 。

【 0 2 8 0 】

スキーム71

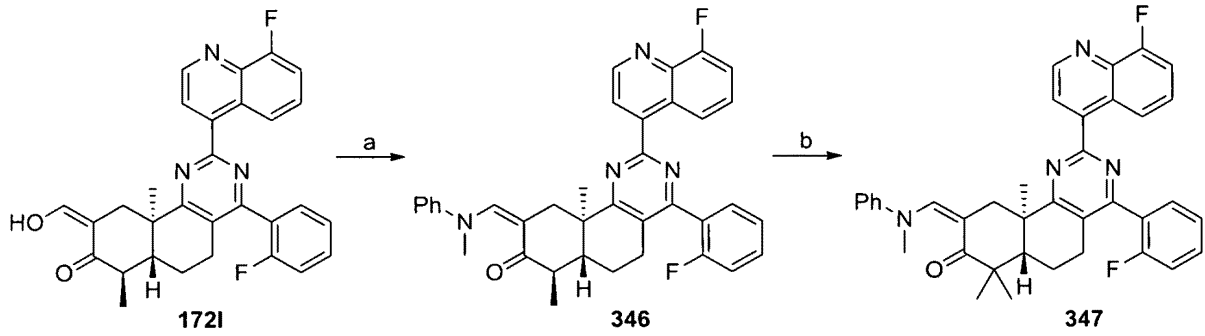
10

20

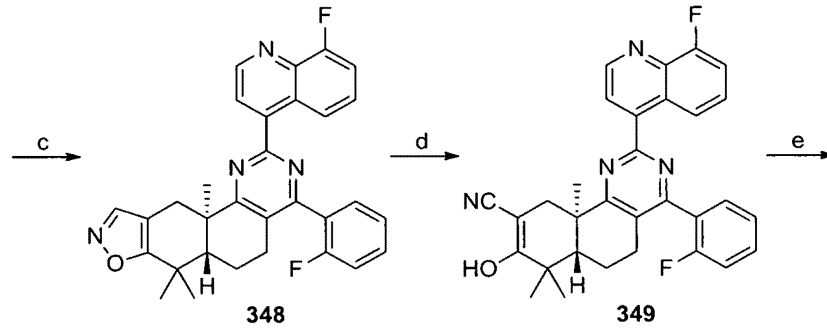
30

40

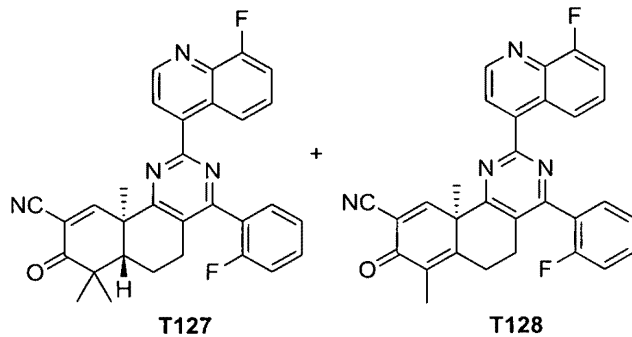
50



10



20



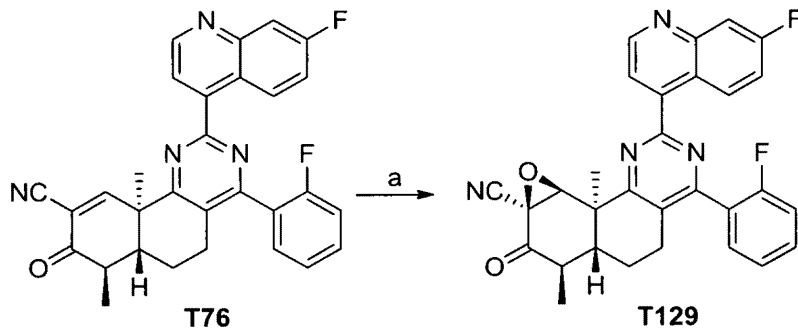
【 0 2 8 1 】

30

試薬および条件 : a) N-メチルアニリン, モレキュラーシーブ, CH₂Cl₂, rt; b) t-BuOK, MeI, THF, 0 ; c) NH₂OH · HCl, EtOH, aq. 1 N HCl, 50 ; d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 2 8 2 】

スキーム72



40

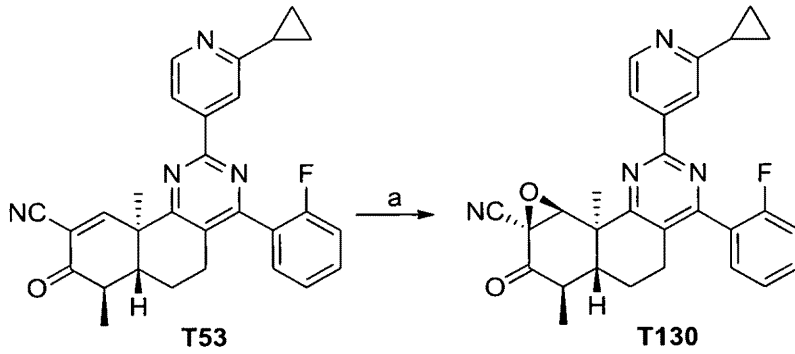
【 0 2 8 3 】

試薬および条件 : a) aq. 30% H₂O₂, MeCN, rt。

【 0 2 8 4 】

スキーム73

50



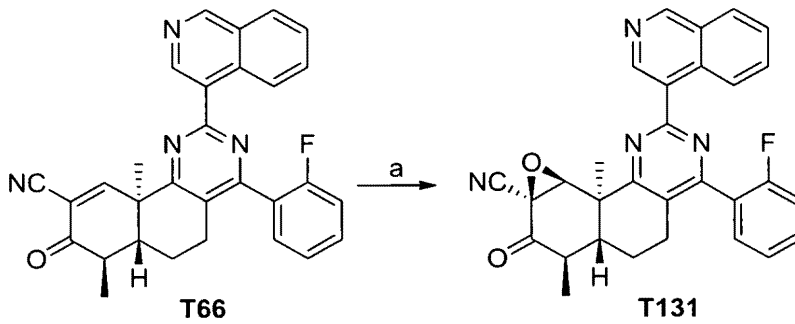
10

【0285】

試薬および条件：a) aq. 30% H₂O₂, MeCN, rt。

【0286】

スキーム74



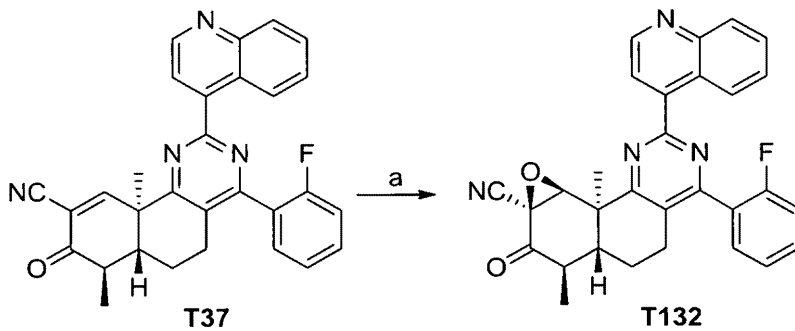
20

【0287】

試薬および条件：a) aq. 30% H₂O₂, MeCN, rt。

【0288】

スキーム75



30

【0289】

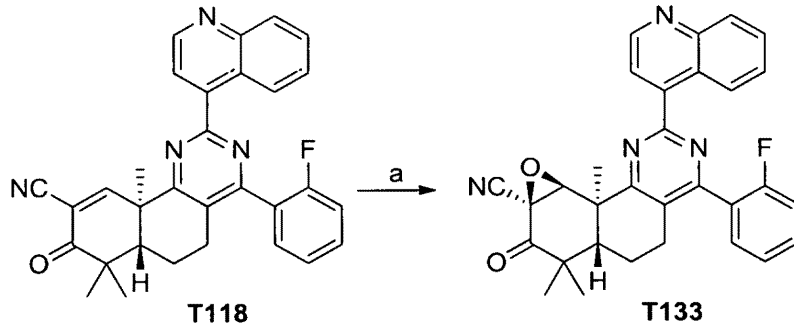
試薬および条件：a) aq. 30% H₂O₂, MeCN, rt。

【0290】

スキーム76

40

50



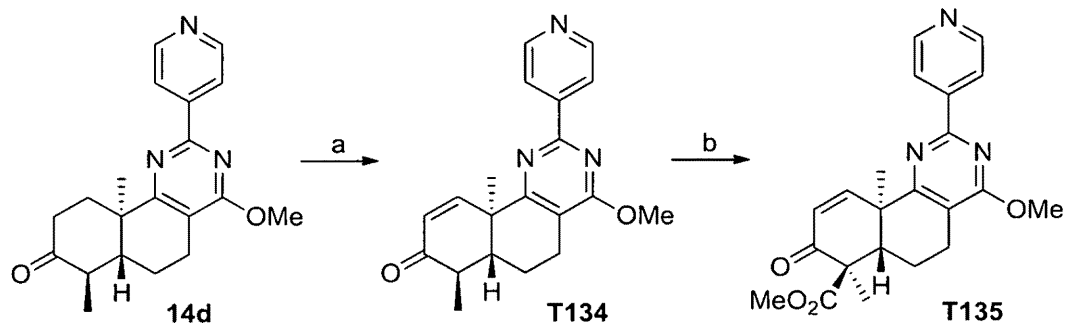
10

【0291】

試薬および条件：a) aq. 30% H₂O₂, MeCN, rt。

【0292】

スキーム77



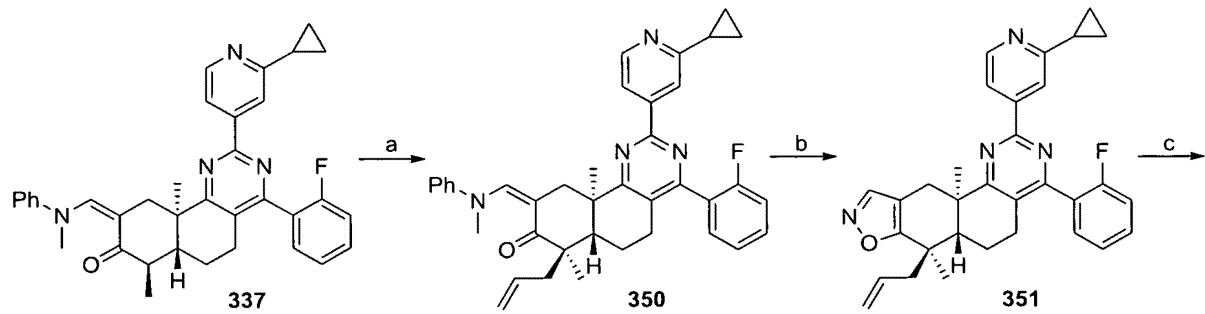
20

【0293】

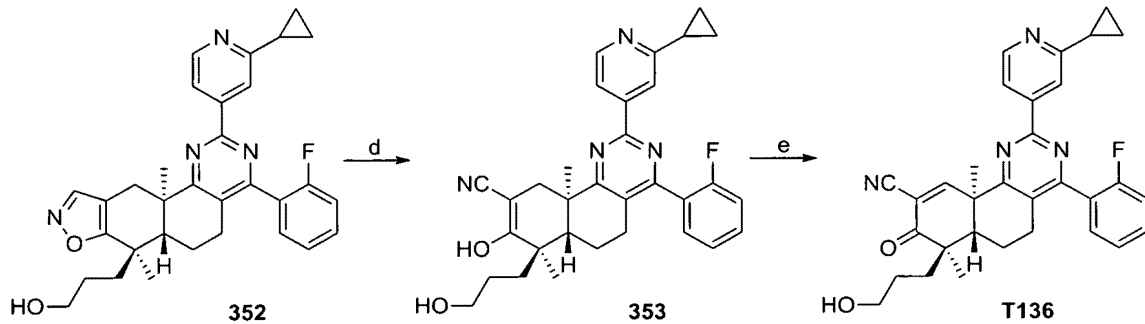
試薬および条件：a) i) LHMDS, PhSeCl, THF, -78 ; ii) 30% aq. H₂O₂, EtOAc, HF, rt; b) LDA, THF, -78 ~ 0 ; HMPA, CNCO₂Me, THF, -78 。

【0294】

スキーム78



30



40

【0295】

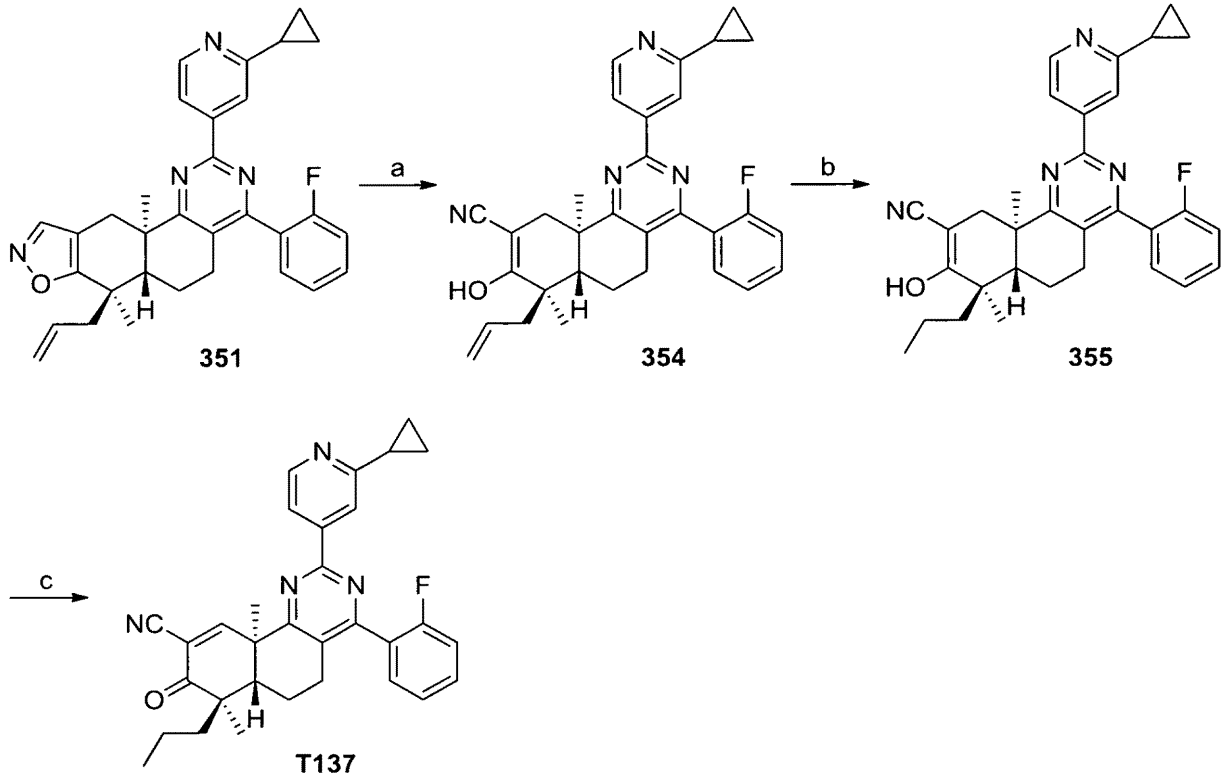
試薬および条件：a) t-BuOK, 臭化アリル, THF, 0 ; b) NH₂OH · HCl, aq. 1 N HCl,

50

EtOH, 55 ; c) i) 9-BBN, THF, rt; ii) H₂O, aq. 3N NaOH, 30% H₂O₂, 0 ~ rt; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) DDQ, ベンゼン, 還流。

【 0 2 9 6 】

スキーム79

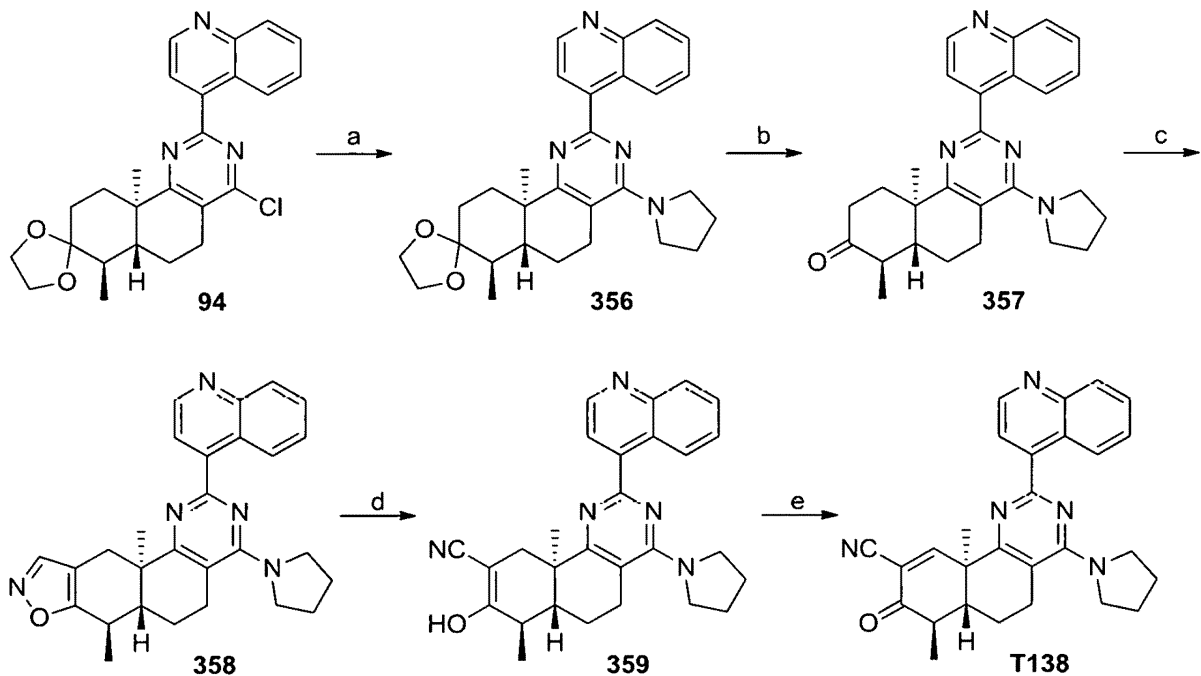


【 0 2 9 7 】

試薬および条件 : a) K₂CO₃, MeOH, rt; b) 10% Pd/C, H₂, EtOAc, rt; c) i) DBDM H, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 2 9 8 】

スキーム80

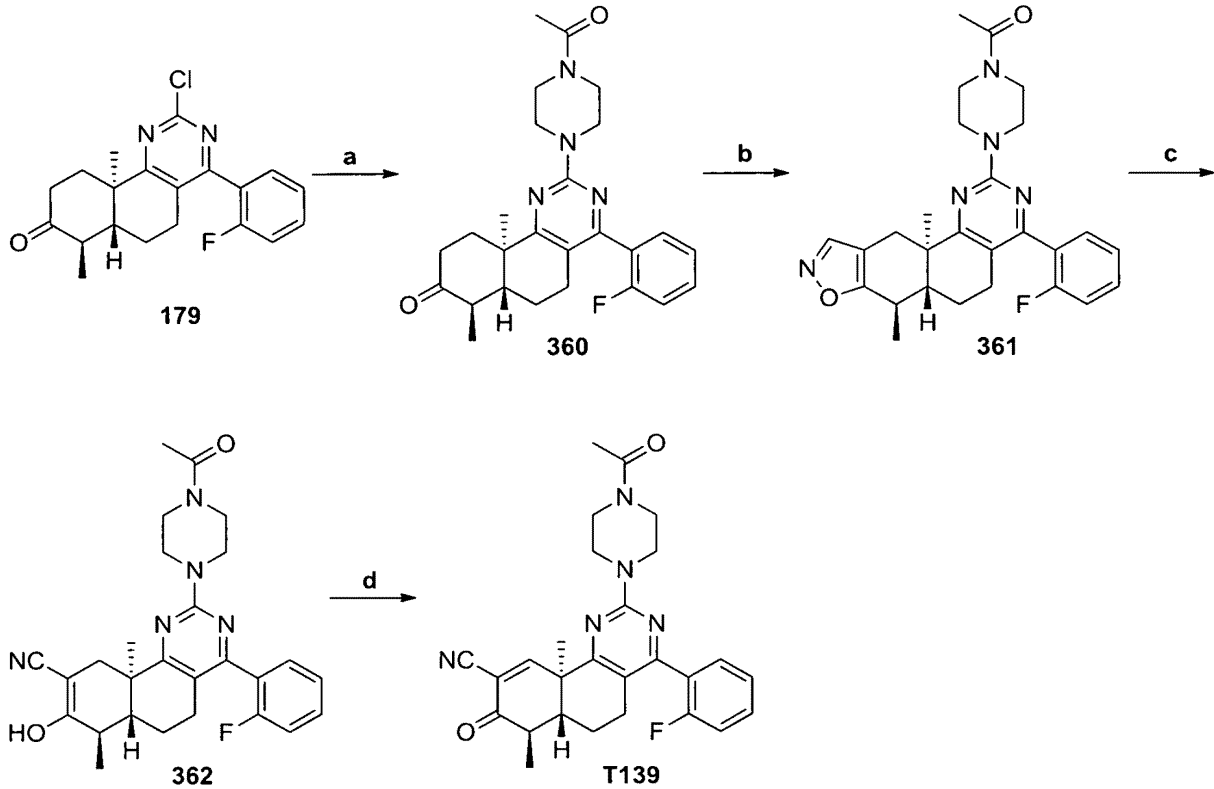


【 0 2 9 9 】

試薬および条件： a) ピロリジン， 還流； b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt； c) i) HCO₂ Et, NaOMe, MeOH, rt； ii) NH₂OH · HCl, aq. 6 N HCl, EtOH, 55 °C； d) NaOMe, MeOH, 55 °C； e) i) DBDMH, DMF, 0 °C； ii) ピリジン, 55 °C。

【 0 3 0 0 】

スキーム 81



10

20

【 0 3 0 1 】

試薬および条件： a) 1-アセチルピペラジン， NMP, 100 °C； b) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 °C ~ rt； ii) 6 N HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 °C； c) NaOMe, MeOH, 55 °C； d) i) DBDMH, DMF, 0 °C； ii) ピリジン, DMF, 55 °C。

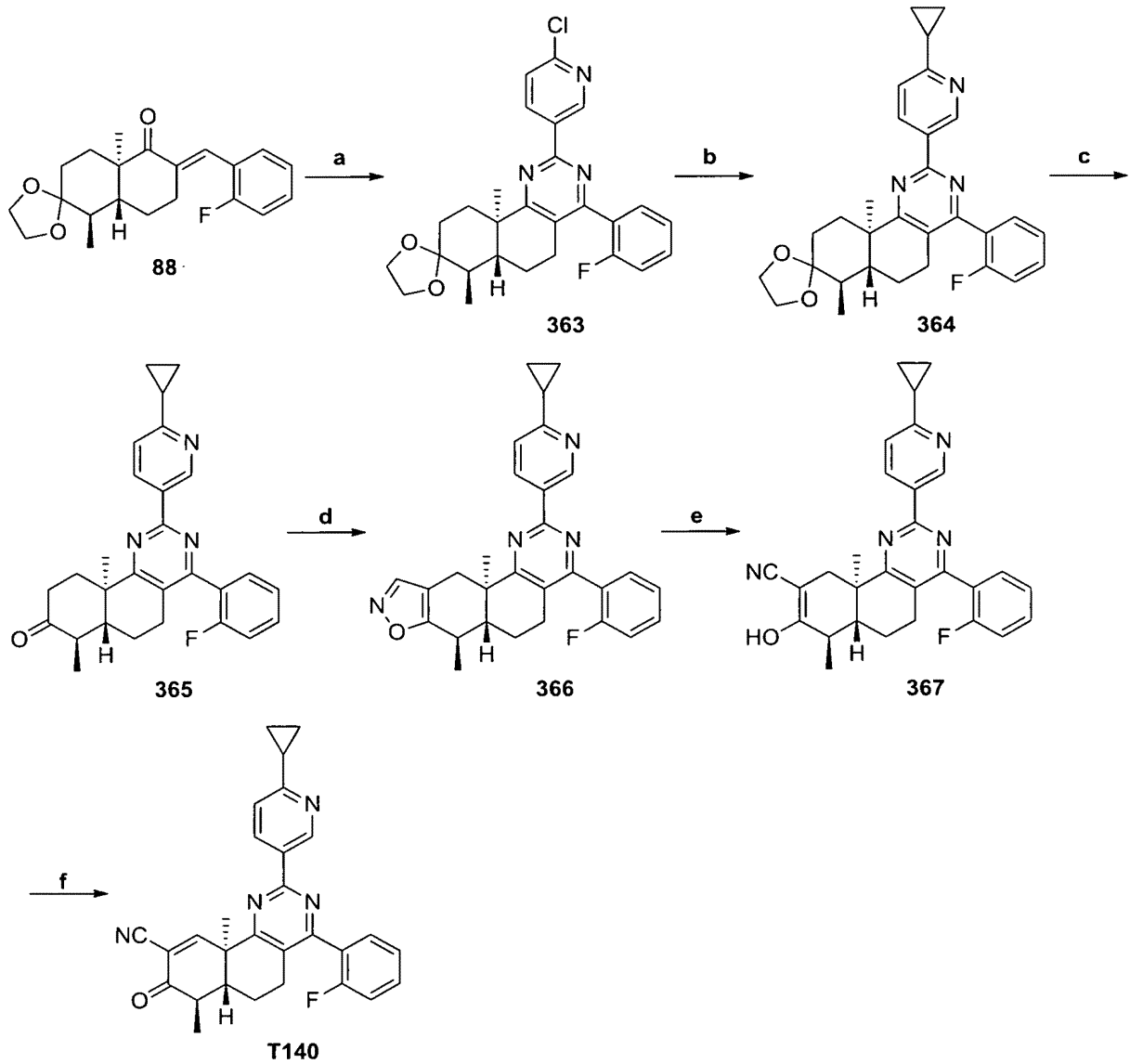
【 0 3 0 2 】

スキーム 82

30

40

50



10

20

30

【 0 3 0 3 】

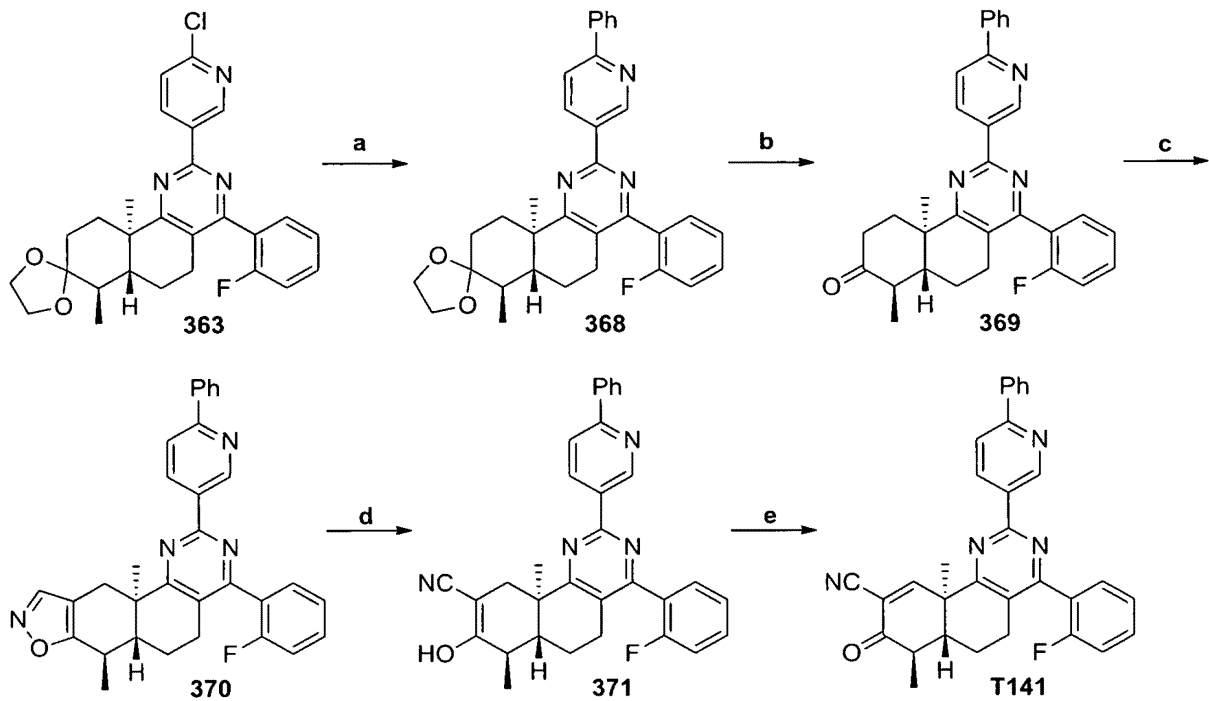
試薬および条件 : a) i) 6-クロロピリジン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , Et OH, マイクロ波, 120 ; ii) DDQ, CH_2Cl_2 , rt; b) シクロプロピルボロン酸, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$, トリシクロヘキシルホスフィン, トルエン, H_2O , マイクロ波, 130 ; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 3 0 4 】

スキーム83

40

50



10

20

【 0 3 0 5 】

試薬および条件： a) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, トルエン, EtOH, H_2O , マイクロ波, 110 ; b) aq. 3 N HCl, THF, MeOH, rt ; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 55 ; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

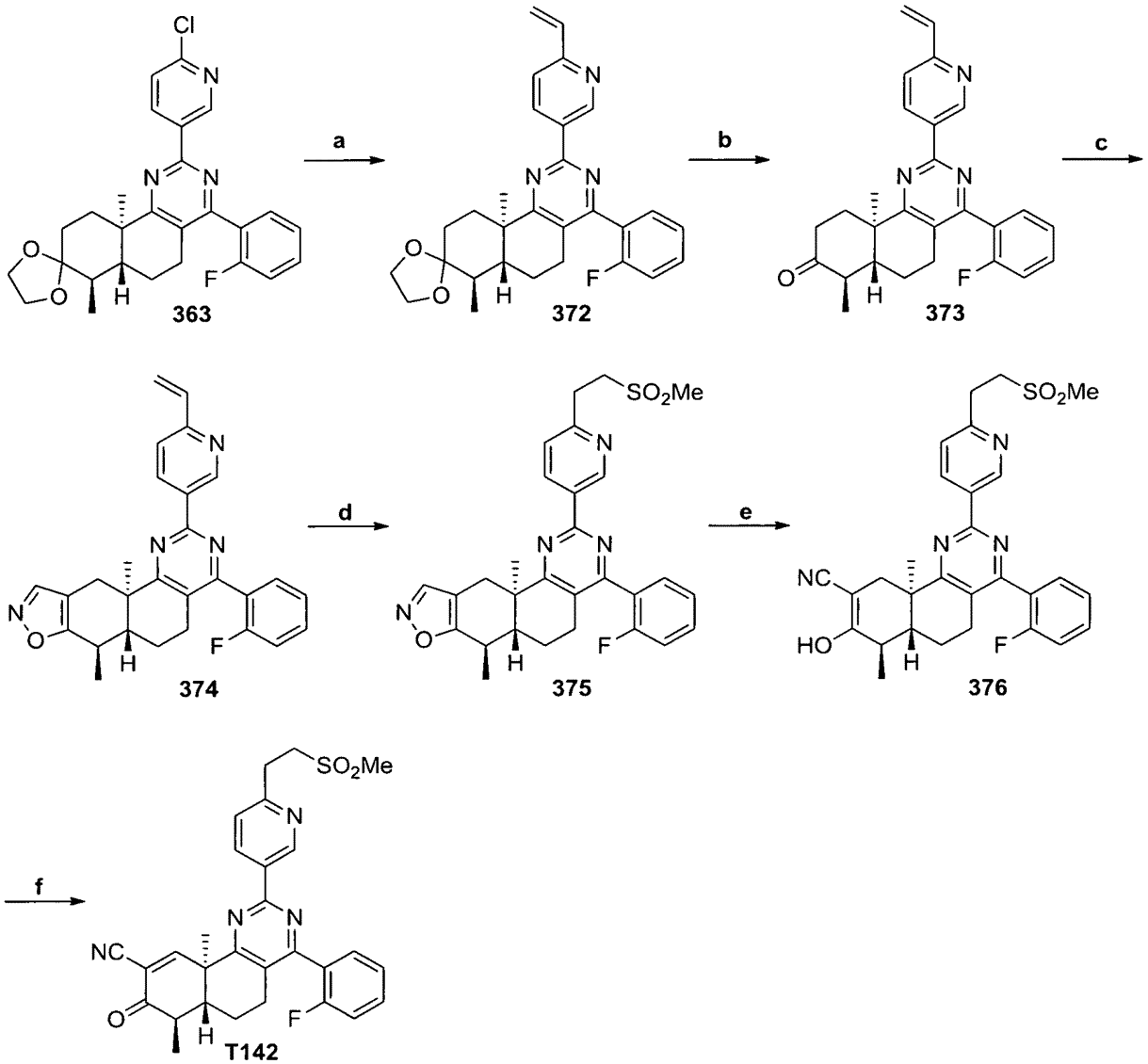
【 0 3 0 6 】

スキーム 84

30

40

50



10

20

30

【 0 3 0 7 】

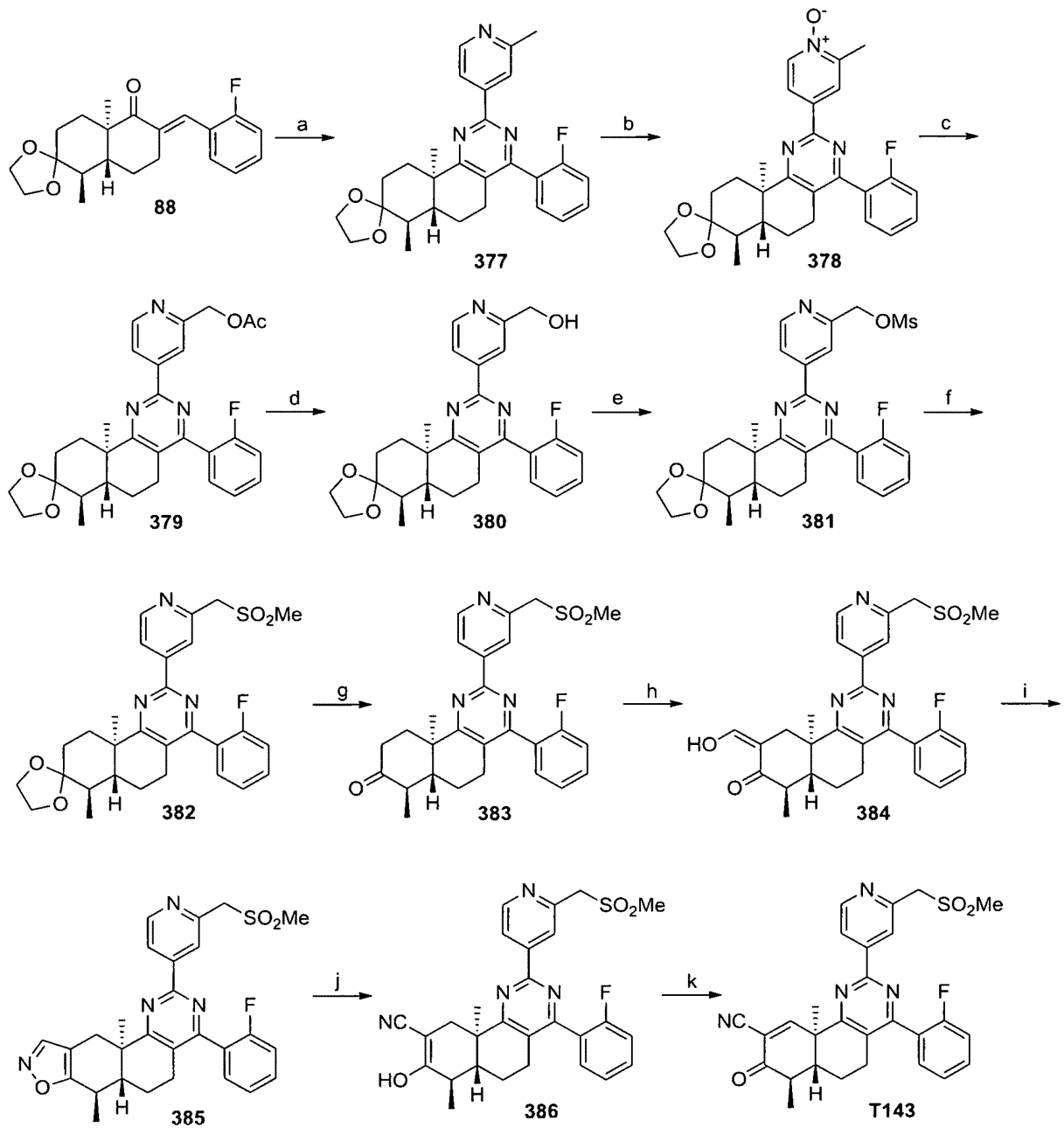
試薬および条件： a) ビニルトリフルオロホウ酸カリウム, K_3PO_4 , $Pd_2(dba)_3$, トリシクロヘキシルホスフィン, 1,4-ジオキサン, H_2O , マイクロ波, 140 ; b) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; d) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 ; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 3 0 8 】

スキーム85

40

50



【 0 3 0 9 】

試薬および条件： a) 2-メチル-4-ピリジンカルボキシミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 80 ; b) m-CPBA, CH_2Cl_2 , rt; c) Ac_2O , 80 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) MsCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0 ; f) $MeSO_2Na$, DMF, rt; g) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; h) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; i) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ; j) K_2CO_3 , MeOH, rt; k) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 1 0 】

スキーム 86

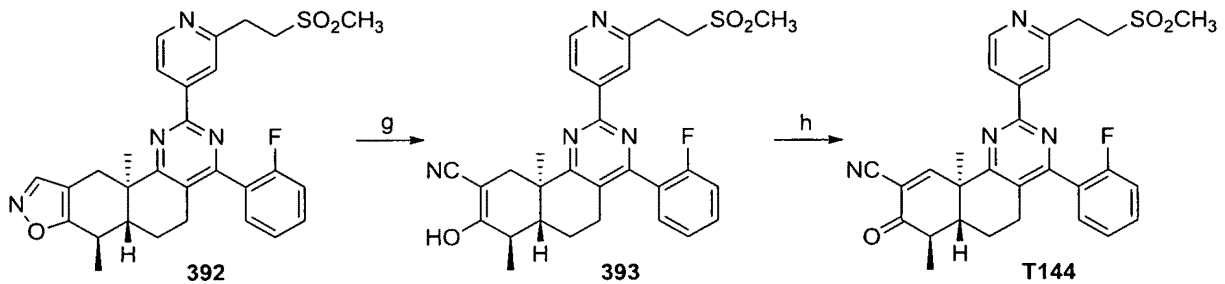
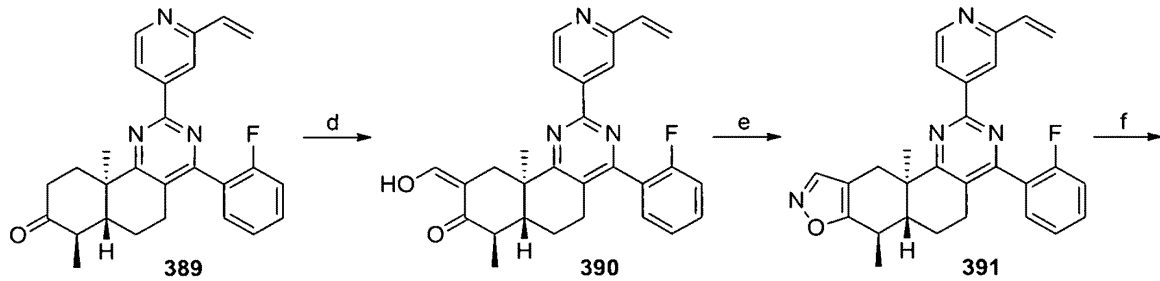
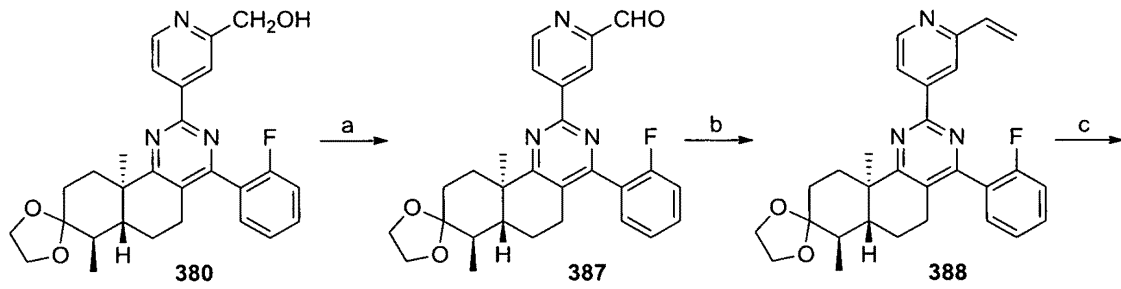
10

20

30

40

50

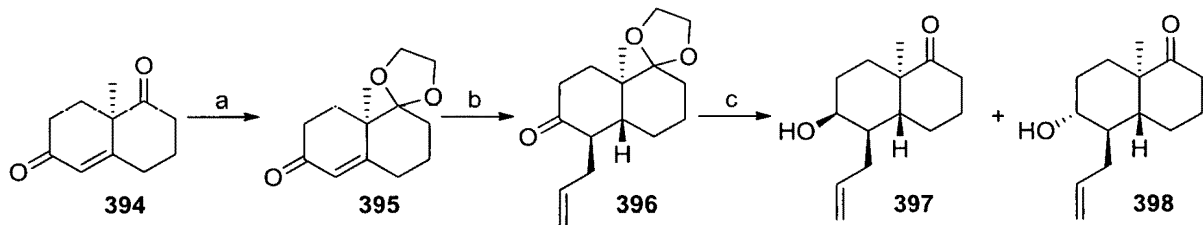


【 0 3 1 1 】

試薬および条件： a) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) MePPh_3Br , t-BuOK, THF, 0 ~ rt; c) aq. 3 N HCl, THF, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60 ; f) MeSO_2Na , AcOH, EtOH, 60 ; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 1 2 】

スキーム 87



【 0 3 1 3 】

試薬および条件： a) エチレングリコール, p-TsOH \cdot H_2O , rt; b) Li/NH_3 (l), THF, H_2O , -78 ; 臭化アリル, -78 ; c) i) NaBH_4 , EtOH, 0 ; ii) aq. 3 N HCl, rt.

【 0 3 1 4 】

スキーム 88

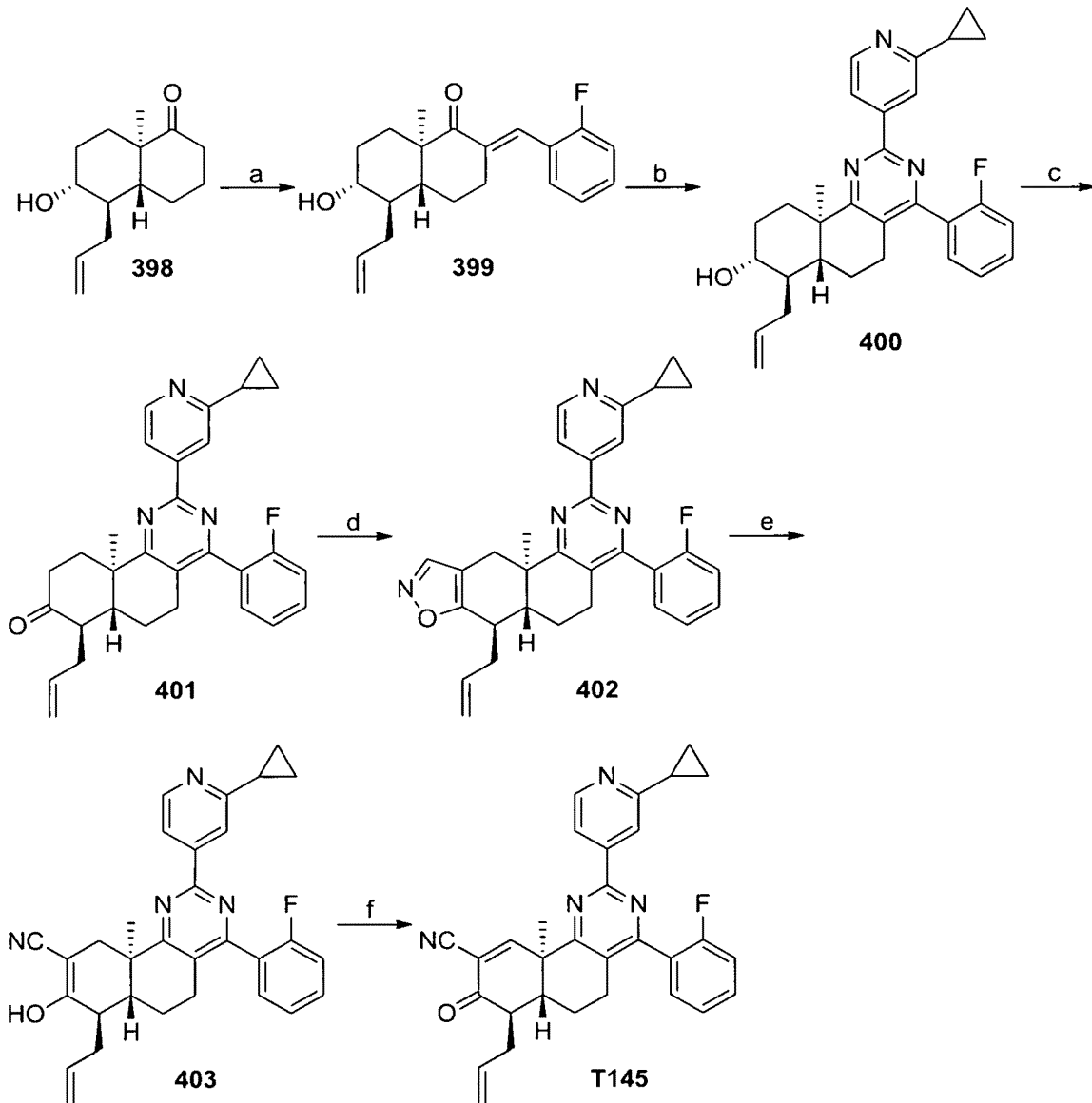
10

20

30

40

50



10

20

30

【 0 3 1 5 】

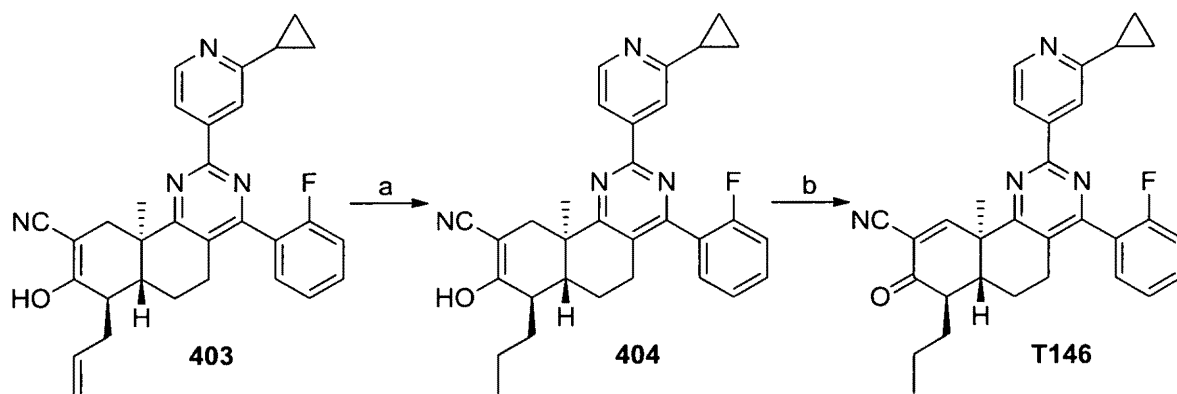
試薬および条件： a) 2-フルオロベンズアルデヒド, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, EtOH, rt; b) i) 2-シクロプロピル-4-カルボキシミドアミドピリジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; c) デス-マーチンペルヨージナン, CH_2Cl_2 , rt; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 -rt; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) DDQ, トルエン, 85 。

【 0 3 1 6 】

スキーム89

40

50



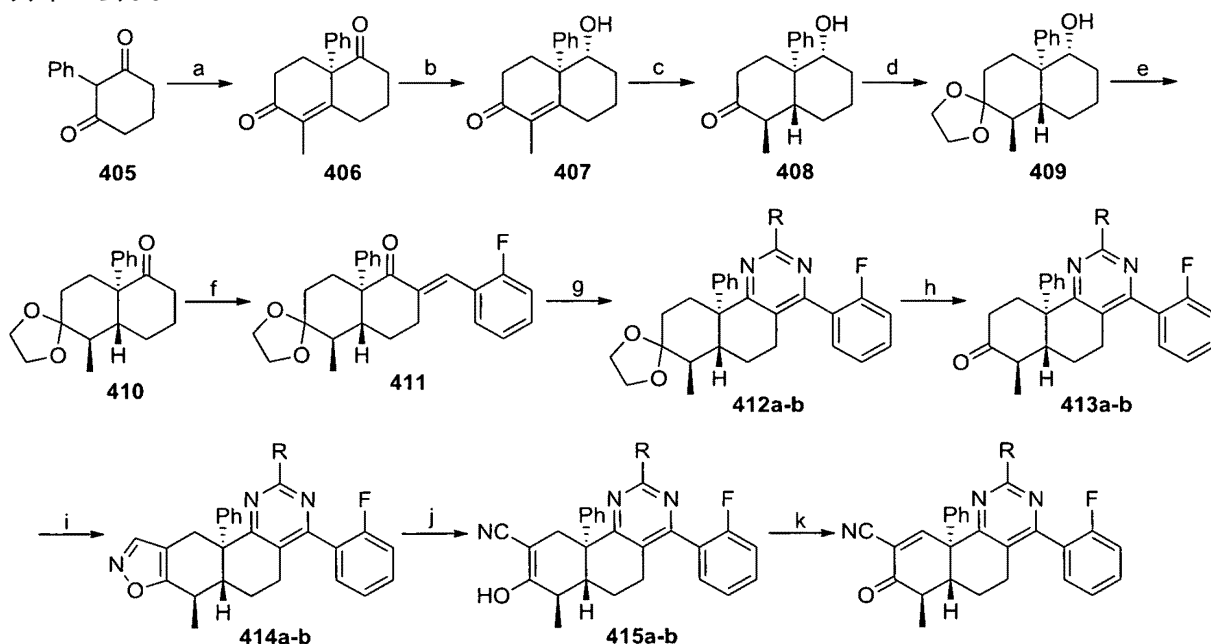
10

【0317】

試薬および条件：a) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, rt; b) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

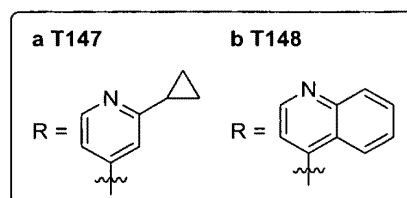
【0318】

スキーム90



20

30



40

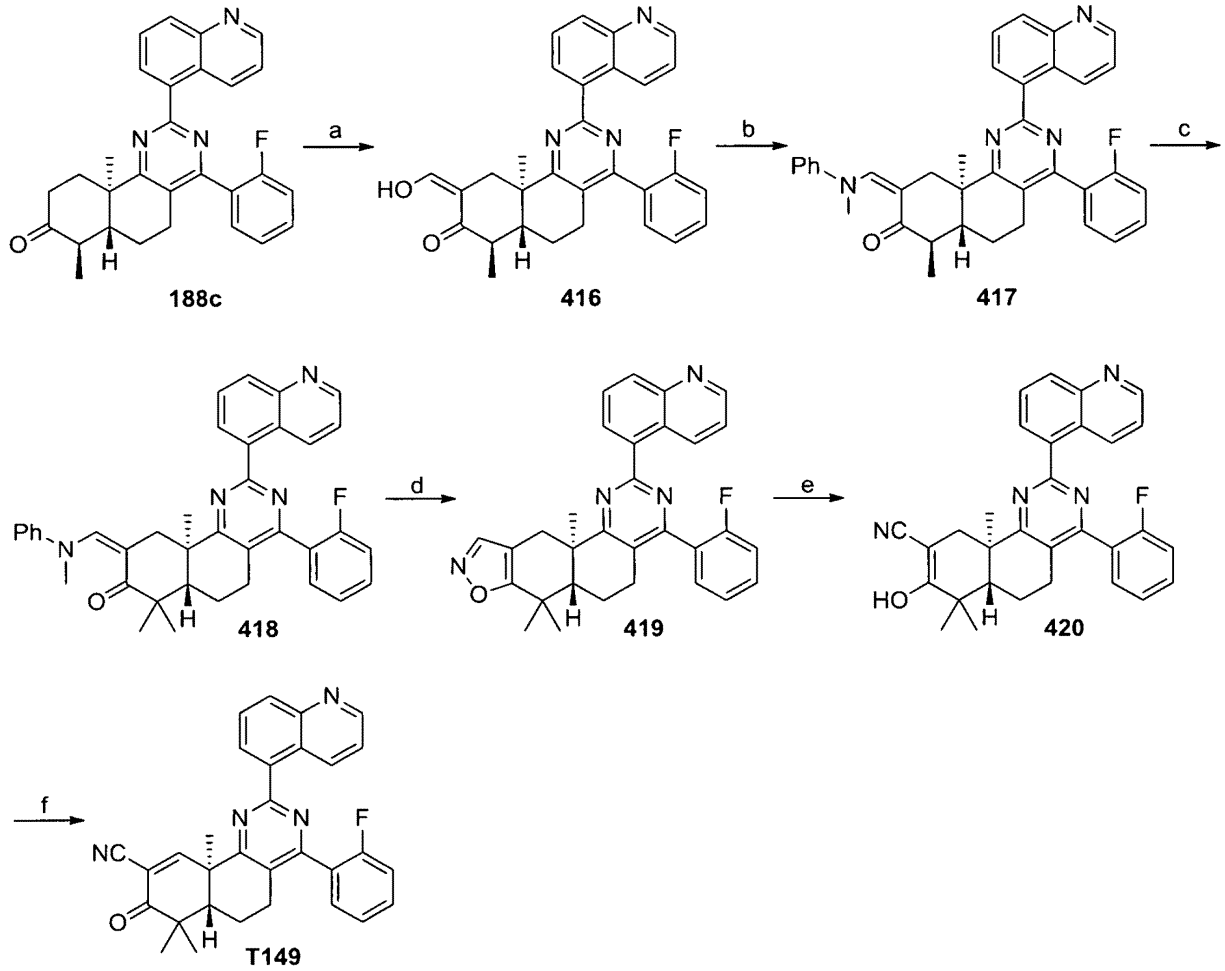
【0319】

試薬および条件：a) i) エチルビニルケトン, Et_3N , MeCN, 75 ; ii) D-フェニルアラニン, PPTS, DMSO, 45 ; b) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 ; ii) 結晶化; c) i) H_2 , 10% Pd/C, ピリジン, THF, rt; ii) aq. 3 N HCl, EtOH, rt; d) エチレングリコール, p-TsOH \cdot H_2O , トルエン, 還流, $-H_2O$; e) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, aq. 30% H_2O_2 , DMA, 90 ; f) 2-フルオロベンズアルデヒド, KF/Al_2O_3 , EtOH, THF, rt; g) i) アミジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) DDQ, CH_2Cl_2 , rt; h) aq. 3 N HCl, MeOH, THF, rt; i) 1) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 -rt; 2) aq. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O , 55 ; j) NaOMe, MeOH, 55 ; k) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【0320】

50

スキーム 91



10

20

【 0 3 2 1 】

試薬および条件： a) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , rt ; b) N -メチルアニリン, p - $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, MgSO_4 , CH_2Cl_2 , rt ; c) t - BuOK , MeI , THF , 0°C ; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, aq. 1 N HCl , EtOH , 55°C ; e) NaOMe , MeOH , 55°C ; f) i) DBDMH , DMF , 0°C ; ii) ピリジン , 55°C 。

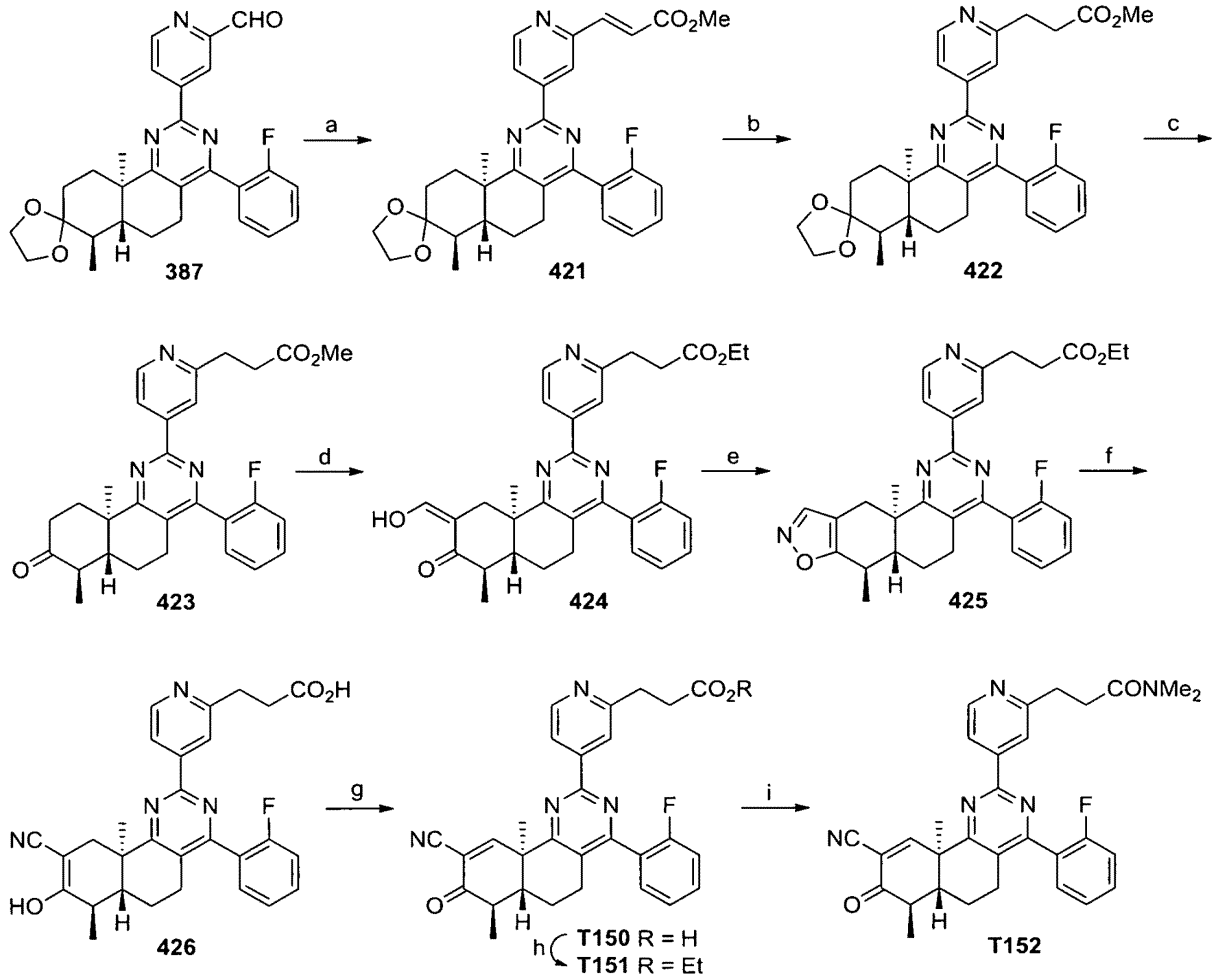
30

【 0 3 2 2 】

スキーム 92

40

50



【 0 3 2 3 】

試薬および条件： a) (トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル，ベンゼン，80℃； b) H_2 ，10% Pd/C，EtOAc，rt； c) aq. 3 N HCl，MeOH，rt； d) HCO_2Et ，NaOMe，MeOH，rt； e) $NH_2OH \cdot HCl$ ，AcOH，EtOH，60℃； f) K_2CO_3 ，MeOH，rt； g) i) DBDMH，DMF，0℃； ii) ピリジン，60℃； h) aq. 1 N HCl，EtOH，50℃； i) $Me_2NH \cdot HCl$ ，HATU，DIPEA， CH_2Cl_2 ，0℃～rt。

【 0 3 2 4 】

スキーム93

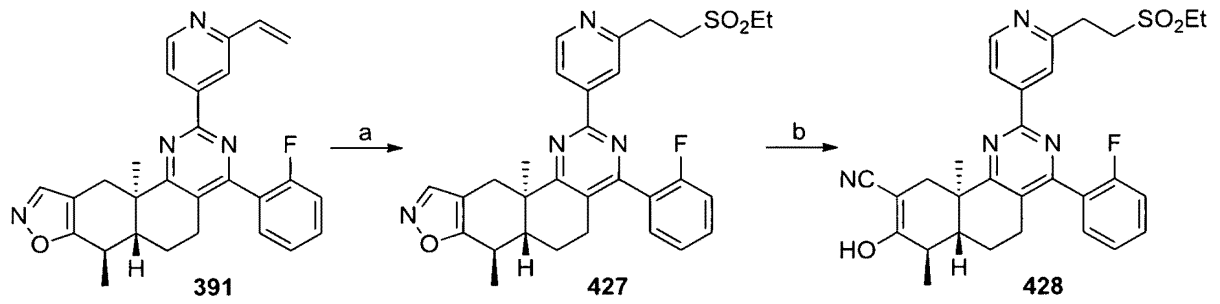
10

20

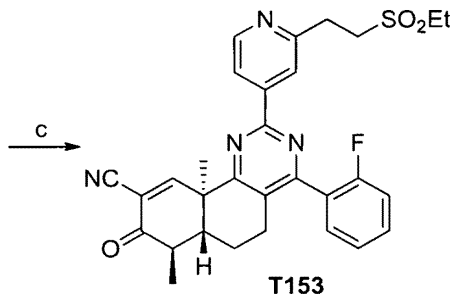
30

40

50



10



【 0 3 2 5 】

試薬および条件： a) EtSO_2Na , AcOH, EtOH, 60 ; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) i) DB DMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

20

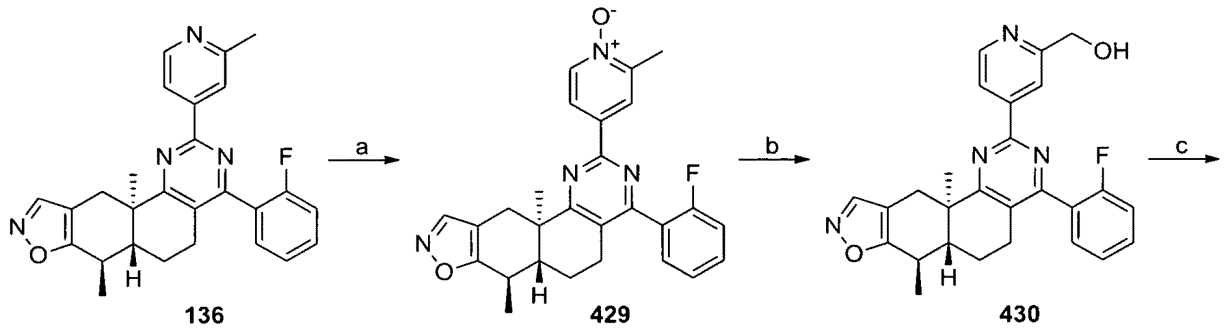
【 0 3 2 6 】

スキーム94

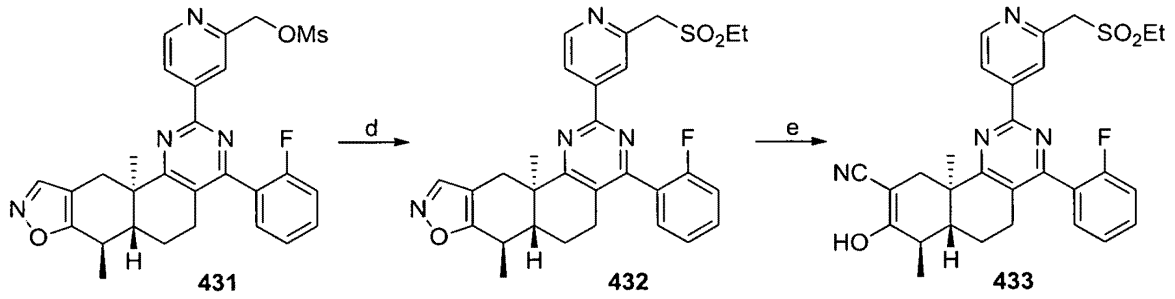
30

40

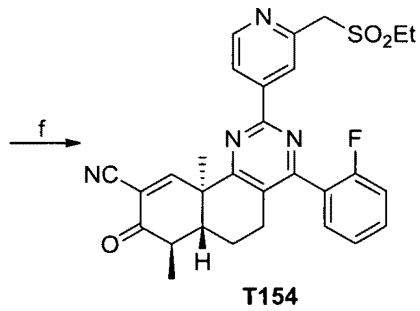
50



10



20



【 0 3 2 7 】

30

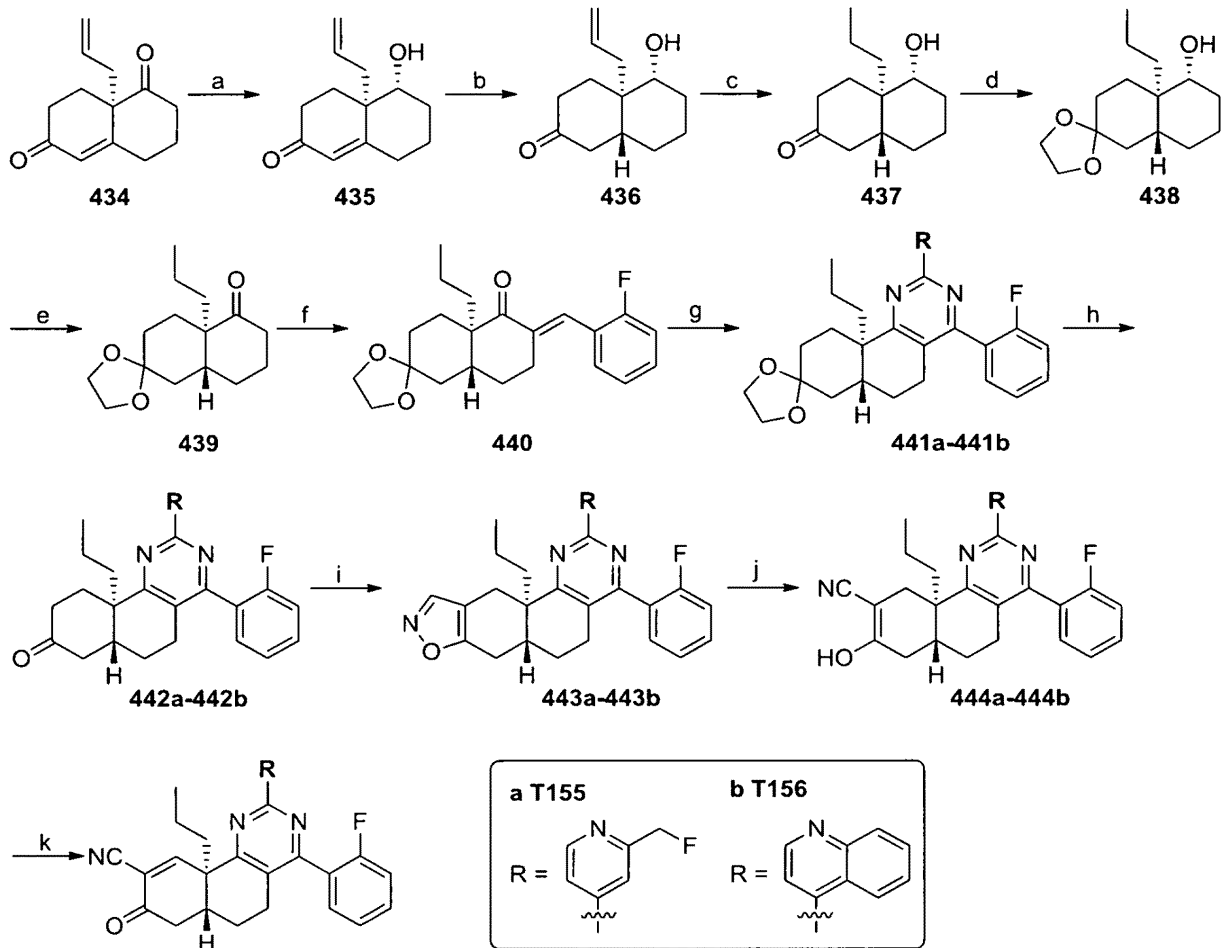
試薬および条件 : a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, rt; b) i) TFAA, CH₂Cl₂, rt; ii) sat. aq. NaHCO₃, EtOAc, rt; c) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 ; d) EtSO₂Na, DMF, rt; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 2 8 】

スキーム95

40

50



10

20

【 0 3 2 9 】

試薬および条件 : a) NaBH_4 , EtOH, 0 ; b) Li/NH_3 (l), t-BuOH, THF, -78 ; c) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, 1 atm, rt; d) エチレングリコール, p-TsOH · H_2O , ベンゼン, 還流, - H_2O ; e) PDC, MgSO_4 , CH_2Cl_2 , rt; f) 2-F-PhCHO, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, EtOH, rt; g) i) アミジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; h) aq. 3 N HCl, THF, rt; i) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, aq. 12 N HCl, 50 ; j) K_2CO_3 , MeOH, rt; k) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

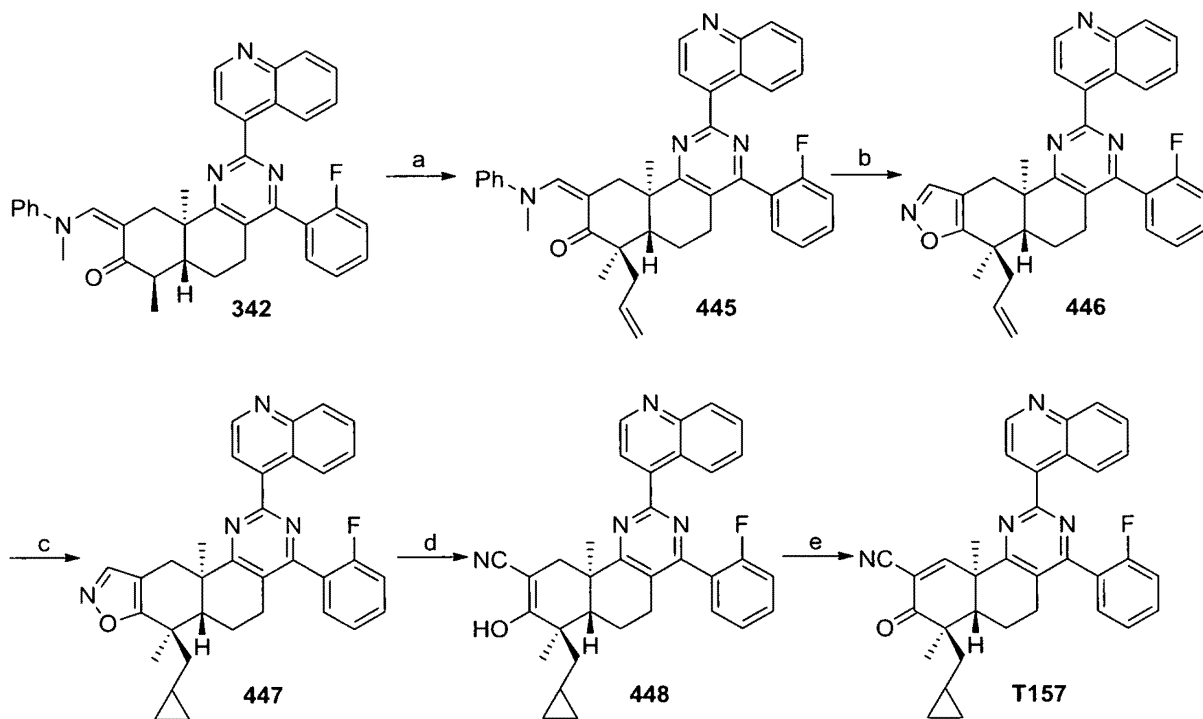
30

【 0 3 3 0 】

スキーム 96

40

50



10

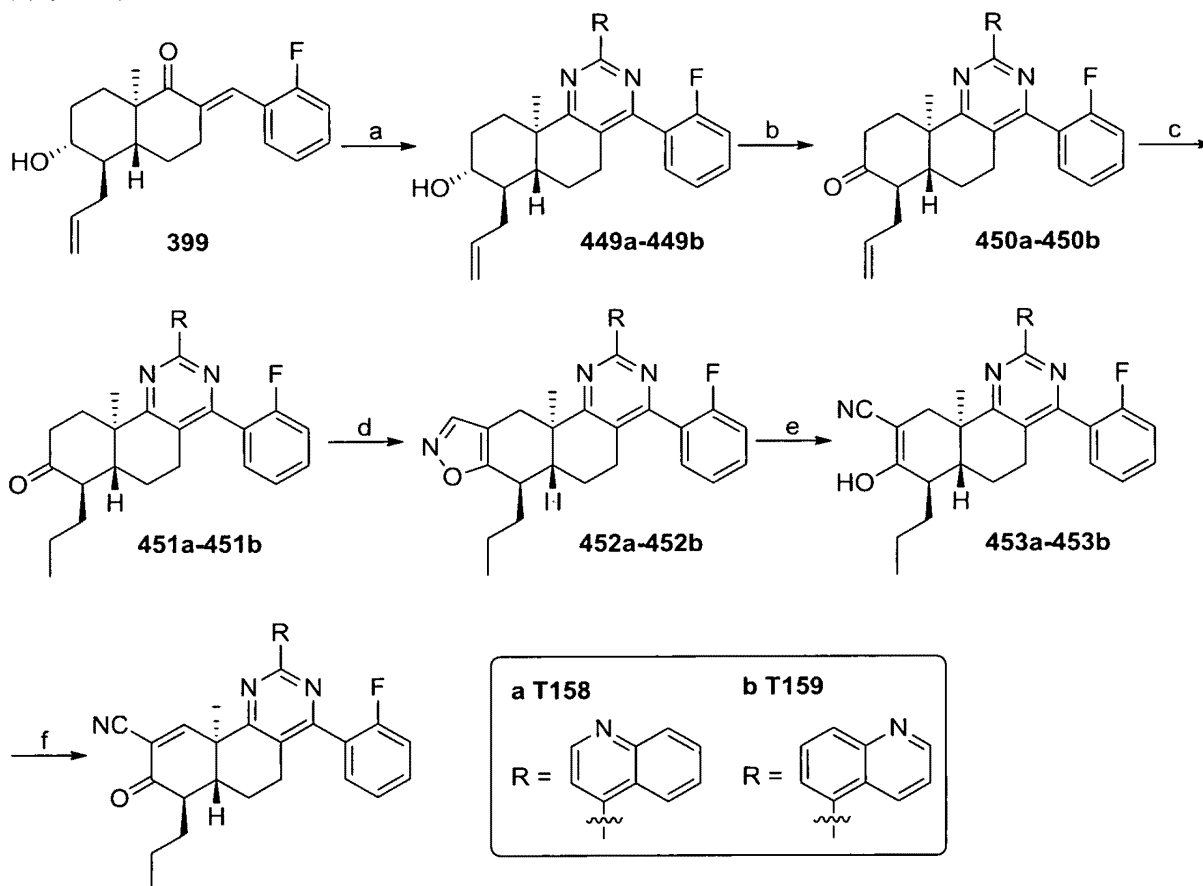
20

【 0 3 3 1 】

試薬および条件： a) $t\text{-BuOK}$, 臭化アリル, THF, 0 ; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, aq. 1N HCl, EtOH, 55 ; c) i) $i\text{-Bu}_3\text{Al}$, CH_2I_2 , CH_2Cl_2 , rt; ii) NMO, OsO_4 , アセトン, H_2O , 0 ~ rt; d) NaOMe, MeOH, 55 ; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 3 3 2 】

スキーム 97



30

40

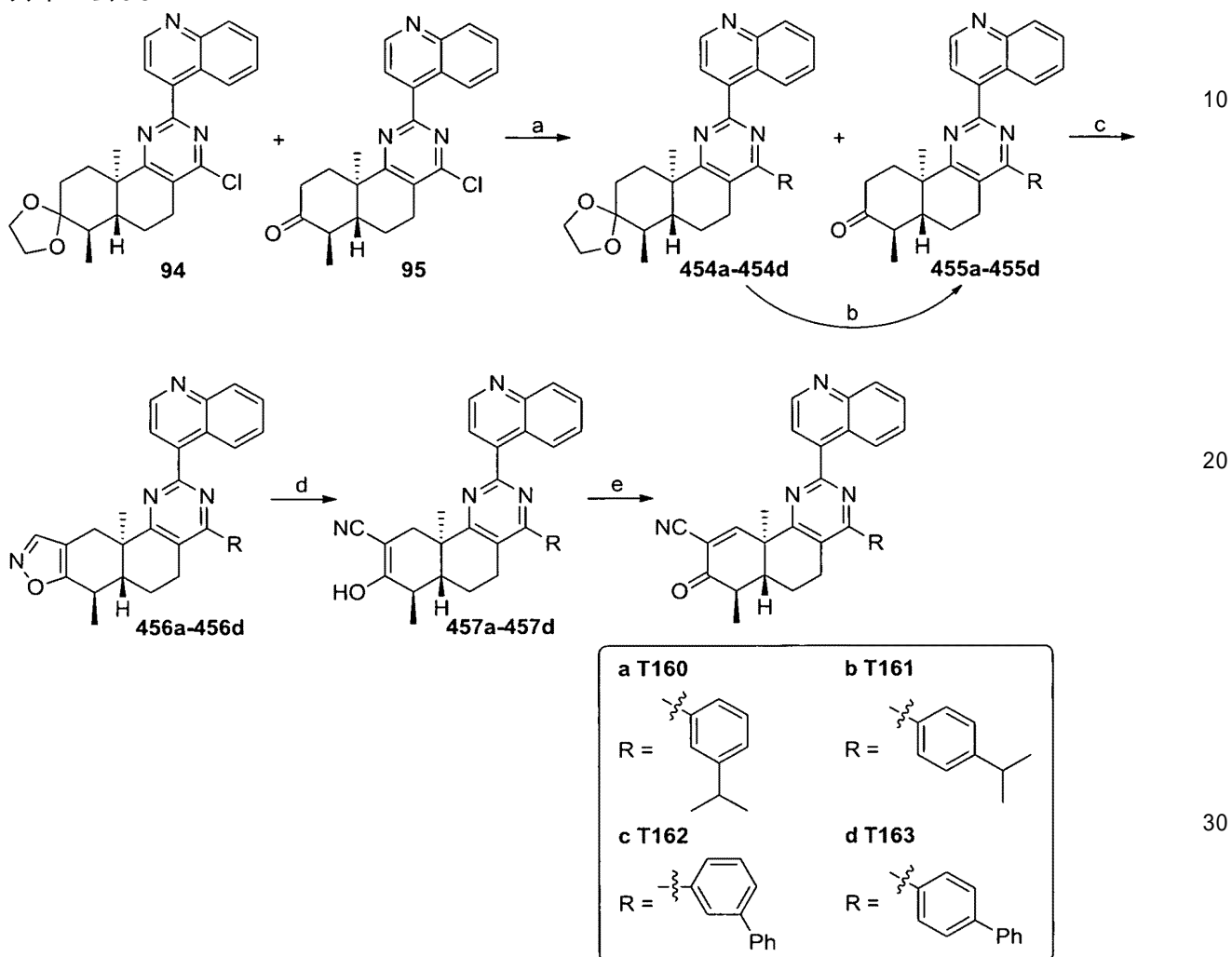
50

【 0 3 3 3 】

試薬および条件： a) i) アミジン塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) デス-マーチンペルヨージナン, CH_2Cl_2 , rt; c) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, rt; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 -rt; ii) aq. 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; e) NaOMe, MeOH, 55 ; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

【 0 3 3 4 】

スキーム 98



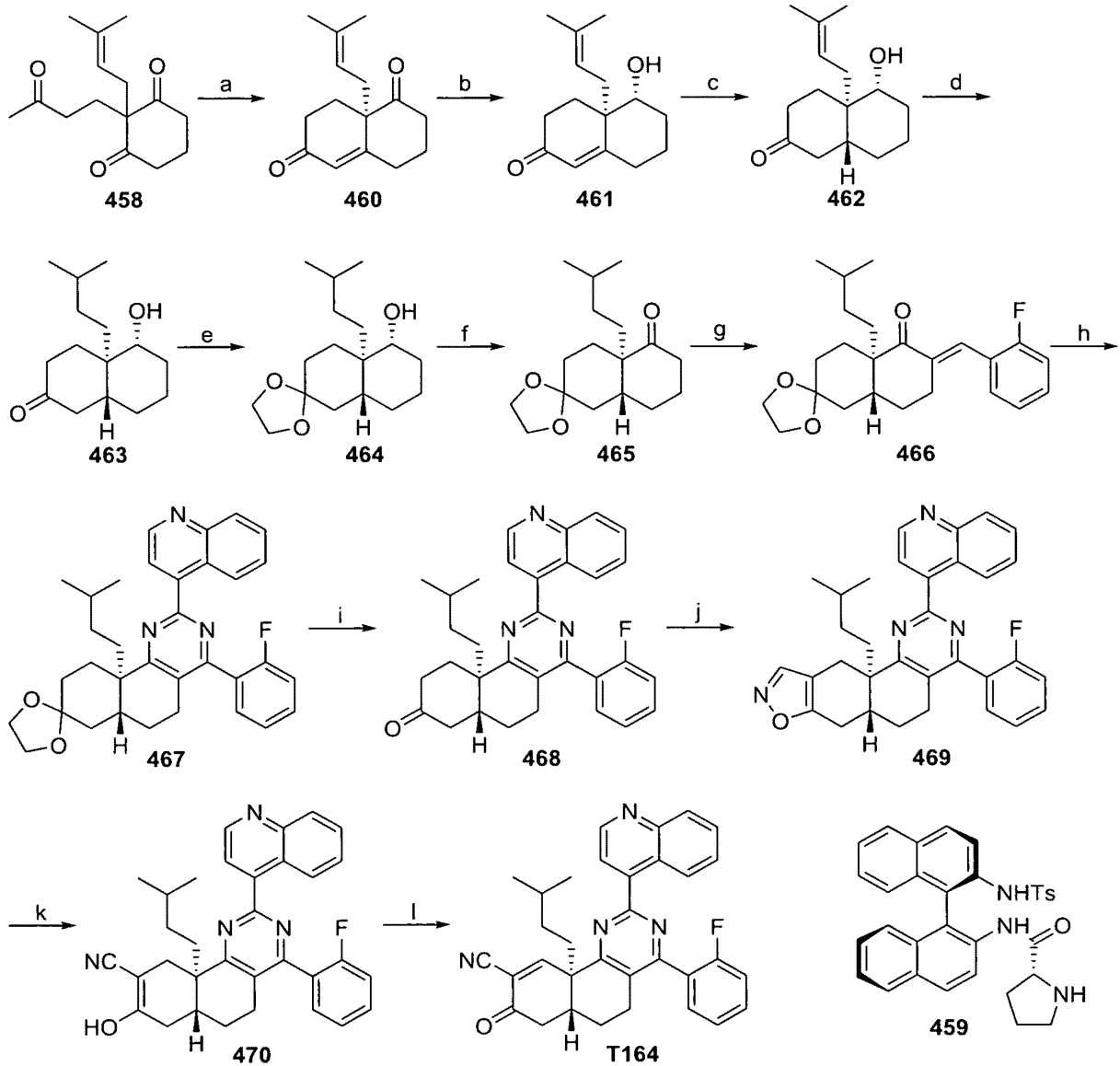
【 0 3 3 5 】

試薬および条件： a) アリールボロン酸, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3 , 1,4-ジオキサン, 90 ; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, rt; ii) aq. 12 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 , 2 h; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 3 6 】

スキーム 99

40



【 0 3 3 7 】

試薬および条件： a) 459, 安息香酸, rt; b) NaBH₄, EtOH, 0 ; c) Li/NH₃ (l), t-Bu OH, THF, -78 ; d) H₂, 10% Pd/C, EtOAc, 1 atm, rt; e) エチレングリコール, p-Ts OH · H₂O, ベンゼン, 還流, -H₂O; f) PDC, MgSO₄, CH₂Cl₂, rt; g) 2-F-PhCHO, KF/A I₂O₃, i-PrOH, rt; h) i) 4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; i) aq. 3 N HCl, THF, rt ~ 50 ; j) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH₂OH · HCl, EtOH, aq. 6 N HCl, 55 ; k) K₂CO₃, MeOH, rt; l) i) DBD MH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 3 8 】

スキーム100

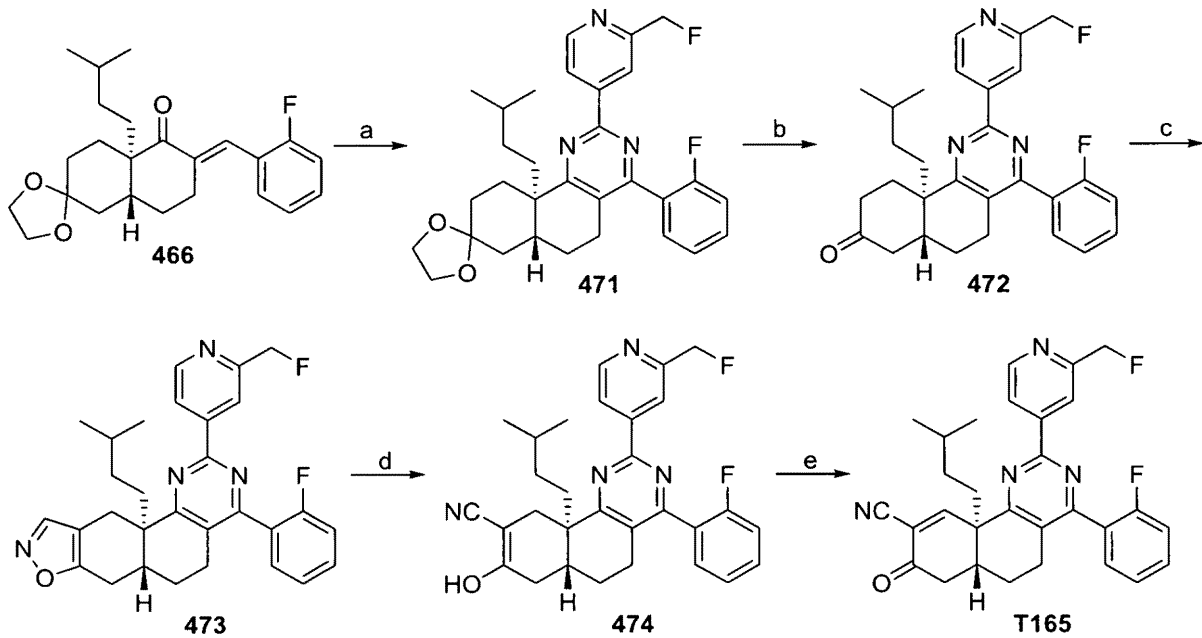
10

20

30

40

50



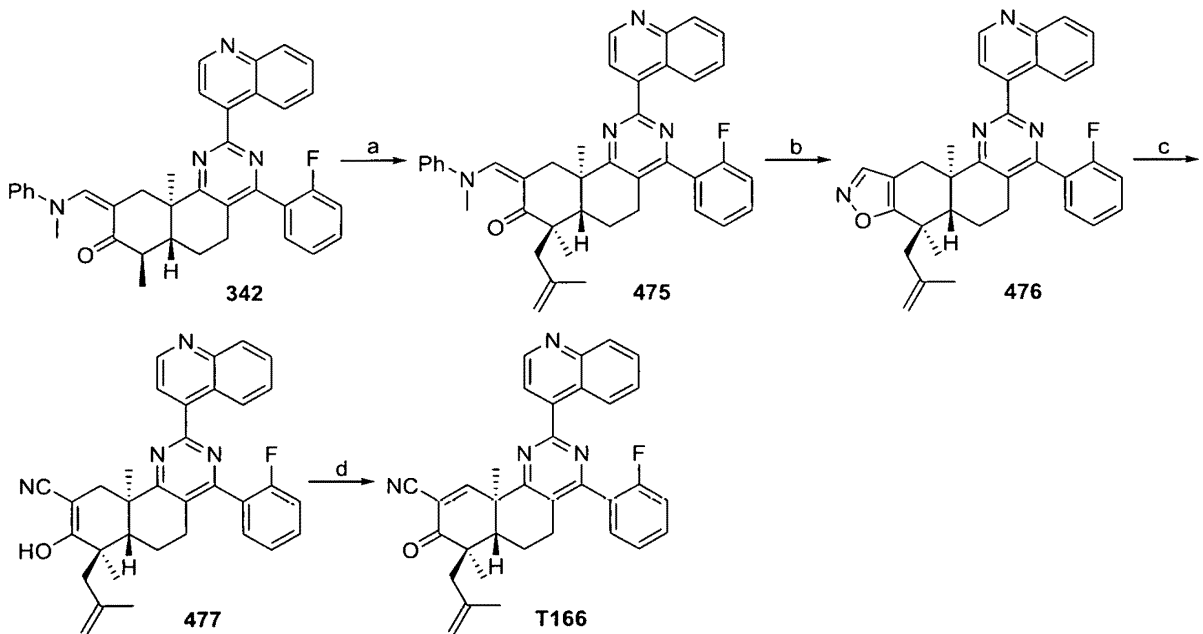
【 0 3 3 9 】

試薬および条件： a) i) アミジンHCl, K_2CO_3 , EtOH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) aq. HCl, THF, rt ~ 50 ; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) aq. HCl, $H_2NOH \cdot HCl$, EtOH, 55 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

20

【 0 3 4 0 】

スキーム101

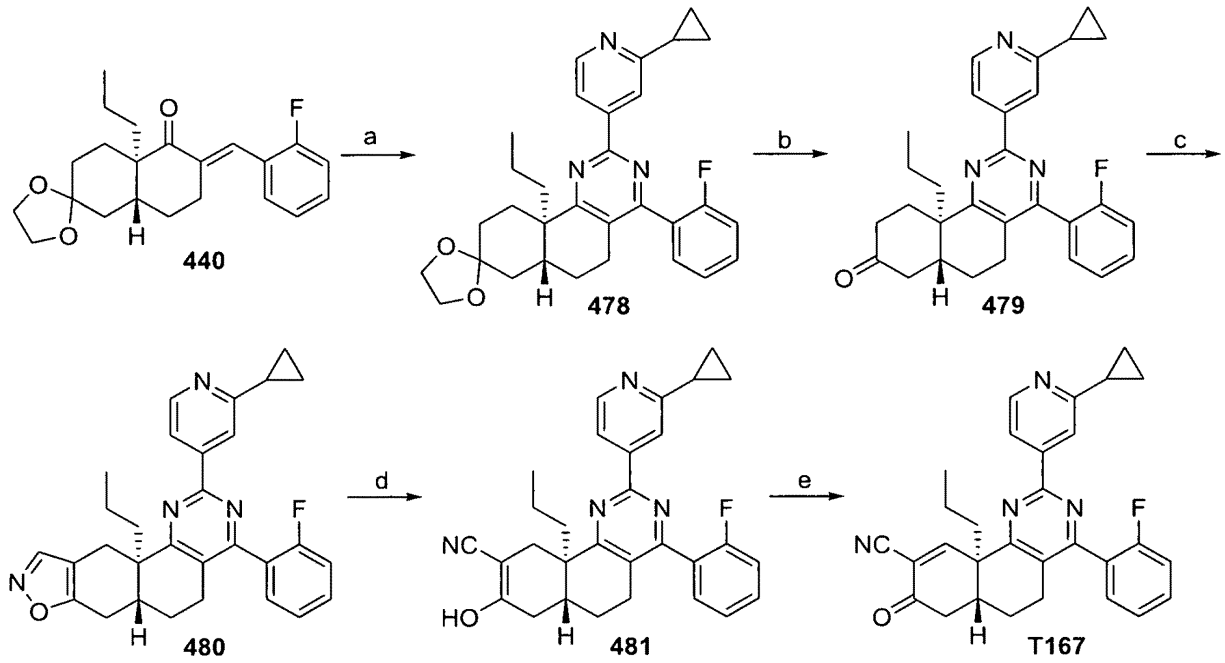


【 0 3 4 1 】

試薬および条件： a) *t*-BuOK, 3-クロロ-2-メチルプロペン, THF, 0 ~ rt; b) $H_2NOH \cdot HCl$, aq. HCl, EtOH, 60 ~ rt; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) DDQ, トルエン, rt。

【 0 3 4 2 】

スキーム102



10

【 0 3 4 3 】

20

試薬および条件 : a) i) 2-シクロプロピルイソニコチンイミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , Et OH, 還流; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) aq. 3 N HCl, THF, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, aq. 12 N HCl, 50 ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

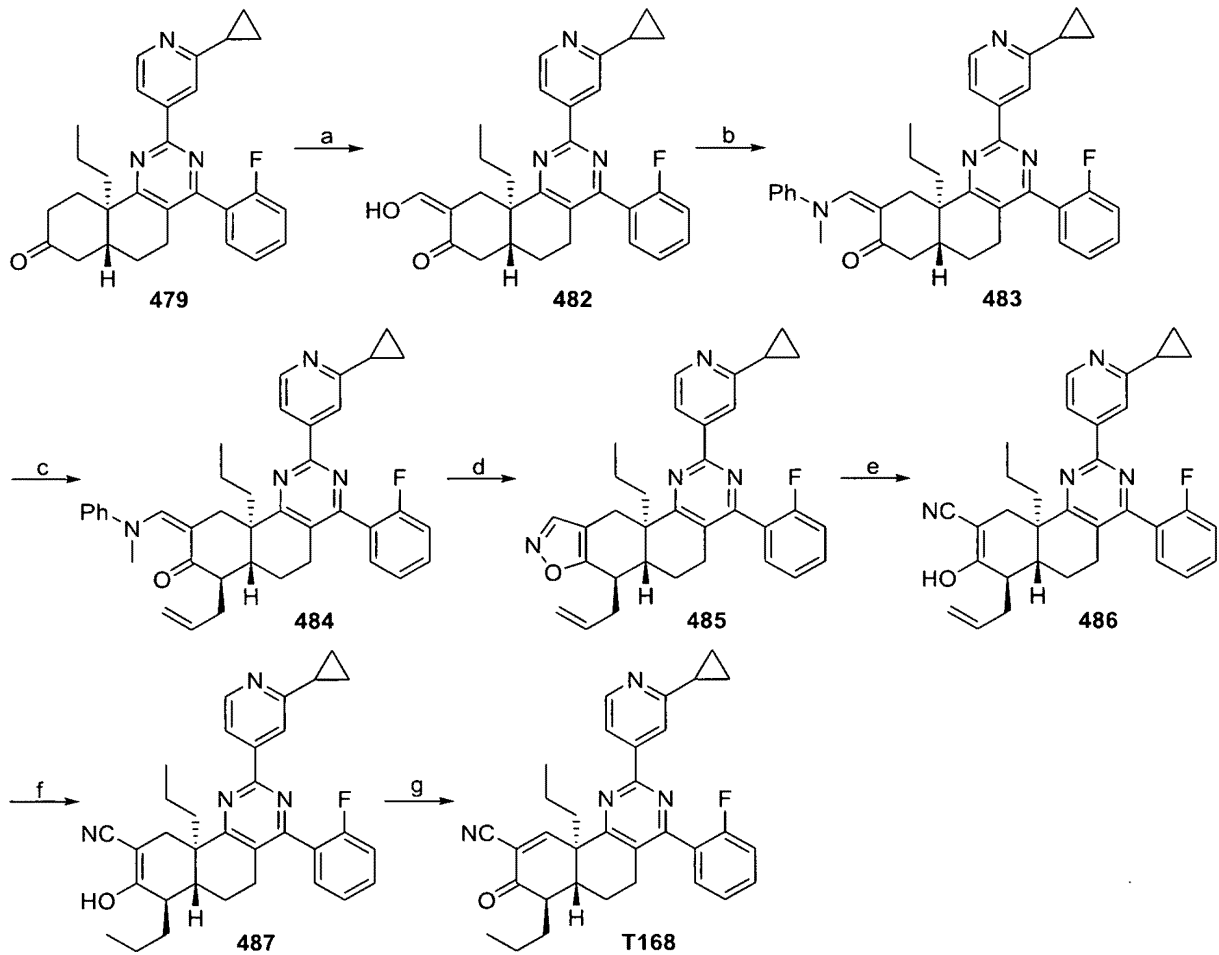
【 0 3 4 4 】

スキーム103

30

40

50



【 0 3 4 5 】

試薬および条件： a) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , rt ; b) *N*-メチルアニリン, 3 モレキュ
 ラーシープ, *p*- TsOH , CH_2Cl_2 , rt ; c) i) LDA , シクロヘキサン, THF , 0°C ; ii) 臭化アリ
 ル, 0°C ; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 1N aq. HCl , EtOH , 55°C ; e) K_2CO_3 , MeOH , rt ; f) $10\% \text{ Pd/C}$, H_2 (1 atm), EtOAc , rt ; g) i) DBDMH , DMF , 0°C ; ii) ピリジン, 60°C 。

【 0 3 4 6 】

スキーム104

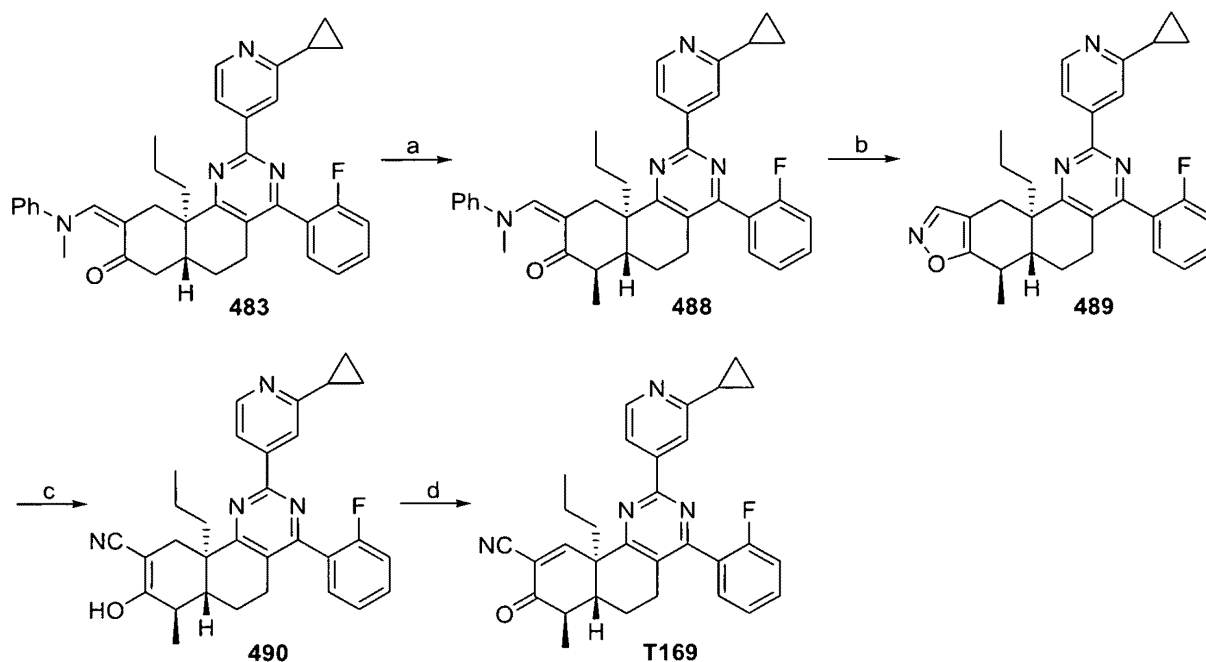
10

20

30

40

50



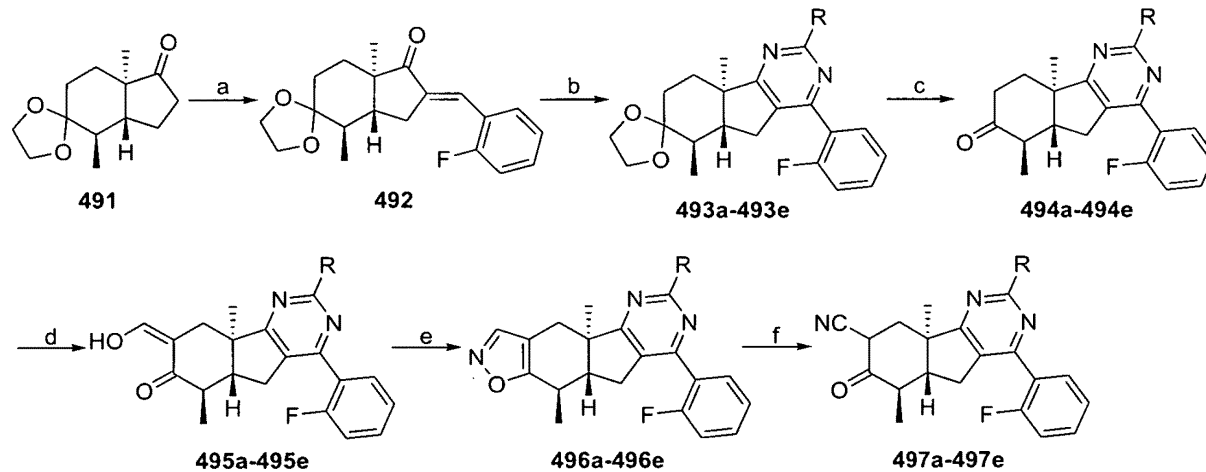
10

【 0 3 4 7 】

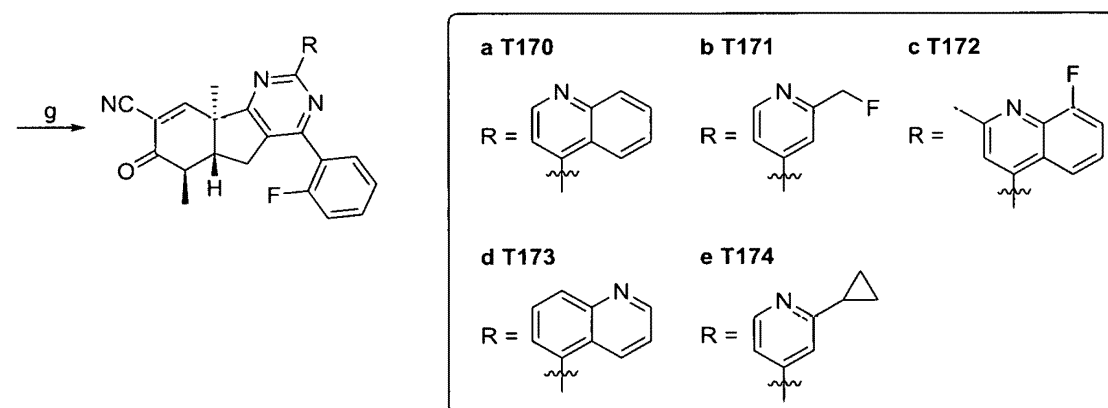
試薬および条件： a) i) LDA, シクロヘキサン, THF, 0 ; ii) MeI, 0 ; b) NH₂OH · HCl, EtOH, 1 N aq. HCl, 55 ; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 4 8 】

スキーム105



30



40

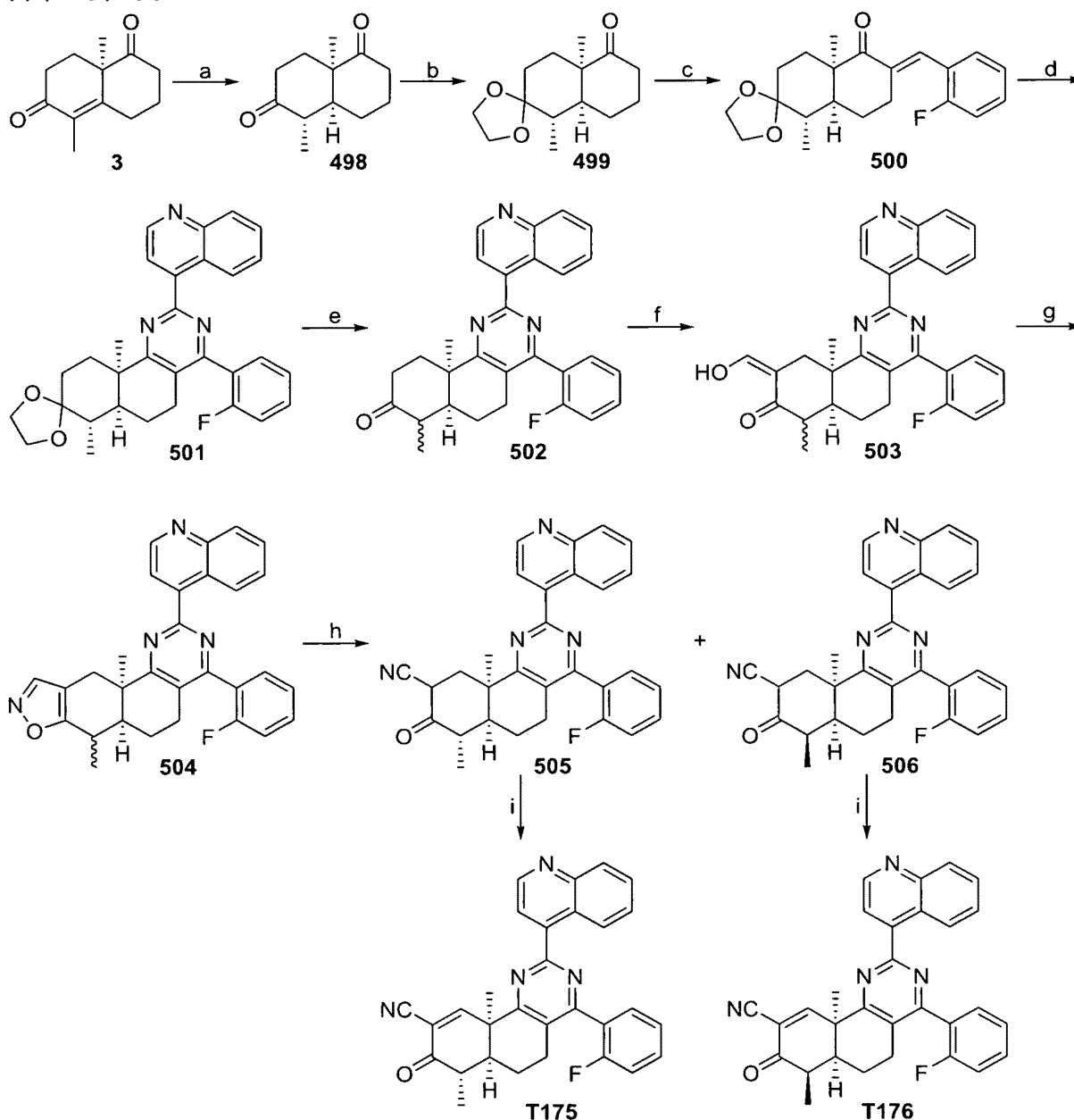
50

【 0 3 4 9 】

試薬および条件： a) 2-F-ベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, EtOH, rt; b) i) アミジンHCl, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; c) aq. HCl, THF, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; e) NH₂OH・HCl, 12 N aq. HCl, EtOH, 55 °C; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 °C; ii) ピリジン, 60 °C。

【 0 3 5 0 】

スキーム106



【 0 3 5 1 】

試薬および条件： a) H₂ (1 atm), 5% Pd/C, 95% aq. EtOH, rt; b) 2-エチル-2-メチル-1,3-ジオキソラン, p-TsOH, エチレングリコール, 150 °C; c) 2-F-ベンズアルデヒド, KF/Al₂O₃, EtOH, rt; d) i) アミジンHCl, K₂CO₃, EtOH, 還流; ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt; e) aq. HCl, THF, rt; f) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; g) NH₂OH・HCl, 12 N aq. HCl, EtOH, 55 °C; h) K₂CO₃, MeOH, rt; i) 1) DBDMH, DMF, 0 °C; 2) ピリジン, 60 °C。

【 0 3 5 2 】

スキーム107

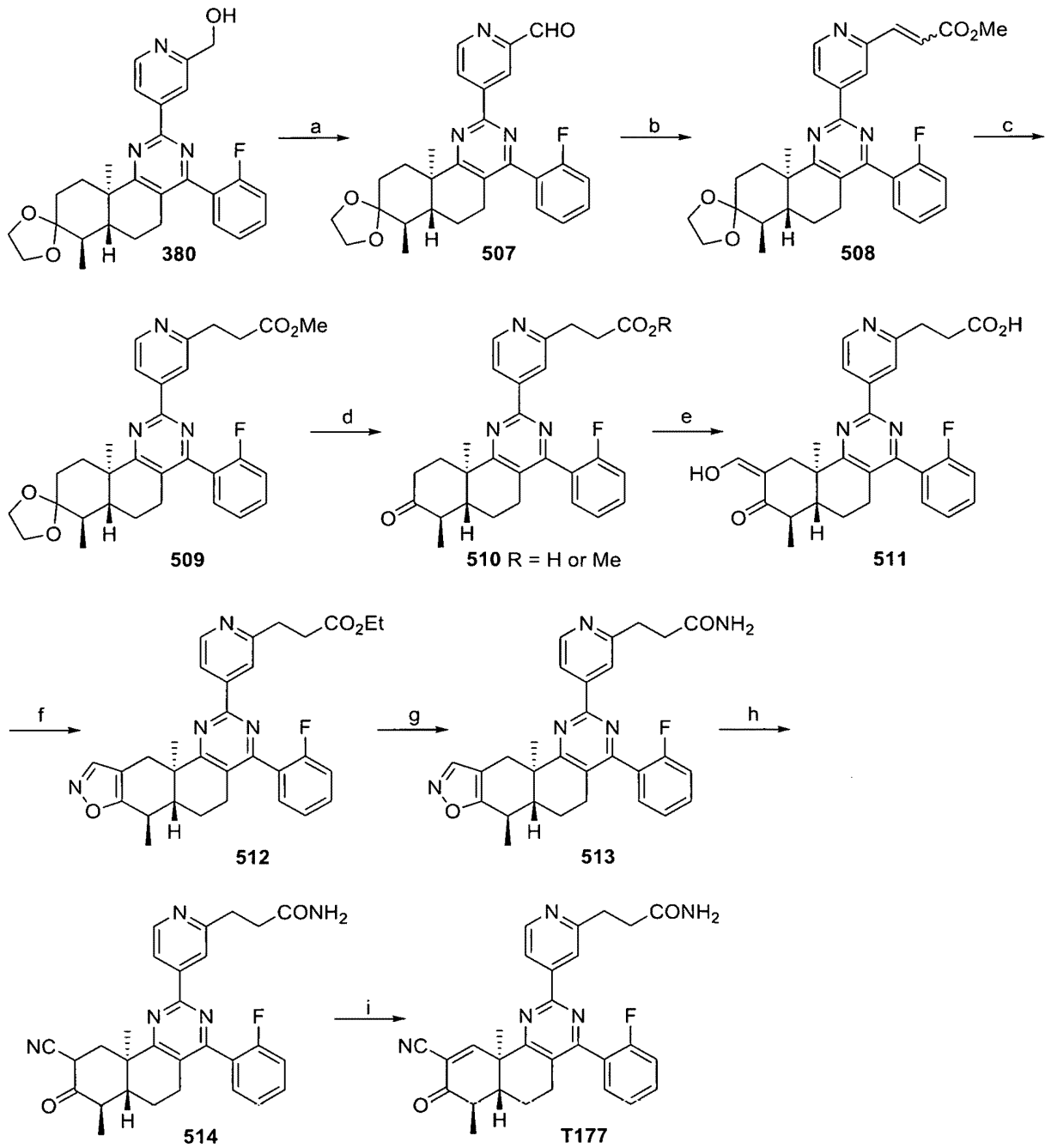
10

20

30

40

50



【 0 3 5 3 】

試薬および条件 : a) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) (トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル, ベンゼン, rt; c) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOAc, rt; d) 3 N aq. HCl, THF, rt; e) HCO_2Et , NaOEt, EtOH, rt; f) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60 ~ rt; g) NH_4Cl , Al Me_3 , トルエン, 0 ~ rt; h) K_2CO_3 , MeOH, rt; i) 1) DBDMH, DMF, 0 ; 2) ピリジン, 60 .

【 0 3 5 4 】

スキーム108

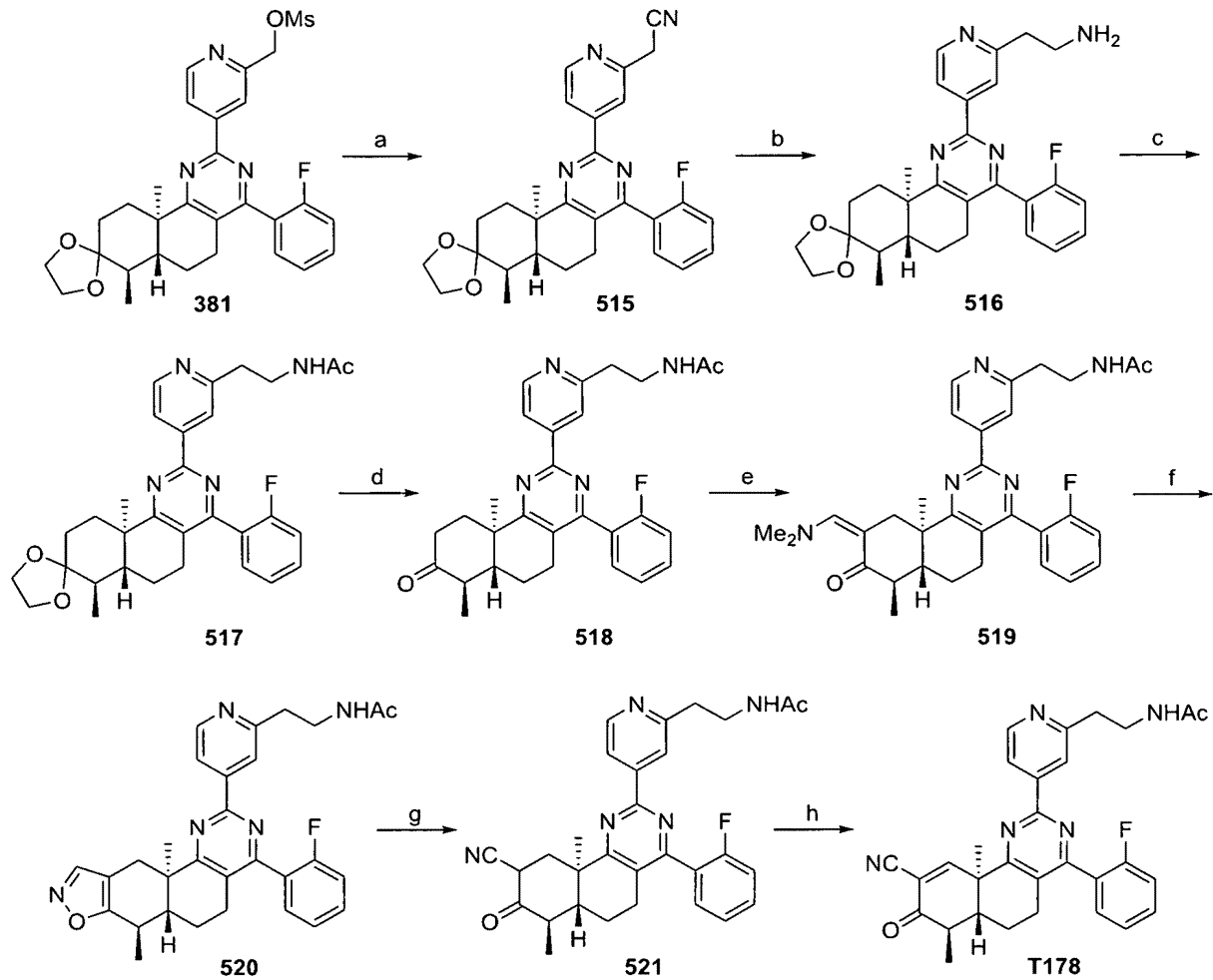
10

20

30

40

50



10

20

【 0 3 5 5 】

試薬および条件 : a) KCN, 18-クラウン-6, MeCN, 50 ; b) H₂ (1 atm), W2ラネーニッケル, MeOH, rt; c) NaOAc, Ac₂O, rt; d) 3 N aq. HCl, THF, rt; e) N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール, 100 ; f) NH₂OH · HCl, AcOH, EtOH, 60 ~ rt; g) K₂CO₃, MeOH, rt; h) 1) DBDMH, DMF, 0 ; 2) ピリジン, 60 。

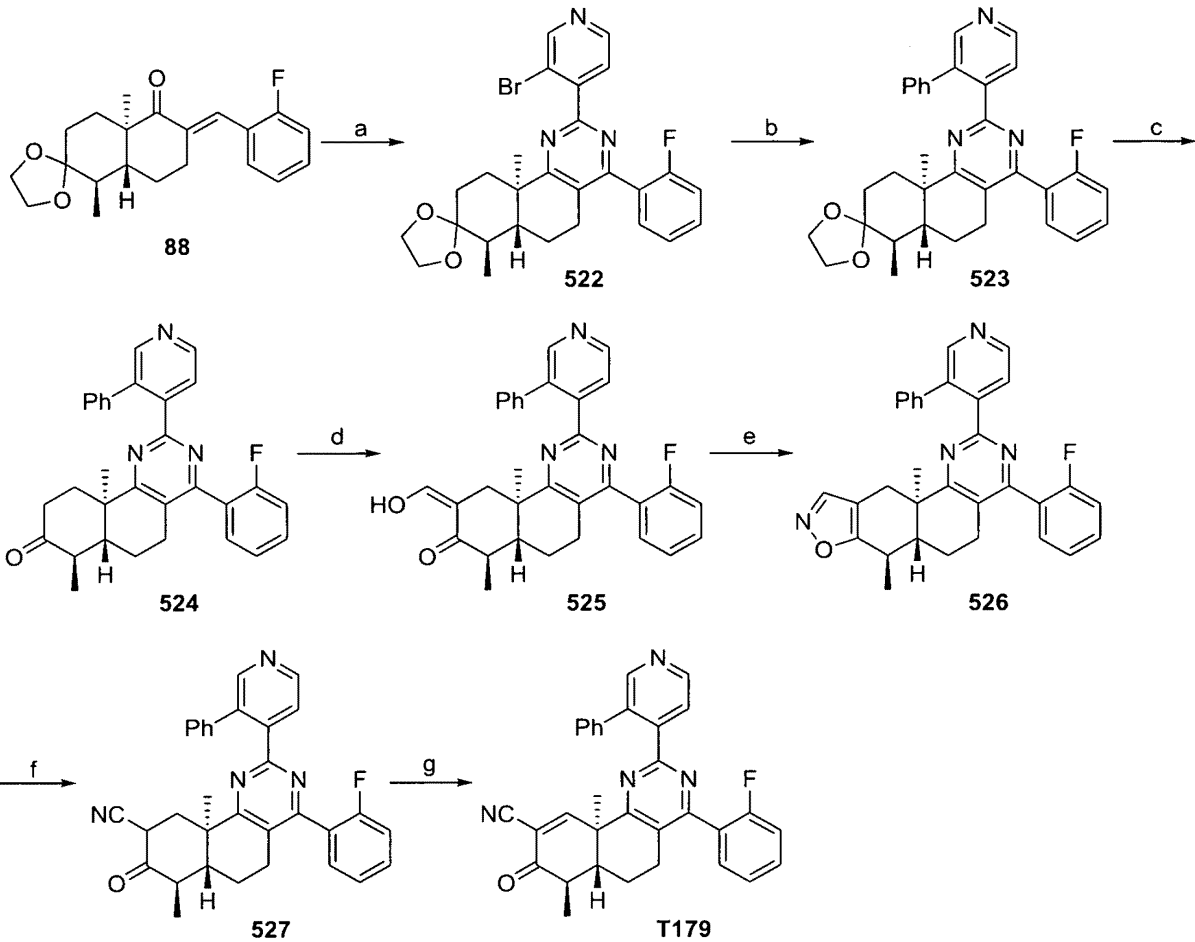
30

【 0 3 5 6 】

スキーム109

40

50



【 0 3 5 7 】

試薬および条件 : a) i) 3-ブロモイソニコチンイミドアミド塩酸塩, K_2CO_3 , EtOH, rt ~ 80 ; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-ジオキサン, DMF, 100 ; c) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ~ rt; f) K_2CO_3 , MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

【 0 3 5 8 】

スキーム110

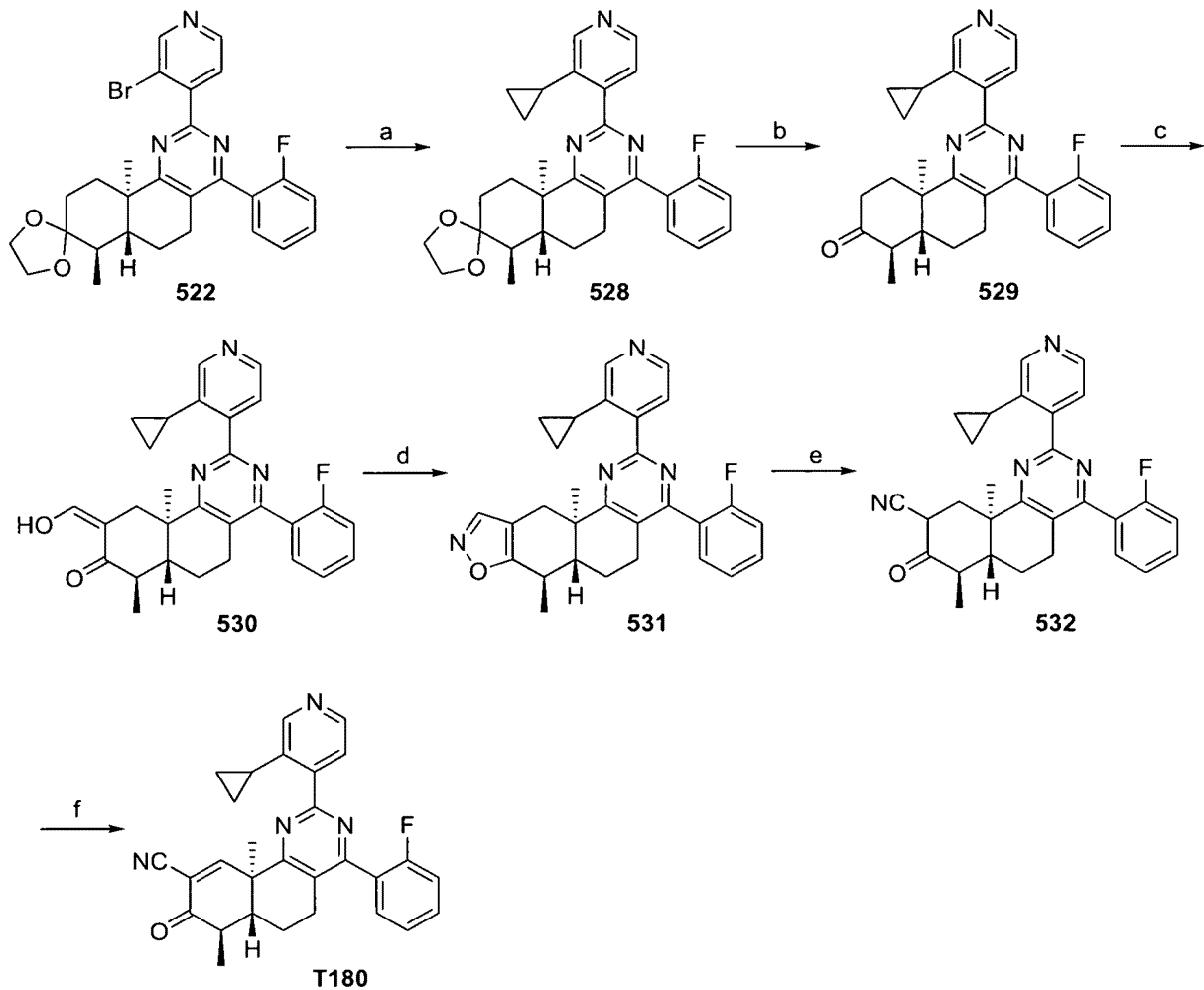
10

20

30

40

50



10

20

【 0 3 5 9 】

試薬および条件： a) シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$, RuPhos, トルエン, 水, 100 ; b) aq. 3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ~ rt; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 60 。

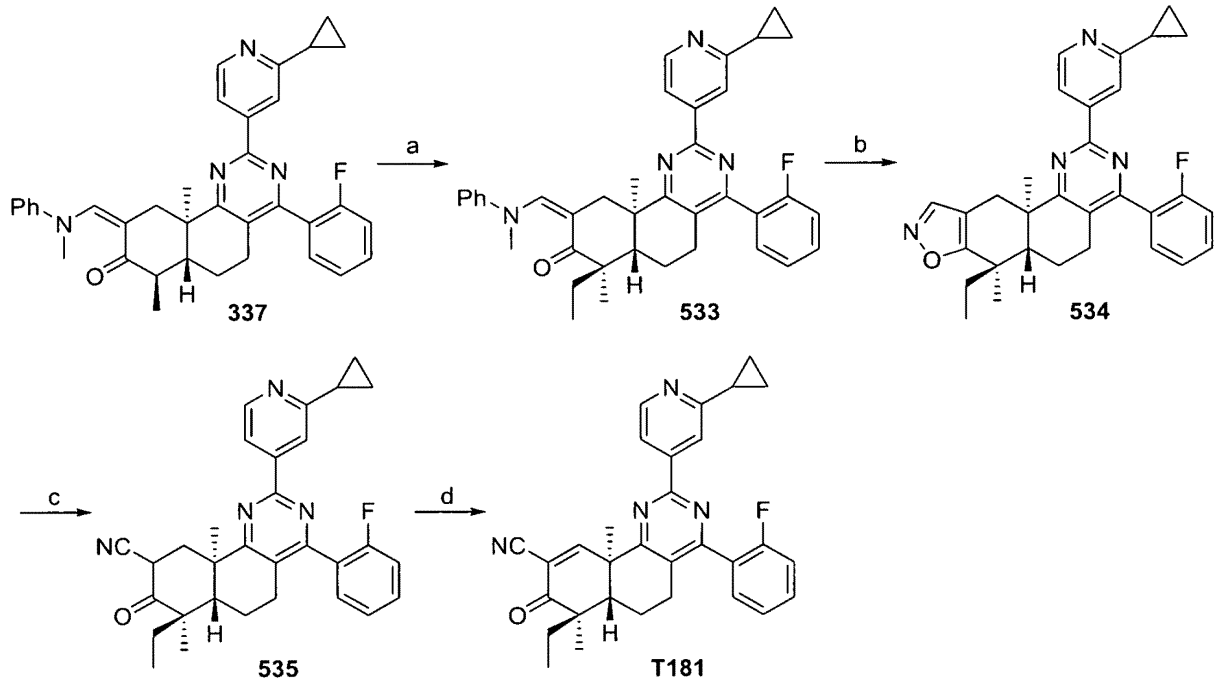
30

【 0 3 6 0 】

スキーム111

40

50



10

【 0 3 6 1 】

20

試薬および条件： a) t-BuOK, EtI, THF, 0 ; b) NH₂OH · HCl, 1 N aq. HCl, EtOH, 60 ; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, DMF, 55 。

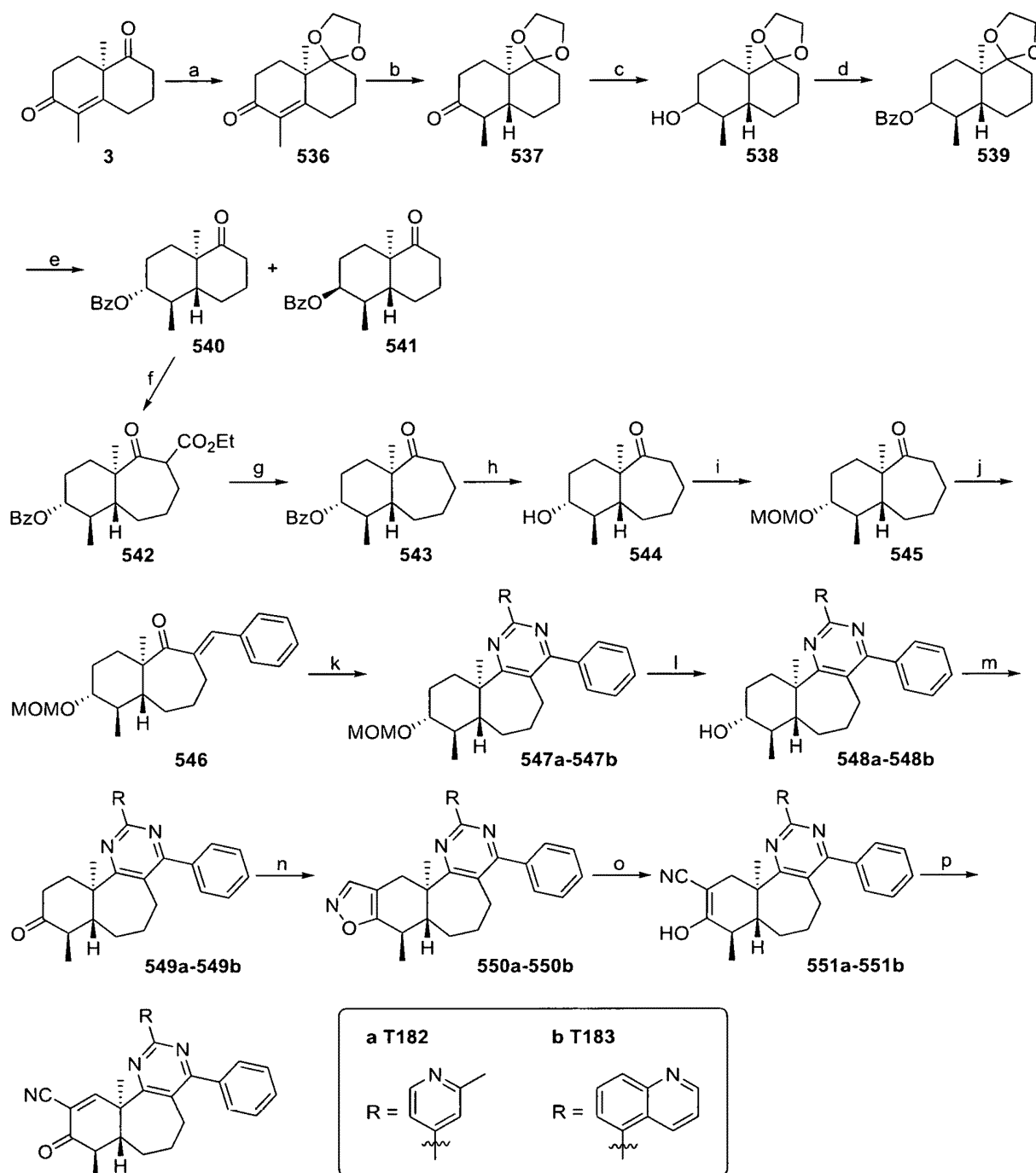
【 0 3 6 2 】

スキーム112

30

40

50



10

20

30

【 0 3 6 3 】

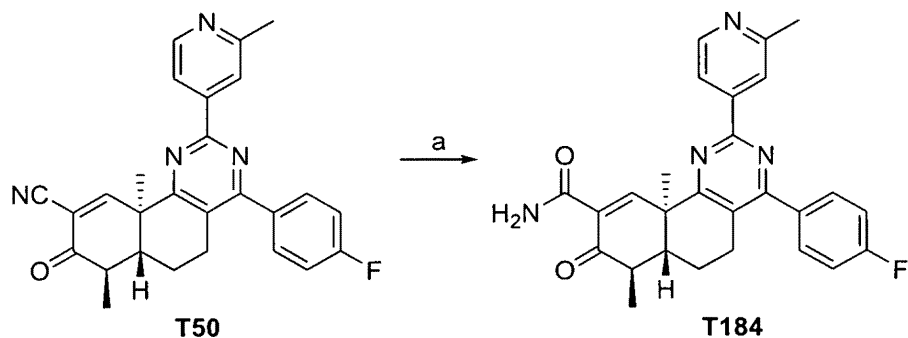
試薬および条件： a) エチレングリコール, p-TsOH · H₂O, 15 ; b) Li, NH₃ (liq.), H₂O, THF, -78 ~ -30 ; c) LiAlH₄, Et₂O, -78 ; d) PhCOCl, ピリジン, CH₂Cl₂, 15 ; e) 3 N aq. HCl, EtOH, 20 ; f) ジアゾ酢酸エチル, BF₃ · OEt₂, Et₂O, 0 ~ 25 ; g) LiI, H₂O, 2,4,6-コリジン, 150 ; h) 2 M aq. NaOH, EtOH, 15 ; i) MOMCl, (i-Pr)₂EtN, CH₂Cl₂, rt; j) PhCHO, t-BuOK, t-BuOH, 還流; k) 2-メチルイソニコチンイミドアミド塩酸塩, t-BuOK, 1,4-ジオキサン, 200 , マイクロ波; l) 12 N aq. HCl, THF, H₂O, rt; m) デス-マーチンペルヨージナン, CH₂Cl₂, rt; n) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0 ~ rt; ii) 12 N aq. HCl, NH₂OH · HCl, EtOH, 55 ; o) NaOMe, MeOH, 55 ; p) i) DBDMH, DMF, 0 ; ii) ピリジン, 55 。

40

【 0 3 6 4 】

スキーム113

50



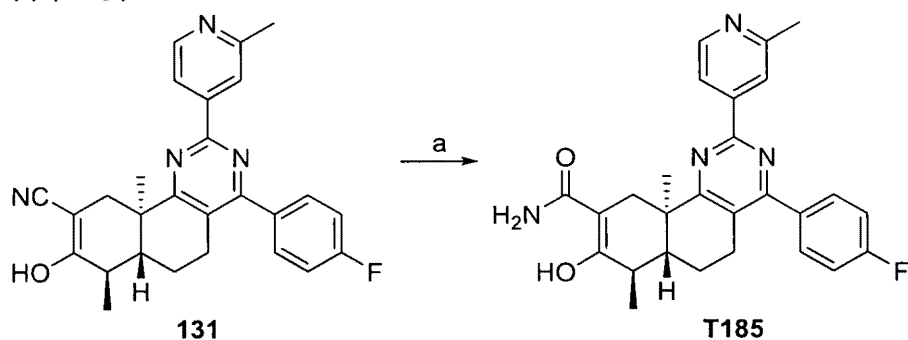
10

【0365】

試薬および条件： a) ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II), EtOH, H₂O, 還流。

【0366】

スキーム114



20

【0367】

試薬および条件： a) ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II), EtOH, H₂O, 還流。

【0368】

ii. 特性評価

30

I. 一般情報

特に明記しない限り、市販の試薬を受け取った状態のまま使用し、全ての反応を窒素雰囲気下で実行した。特に明記しない限り、カルボキシイミドアミドを、文献に報告された手順 (Garigipati, 1990) を使用して対応するニトリルまたはカルボン酸エステルから調製した。全ての溶媒はHPLCまたはACS等級のものであった。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、400 MHz (¹H NMR) または100 MHz (¹³C NMR) の動作周波数でVarian Inova-400分光計において記録した。化学シフト () は、残存溶媒と比べてppmで (通常、¹H NMRについてクロロホルム 7.26 ppm)、結合定数 (J) はHzで与える。多重度は、一重線についてはs、二重線についてはd、三重線についてはt、四重線についてはq、多重線についてはmとして作表される。質量スペクトルは、Waters Micromass ZQまたはAgilent 6120質量分析計において記録した。

40

【0369】

II. 化合物特性評価

化合物2：化合物1 (750.00 g, 5.95 mol) を MeCN (8 L) 中に溶解した。エチルビニルケトン (625.15 g, 7.43 mol) およびウイノロネミン (uinolonemine) (962.57 g, 9.51 mol) を、10 分で滴下した。混合物を約4時間攪拌し、この間、温度を25 未満に維持した。TLC (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 3/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。MeCNをロータリーエバポレーターにおいて除去し、残渣を酢酸エチル(8 L)で希釈した。混合物をaq. sat. KH₂PO₄ (8 L)、およびブライン(5 L)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾過ケーキをMeCN (1 L)で洗浄した。合

50

合わせた濾液を濃縮し、化合物2 (1.20 kg, 96%収率)を黄色オイルとして得た。m/z = 211.1 (M+1)。

【0370】

化合物3：MeCN (2.1 L)中の化合物2 (425.00 g, 2.02 mol)、R-フェニルアラニン(267.11 g, 1.62 mol)、(1S)-(+)-カンファースルホン酸(281.72 g, 1.21 mol)の懸濁液を、50 °Cで24時間、次いで60 °Cで48時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、EtOAc (3 L)とaq. sat. NaHCO₃ (3 L)とに分配した。有機抽出物をブライン(3 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルパッドを通して濾過し、8/1~6/1 石油エーテル/EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、粗製化合物3 (388 g, 定量的収率)を得た。

10

【0371】

粗製化合物3 (1.55 kg, 8.06 mol)をMTBE (1.55 L)中に溶解した。混合物を0 °Cへ冷却し、精製化合物3を種として加えた。混合物を0 °Cで2時間維持し、次いで-10 °Cへ冷却し、同じ温度で24時間維持した。沈殿物を濾過によって収集し、冷MTBE (300 mL)で洗浄し、化合物3 (792 g, 51%収率)を白色固体として得た。m/z = 193.1 (M+1)。

【0372】

化合物4：化合物3 (200.00 g, 1.04 mol)をEtOH (2.80 L)中に溶解し、-5 °C (内部温度)へ冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(11.02 g, 291.30 mmol)を、30分間にわたって少しずつ添加した。混合物を2時間攪拌し、この間、内部反応温度を0 °C未満に制御した。TLC (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 1/1)は、出発物質が完全に消費されたことを示した。酢酸(96 mL, 1.68 mol)を滴下した。30分間攪拌した後、反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した。EtOAc (1.5 L)を添加し、混合物を0 °Cへ冷却した。aq. NaOH [NaOH (80 g, 2 mol)および氷水(1 L)から作製]を添加し、pHを約8へ調節した。溶液をEtOAc (500 mL x 3)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(1 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルパッドを通して濾過し、真空内で濃縮し、化合物4 (204.20 g, 定量的収率)を粘着性無色オイルとして得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 195.1 (M+1)

20

【0373】

化合物5：EtOAc (2.00 L)中の化合物4 (204.20 g, 1.04 mol)の溶液へ、5%パラジウム/硫酸バリウム(25.00 g)を添加した。混合物を水素(15 psi)下にて20 °Cで96時間攪拌した。触媒を濾別し、EtOAc (500 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄物を濃縮し、化合物5 (207 g, 定量的収率)をオイルとして得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【0374】

化合物6：EtOH (2.00 L)中の化合物5 (207.00 g, 1.04 mol)の溶液を、20 °Cのaq. 3 N HCl (738.4 mL, 2.22 mol)で処理した。混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (2.5 L)で希釈し、ブライン(2 x 1 L)で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルのパッドを通して濾過し(10/1~8/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、粗生成物を淡黄色固体(203.25 g)として得た。固体を40 °CのMTBE (1.22 L)中に溶解し、n-ペンタン(1.22 mL)を添加した。溶液を室温へ冷却し、精製化合物6を種として加え、-20 °Cで16時間維持した。沈殿物を濾過によって収集し、MTBEおよびn-ペンタンの冷(-20 °C)混合物(1/1, 100 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物6 (98 g, 48%収率)を白色固体として得た。m/z = 197.2 (M+1)

40

【0375】

化合物7：トルエン(2.60 L)中の化合物6 (118.00 g, 601.15 mmol)の溶液へ、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(15.11 g, 60.13 mmol)およびエチレングリコール(373.13 g, 6.01 mol)を連続的に添加した。反応物をディーン・スターク・トラップで3時間加熱還流した。TLC (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応が完了したことを示した。混合物を室温へ冷却し、水(2 x 1 L)で洗浄した。水性洗浄物をトルエン(2 x 1 L)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物7 (

50

158.00 g, 定量的収率)をガラス状固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 241.1 (M+1)。

【0376】

化合物8：リン酸ナトリウム二塩基性十二水和物(18.5 g, 51.66 mmol)およびタンゲステン酸ナトリウムウイノロン (uinolone) (4.26 g, 12.90 mmol)を、aq. 30% H₂O₂ (175.49 g, 1.55 mol)中に溶解し、黄色溶液を得た。溶液を、15分間にわたって60 のN,N-ジメチルアセトアミド(2.60 L)中の化合物7 (311.00 g, 1.29 mol)の溶液へ滴下した。混合物を90 で3時間加熱した。TLC (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 3:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を室温へ冷却し、EtOAc (5 L)で希釈した。混合物をaq. 10% Na₂SO₃ (2.5 L)および水(4×2 L)で連続的に洗浄した。水性洗浄物をEtOAc (2×1 L)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(2×1 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を40 のヘプタン(880 mL)中に溶解した。溶液を4 で1時間冷却し、精製化合物8を種として加え、次いで-20 で20時間維持した。沈殿物を濾過によって収集し、冷(-20)ヘプタン(300 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物8 (198.2 g, 64%収率)を白色固体として得た。m/z = 239.2 (M+1)。

10

【0377】

化合物9：THF (63 mL)中の化合物8 (10 g, 42.0 mmol)の攪拌溶液へ、窒素下にて室温で炭酸ジメチル(35.3 mL, 419.3 mmol)および水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 5.1 g, 127.5 mmol)を連続的に添加した。添加後、混合物を80 で16時間加熱し、0 へ冷却した。反応をaq. sat. KH₂PO₄の滴下によってクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~10%アセトンで溶出)、化合物9 (11.1 g, 89%収率)を白色固体として得た。m/z = 297 (M+1)。

20

【0378】

化合物10：化合物9 (5.47 g, 18.47 mmol)をEtOH (65 mL)中に取った。チオ尿素(14 g, 183.9 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(2.1 g, 18.71 mmol)を添加した。16時間加熱還流した後、反応混合物を濃縮し、水(50 mL)と混合し、aq. 3 N HClで中和した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物10 (5.95 g, 定量的収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 323 (M+1)。

【0379】

化合物11：クロロ酢酸(17.5 g, 185.2 mmol)中の化合物10 (5.95 g, 18.47 mmol)を、75 で1時間加熱した。水(15 mL)を添加し、混合物を100 で4時間加熱した。aq. conc. HCl (1.5 mL, 18 mmol)を添加した。混合物を100 でさらに16時間加熱し、冷却し、氷水(50 mL)で希釈した。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させ、化合物11 (4.8 g, 99%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 263 (M+1)。

30

【0380】

化合物12：化合物11 (4.8 g, 18.30 mmol)をPOCl₃ (25 mL)中に取った。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.6 g, 20.12 mmol)を添加した。混合物を90 で16時間加熱し、冷却し、氷中へ注いだ。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物12 (2.3 g, 42%収率)を褐色固体として得た。m/z = 299 (M+1)。

40

【0381】

化合物13：MeOH (3.3 mL)中の化合物12 (100 mg, 0.33 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 0.10 mL, 0.43 mmol)を添加した。混合物を50 で1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 1 N HCl (0.5 mL, 0.5 mmol)を添加し、混合物を濃縮した。残渣をEtOAcと水とに分配し、有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~20% EtOAcで溶出)、化合物13 (82 mg, 83%収率)を白色固体として得た。m/z = 295 (M+1)。

【0382】

化合物14a：1,2-ジメトキシエタン(2.1 mL)およびDMF (4.2 mL)中の化合物13 (150

50

mg, 0.509 mmol)、2-メトキシピリジン-4-ボロン酸(111 mg, 0.726 mmol)、トリフェニルホスフィン(50.8 mg, 0.194 mmol)、リン酸カリウム(324 mg, 1.528 mmol)の混合物に、N₂を30分間スパージした。酢酸パラジウム(II)(22.9 mg, 0.102 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応混合物を95 で2時間加熱し、室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物14a (136 mg, 73%収率)を白色固体として得た。m/z = 368 (M+1)。

【0383】

化合物15a：ギ酸エチル(3 mL, 37.3 mmol)中の化合物14a (130 mg, 0.354 mmol)の攪拌溶液へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.81 mL, 3.51 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. KH₂PO₄とEtOAcとに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOH (3 mL)および水(0.3 mL)中に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン(32 mg, 0.46 mmol)で処理した。混合物を55 で一晩加熱し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣を水とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物15a (95 mg, 68%収率)を白色固体として得た。m/z = 393 (M+1)。

10

【0384】

化合物16a：MeOH (2 mL)中の化合物15a (86.9 mg, 0.221 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.3 mL, 1.30 mmol)を添加した。反応混合物を55 で3時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. KH₂PO₄とEtOAcとに分配し、有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物16a (58 mg, 67%収率)を固体として得た。m/z = 393 (M+1)。

20

【0385】

T2：ベンゼン(14 mL)中の化合物16a (56 mg, 0.143 mmol)の溶液へ、室温でDDQ (42 mg, 0.186 mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物T2 (28 mg, 50%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 6.7, 18.7 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 391 (M+1)

30

【0386】

化合物14b：1,2-ジメトキシエタン(2.1 mL)およびDMF (4.2 mL)中の化合物13 (150 mg, 0.509 mmol)、2-メチルピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル(168 mg, 0.767 mmol)、トリフェニルホスフィン(50.8 mg, 0.194 mmol)、リン酸カリウム(324 mg, 1.53 mmol)の混合物に、窒素を30分間スパージした。酢酸パラジウム(II) (22.9 mg, 0.102 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応混合物を95 で16時間加熱し、室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物14b (140 mg, 78%収率)を白色固体として得た。m/z = 352 (M+1)。

40

【0387】

化合物15b：ギ酸エチル(3 mL, 37.3 mmol)中の化合物14b (130 mg, 0.370 mmol)の攪拌溶液へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.85 mL, 3.68 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. KH₂PO₄とEtOAcとに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOH (4 mL)および水(0.4 mL)中に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン(33.5 mg, 0.482 mmol)で処理した。混合物を55 で一晩加熱し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣を水とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物15b (98 mg, 70

50

%収率)を白色固体として得た。m/z = 377 (M+1)。

【0388】

化合物16b : MeOH (2 mL)中の化合物15b (90 mg, 0.239 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.33 mL, 1.43 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで3時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. KH₂PO₄とEtOAcとに分配し、有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物16b (66 mg, 73%収率)を黄白色固体として得た。m/z = 377 (M+1)。

【0389】

化合物T3 : ベンゼン(14 mL)中の化合物16b (60 mg, 0.159 mmol)の溶液へ、室温でDDQ (47 mg, 0.207 mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 60% EtOAcで溶出)、化合物T3 (22 mg, 37%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 6.7, 18.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 375 (M+1)

10

【0390】

化合物14c : マイクロ波バイアル中の1,2-ジメトキシエタン(1.4 mL)およびDMF (0.7 mL)中の化合物13 (50 mg, 0.17 mmol)、3-ピコリン-4-ボロン酸(35 mg, 0.26 mmol)、トリフェニルホスフィン(17 mg, 0.065 mmol)、リン酸カリウム(108 mg, 0.51 mmol)および酢酸パラジウム(7.6 mg, 0.034 mmol)に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで5時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、シリカゲルプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物14c (58 mg, 97%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 352 (M+1)。

20

【0391】

化合物15c : 酢酸エチル(0.55 mL)中の化合物14c (80 mg, 0.23 mmol)の攪拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.78 mL, 3.38 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.57 mL, 3.42 mmol)、EtOH (2.3 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(24 mg, 0.35 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで4時間加熱した。EtOAcを添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物15c (63 mg, 74%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 377 (M+1)。

30

【0392】

化合物16c : 化合物15c (55 mg, 0.15 mmol)をMeOH (1.5 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 50 μL, 0.22 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% KH₂PO₄で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 35%アセトンで溶出)、化合物16c (48 mg, 87%収率)を白色固体として得た。m/z = 377 (M+1)。

40

【0393】

T4 : 化合物16c (38 mg, 0.10 mmol)をトルエン(2 mL)およびベンゼン(1 mL)中に溶解した。DDQ (25 mg, 0.11 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで1時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 35%アセトンで溶出)、化合物T4 (22 mg, 58%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 375 (M+1)

【 0 3 9 4 】

化合物14d : マイクロ波バイアル中の1,2-ジメトキシエタン(2.1 mL)およびDMF (1.1 mL)中の化合物13 (150 mg, 0.51 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸(93 mg, 0.76 mmol)、トリフェニルホスフィン(51 mg, 0.19 mmol)、リン酸カリウム(324 mg, 1.52 mmol)および酢酸パラジウム(22 mg, 0.10 mmol)に、窒素を5分間スパージした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで5時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、シリカゲルプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物14d (155 mg, 90%収率)を白色泡状固体として得た。 *m/z* = 338 (M+1)。

10

【 0 3 9 5 】

化合物15d : ギ酸エチル(0.64 mL)中の化合物14d (90 mg, 0.27 mmol)の攪拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.93 mL, 4.03 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol)、EtOH (2.5 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(28 mg, 0.40 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで3時間加熱した。EtOAcを添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物15d (63 mg, 65%収率)を得た。 *m/z* = 363 (M+1)。

20

【 0 3 9 6 】

化合物16d : 化合物15d (63 mg, 0.17 mmol)をMeOH (1.7 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 60 μL, 0.26 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% KH₂PO₄で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物16d (68 mg, 定量的収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 363 (M+1)。

30

【 0 3 9 7 】

T5 : 化合物16d (60 mg, 0.17 mmol)をベンゼン(3.3 mL)中に溶解した。DDQ (41 mg, 0.18 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで40分間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物T5 (30 mg, 50%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 5.9, 19.1 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 361 (M+1)

40

【 0 3 9 8 】

化合物14e : 化合物13 (50 mg, 0.17 mmol)、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸(36 mg, 0.26 mmol)、トリフェニルホスフィン(17 mg, 0.065 mmol)、リン酸カリウム(108 mg, 0.51 mmol)および酢酸パラジウム(8 mg, 0.036 mmol)をバイアル中に量り、真空下で維持した。1,2-ジメトキシエタン(0.73 mL)およびDMF (0.37 mL) (窒素を5分間スパージ)を添加した。バイアルに窒素を充填し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで100分間加熱した。混合物を室温へ冷却し、シリカゲルプラグ

50

を通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~20% EtOAcで溶出)、化合物14e (58 mg, 96%収率)を白色固体として得た。m/z = 356 (M+1)。

【0399】

化合物15e：ギ酸エチル(0.36 mL)中の化合物14e (53 mg, 0.15 mmol)の攪拌溶液へ、0 でナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.52 mL, 2.25 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.37 mL, 2.22 mmol)、EtOH (1.5 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(16 mg, 0.23 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 で16時間加熱した。EtOAcを添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~5% EtOAcで溶出)、化合物15e (37 mg, 65%収率)を白色固体として得た。m/z = 381 (M+1)。

10

【0400】

化合物16e：化合物15e (37 mg, 0.097 mmol)をMeOH (2 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(68 mg, 0.49 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。EtOAcおよびaq. 1 N HCl (1 mL)を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~5% EtOAcで溶出)、化合物16e (32 mg, 86%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 381 (M+1)。

20

【0401】

T6：化合物16e (27 mg, 0.071 mmol)をベンゼン(1.5 mL)中に溶解した。DDQ (18 mg, 0.079 mmol)を添加した。混合物を85 で2時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~15% アセトンで溶出)、化合物T6 (8 mg, 30%収率)を黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.91 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (td, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 6.2, 18.9 Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 379 (M+1)

30

【0402】

化合物17：マイクロ波バイアル中の1,2-ジメトキシエタン(1.4 mL)およびDMF (0.7 mL)中の化合物13 (100 mg, 0.34 mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(62 mg, 0.50 mmol)、トリフェニルホスフィン(34 mg, 0.13 mmol)、リン酸カリウム(216 mg, 1.02 mmol)および酢酸パラジウム(15 mg, 0.067 mmol)に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において100 で5時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、シリカゲルプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物17 (106 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 338 (M+1)。

40

【0403】

化合物18：THF (1.4 mL)中の化合物17 (95 mg, 0.28 mmol)の溶液へ、-78 のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(THF中1 M, 0.42 mL, 0.42 mmol)を添加した。混合物を-78 で10分間攪拌した後、THF (1.4 mL)中のフェニルセレニルクロリド(82 mg, 0.43 mmol)を添加した。混合物を-78 でさらに1.5時間攪拌した。aq. sat. N H₄Clを添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、部分的に精製された生成物を得た。生成物をEtOAc (4 mL)およびTHF (1.2 mL)中に溶解した。過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.14 mL, 1.37 mmol)を室温で添加した。反応物を1時間攪拌した。aq. 10%

50

Na₂SO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物18 (46 mg, 48%収率)を白色固体として得た。m/z = 336 (M+1)。

【0404】

化合物19：ピリジン(0.5 mL)中の化合物18 (36 mg, 0.11 mmol)およびヨウ素(27 mg, 0.11 mmol)の溶液を、80 °Cで16時間加熱し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% Na₂SO₃、aq. 1 N HClおよび水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物19 (23 mg, 46%収率)を黄色固体として得た。m/z = 462 (M+1)。

10

【0405】

T7：DMF (0.5 mL)中の化合物19 (21 mg, 0.046 mmol)、シアン化亜鉛(17 mg, 0.14 mmol)の混合物に、窒素を2分間スパーズした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6 mg, 0.005 mmol)を添加した。窒素スパーズをさらに2分間続けた。反応物を80 °Cで窒素下にて1時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T7 (2.1 mg, 13%収率)を泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72

20

(m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 361 (M+1)

【0406】

化合物20：化合物13 (60 mg, 0.20 mmol)、4-ピリジンアミン(38 mg, 0.40 mmol)、炭酸セシウム(100 mg, 0.31 mmol)、Xantphos (8 mg, 0.014 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (4 mg, 0.004 mmol)をバイアル中に量った。バイアルを密封し、真空下で維持した。1,4-ジオキサン(1 mL, 窒素を10分間スパーズ)を添加した。バイアルに窒素を充填し、100 °Cで16時間加熱し、室温へ冷却した。アセトンを添加した。混合物をシリカゲルパッドを通して濾過し、アセトンで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100%アセトンで溶出)、化合物20 (70 mg, 97%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 353 (M+1)。

30

【0407】

化合物21：ギ酸エチル(0.41 mL)中の化合物20 (60 mg, 0.17 mmol)の攪拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.58 mL, 2.51 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.42 mL, 2.52 mmol)、EtOH (2 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(18 mg, 0.26 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで2.5時間加熱した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70%アセトンで溶出)、化合物21 (52 mg, 81%収率)を得た。m/z = 378 (M+1)。

40

【0408】

化合物22：化合物21 (45 mg, 0.12 mmol)をMeOH (1.2 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 42 μL, 0.18 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物22を淡褐色泡状固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 378 (M+1)。

50

【0409】

T8：化合物22（上記からの全部）をベンゼン（2.4 mL）中に溶解した。DDQ（30 mg, 0.13 mmol）を添加した。混合物を85 °Cで40分間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（シリカゲル、CH₂Cl₂中0%～100%アセトンで溶出）、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し（シリカゲル、CH₂Cl₂中0%～20% MeOHで溶出）、化合物T8（11 mg, 25%収率、化合物21から）を黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.58

(m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.77 (ddd, J = 1.2, 7.3, 17.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (m, 2H),

1.73 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 376.2 (M+1)

10

【0410】

化合物23：ギ酸エチル（0.96 mL）中の化合物13（117 mg, 0.40 mmol）の撹拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド（メタノール中25 wt.%, 0.92 mL, 3.98 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl（0.67 mL, 4.02 mmol）、EtOH（4 mL）、および塩酸ヒドロキシルアミン（42 mg, 0.60 mmol）を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで2時間加熱した。溶媒を除去した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（シリカゲル、ヘキサン中0%～20% EtOAcで溶出）、化合物23（93 mg, 73%収率）を得た。m/z = 320 (M+1)。

【0411】

化合物25：化合物23（50 mg, 0.16 mmol）、ウイノロン-4-ボロン酸（45 mg, 0.26 mmol）、トリフェニルホスフィン（17 mg, 0.065 mmol）、リン酸カリウム（108 mg, 0.51 mmol）および酢酸パラジウム（7.6 mg, 0.034 mmol）をバイアル中に量り、真空下で維持した。1,2-ジメトキシエタン（0.7 mL）およびDMF（0.35 mL）（窒素を5分間スパージ）を添加した。バイアルに窒素を充填し、Biotage（登録商標）マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで5時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、シリカゲルプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（シリカゲル、ヘキサン中0%～50% EtOAcで溶出）、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し（シリカゲル、CH₂Cl₂中0%～10%アセトンで溶出）、化合物24および25の混合物（15 mg, 23%収率）をガラス状固体として得た。混合物をMeOH（0.72 mL）中に溶解した。ナトリウムメトキシド（メタノール中25 wt.%, 13 μL, 0.056 mmol）を添加した。反応混合物を55 °Cで1.5時間撹拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% KH₂PO₄で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物25を得た。m/z = 413 (M+1)。

【0412】

T9：化合物25（上記からの全部）をベンゼン（0.7 mL）中に溶解した。DDQ（9 mg, 0.040 mmol）を添加した。混合物を85 °Cで20分間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（シリカゲル、CH₂Cl₂中0%～10%アセトンで溶出）、化合物T9（6 mg, 40%収率）を白色固体として得た。

20

30

40

50

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 411 (M+1)

【 0 4 1 3 】

化合物26：化合物13 (100 mg, 0.34 mmol)、炭酸セシウム(333 mg, 1.02 mmol)、カリウム t-ブチル N-[2-(トリフルオロボラヌイジル)エチル]カルバマート(85 mg, 0.34 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (14 mg, 0.019 mmol)をバイアル中に量った。バイアルを真空下で維持した。トルエン(3 mL)および水(0.5 mL) (両方の溶媒を窒素で5分間パージ)を添加した。バイアルに窒素を充填し、100 °Cで16時間加熱し、室温へ冷却した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物26 (105 mg, 77%収率)を得た。m/z = 404 (M+1)。

10

【 0 4 1 4 】

化合物27および28：ギ酸エチル(0.63 mL)中の化合物26 (105 mg, 0.26 mmol)の攪拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.90 mL, 3.90 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.65 mL, 3.90 mmol)、EtOH (2.6 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(28 mg, 0.40 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで2時間加熱した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物27 (28 mg, 25%収率)および化合物28 (42 mg, 45%収率)を白色泡状固体として得た。化合物27: m/z = 429 (M+1)。化合物28: m/z = 357 (M+1)。

20

【 0 4 1 5 】

化合物29：化合物27 (28 mg, 0.065 mmol)をMeOH (0.65 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 23 μL, 0.10 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1.5時間攪拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物29を得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 429 (M+1)。

30

【 0 4 1 6 】

T10：化合物29 (上記からの全部)をトルエン(0.65 mL)中に溶解した。DDQ (17 mg, 0.075 mmol)を添加した。混合物を90 °Cで50分間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~15%アセトンで溶出)、化合物T10 (19 mg, 68%収率、化合物27から)をオフホワイト色泡状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 6.7, 18.4 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 427 (M+1)

40

【 0 4 1 7 】

化合物30：化合物28 (40 mg, 0.11 mmol)をMeOH (1.1 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 39 μL, 0.17 mmol)を添加した。反応混合物を5

50

5 で1.5時間攪拌し、rtへ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄で洗淨した。水性洗淨物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物30を得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 357 (M+1)。

【 0 4 1 8 】

T11：化合物30 (上記からの全部)をトルエン(1.1 mL)中に溶解した。DDQ (28 mg, 0.12 mmol)を添加した。混合物を90 で40分間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T11 (20 mg, 50%収率、化合物28から)をオフホワイト色泡状固体として得た。T11は3:1比のホルムアミド互変異性体である。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [8.80 (s), 8.79 (s), 3:1,

1H], [8.19 (br s), 8.09 (d, J = 12.1 Hz), 3:1, 1H], [6.15 (br s), 6.00 (br s), 3:1, 1H], 3.99 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 6.7, 18.4 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 355 (M+1)

【 0 4 1 9 】

T12：CH₂Cl₂ (0.2 mL)中の化合物T10 (9 mg, 0.021 mmol)の溶液へ、TFA (50 μL)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中に溶解し、Et₃N (2滴)で処理し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~20% MeOHで溶出)、化合物T12 (10 mg, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.22

(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 6.5, 18.4 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 327 (M+1)

【 0 4 2 0 】

化合物31：EtOH (1 mL)中の4-アミノピリジン塩酸塩(318 mg, 2.02 mmol)の混合物へ、炭酸カリウム(560 mg, 4.06 mmol)、およびEtOH (4 mL)中の化合物9 (500 mg, 1.69 mmol)の溶液を連続的に添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、濃縮した。EtOAc (20 mL)および水(2 mL)を添加した。混合物を65 で10分間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)を添加し、混合物を室温でさらに5分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~20% MeOHで溶出)、化合物31 (400 mg, 65%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 368 (M+1)。

【 0 4 2 1 】

化合物32：トルエン(5 mL)中の化合物31 (938 mg, 2.56 mmol)の溶液へ、室温でオキシ塩化リン(V)(2.36 mL, 25.6 mmol)を添加した。混合物を100 で1時間加熱し、室温へ冷却した。aq. sat. NaHCO₃を徐々に添加し、pHを7へ調節した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100%アセトンで溶出)、化合物32 (618 mg, 71%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 342 (M+1)。

【 0 4 2 2 】

化合物33：1,4-ジオキサン(14 mL)および水(5 mL)中の化合物32 (618 mg, 1.81 mmol)、フェニルボロン酸(331 mg, 2.71 mmol)、炭酸ナトリウム(575 mg, 5.42 mmol)の混合物に、窒素を5分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン

10

20

30

40

50

J-ジクロロパラジウム(II) (265 mg, 0.36 mmol)を添加した。混合物に窒素をさらに5分間スパージし、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで1時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcおよび水を添加した。混合物をセライト (登録商標) のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物33 (640 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 384 (M+1)。

【0423】

化合物34 : ギ酸エチル(19 mL)中の化合物33 (3.01 g, 7.87 mmol)の攪拌溶液へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 27 mL, 116.9 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (20 mL, 120 mmol)、EtOH (79 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(830 mg, 11.9 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで4時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物34 (2.62 g, 82%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 409 (M+1)。

【0424】

T13 : 化合物34 (2.617 g, 6.41 mmol)をMeOH (32 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、rtへ冷却した。MTBEおよびaq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物T13 (2.363 g, 90%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (m, 2H), 8.34 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.60 (qd, J = 6.5, 12.9 Hz, 1H), 2.28 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 2.7, 12.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H); m/z = 409 (M+1)

【0425】

T14およびT15 : 化合物T13 (2.363 g, 5.79 mmol)を無水DMF (14 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (14 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(8.28 mg, 2.90 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した。ピリジン(1.4 mL, 17.3 mmol)を添加した。反応物を55 °Cで3時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水、aq. 10% Na₂SO₃およびaq. 10% NaH₂PO₄で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンを、ロータリーエバポレーター上におけるトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物T14 (1.515 g, 64%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (tdd, J = 2.7, 6.0, 13.8 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 407 (M+1)

【0426】

カラムから、化合物T15を含有するフラクションを合わせ、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(C18、水中0%~80% MeCNで溶出)、化合物T15 (7 mg, 0.3%収率)を白色泡状固体として得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (m, 2H),

8.38 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.61 (tdd, J = 6.2, 12.3, 18.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 423 (M+1)

【 0 4 2 7 】

T16 : aq. 90% EtOH/水(2.75 mL)中の化合物T14 (100 mg, 0.25 mmol)およびヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II) (10 mg, 0.023 mmol)の溶液を、16時間加熱還流した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0~50%アセトン)、化合物T16 (46 mg, 44%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.49 (br s,

1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 5.69 (br s, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 425 (M+1)

【 0 4 2 8 】

化合物35 : MeOH (10 mL)およびTHF (10 mL)中の化合物31 (2.16 g, 5.89 mmol)およびaq. 3 N HCl (20 mL, 60 mmol)の溶液を、室温で窒素下に overnight 攪拌した。サンプルを濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OH (50 mL)で塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物35 (1.80 g, 95%収率)を淡黄色固体として得、これを精製することなく次の工程において直接使用した。 *m/z* = 324 (M+1)。

【 0 4 2 9 】

化合物36 : THF (25 mL)中の化合物35 (1.67 g, 5.16 mmol)およびギ酸エチル(21 mL, 260 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 4.8 mL, 25.6 mmol)を添加した。16時間攪拌した後、溶液を濃縮し、次いでaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とCHCl₃ (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物36 (2.09 g)を橙黄色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 *m/z* = 352 (M+1)。

【 0 4 3 0 】

化合物37 : EtOH (25 mL)中の化合物36 (最後の工程からの全部)、酢酸(3 mL, 52.4 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(540 mg, 7.77 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで室温で overnight 攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (100 mL)で注意深く塩基性化し、CHCl₃ (100 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物37 (1.29 g, 72%、化合物35から)を黄褐色泡状固体として得た。 *m/z* = 349 (M+1)。

【 0 4 3 1 】

化合物38 : メタノール(37 mL)中の化合物37 (1.29 g, 3.69 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 3.5 mL, 18.7 mmol)を添加した。サンプルを室温で overnight 攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とCHCl₃ (100 mL)とに分配した。水相をCHCl₃中20% MeOH (100 mL)で逆抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物38 (1.03 g, 80%収率)をオフホワイト色固体として得た。 *m/z* = 349 (M+1)。

【 0 4 3 2 】

T17 : DMF (10 mL)中の化合物38 (1.03 g, 2.95 mmol)の窒素下での 0 °C の攪拌溶液へ、DMF (3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(420 mg, 1.47 mmol)の

10

20

30

40

50

溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(2.4 mL, 29.7 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)と CHCl_3 中20% MeOH (50 mL)とに分配した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物T17 (1.19 g, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.33 (br s, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (m, 2H),

2.92 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (dt, $J = 2.6, 12.7$ Hz, 1H), 1.76 (qdd, $J = 6.6, 12.9, 19.5$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 347$ (M+1)

10

【 0 4 3 3 】

T18 : CH_2Cl_2 (30 mL)中の化合物T17 (1.19 g, 2.95 mmol)、ピリジン(0.84 mL, 10.38 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(50 mg)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、 CH_2Cl_2 (10 mL)中のp-トルエンスルホニルクロリド(980 mg, 5.14 mmol)の溶液を滴下した。2日間攪拌した後、サンプルを濃縮し、次いでaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)と CHCl_3 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAc、次いでEtOAc中5% MeOHで溶出)、黄褐色固体として化合物T18 (341 mg, 23%収率)を得化合物T17 (507 mg, 49%収率)が回収された。

T18: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.01 (m,

4H), 7.43 (m, 2H), 3.07 (ddd, $J = 1.1, 6.8, 18.9$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 7.6, 11.2, 18.9$ Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 501$ (M+1)

20

【 0 4 3 4 】

化合物39 : 化合物8 (2.5 g, 10.5 mmol)をTHF (100 mL)中に取った。ベンズアルデヒド(1.15 g, 10.8 mmol)およびナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 7.5 g, 4.17 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物39 (3.4 g, 定量的収率)をオイルとして得た。 $m/z = 327$ (M+1)。

30

【 0 4 3 5 】

化合物40 : 化合物39 (3.4 g, 10.4 mmol)をEtOH (50 mL)中に取った。チオ尿素(6.3 g, 82.8 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(1.18 g, 10.5 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。水(50 mL)を添加した。混合物をaq. 3 N HClで中和した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物40 (3.8 g, 94%収率)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 385$ (M+1)。

【 0 4 3 6 】

化合物41a : 化合物40 (800 mg, 2.08 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)中に取った。チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (1.2 g, 6.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(120 mg, 0.10 mmol)およびフェニルボロン酸(380 mg, 3.11 mmol)を添加した。混合物を窒素で10分間バブリングし、100 で16時間攪拌し、室温へ冷却した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 20% EtOAcで溶出)、化合物41a (250 mg, 28%収率)をオイルとして得た。 $m/z = 427$ (M+1)。

40

【 0 4 3 7 】

化合物42a : 化合物41a (250 mg, 0.59 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物42a (220 mg, 98%収率)を泡状固体として得た。 $m/z = 383$ (M+1)。

【 0 4 3 8 】

50

化合物43a：化合物42a (220 mg, 0.57 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.6 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 420 mg, 2.3 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物43a (240 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 411 (M+1)。

【0439】

化合物44a：化合物43a (240 mg, 0.57 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(82 mg, 1.18 mmol)を添加した。反応混合物を50 で一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物44a (220 mg, 92%収率)を泡状固体として得た。m/z = 408 (M+1)。

10

【0440】

化合物45a：化合物44a (220 mg, 0.54 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 390 mg, 2.2 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. sat. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物45a (220 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 408 (M+1)。

【0441】

T19：化合物45a (220 mg, 0.54 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0へ冷却した。 CH_2Cl_2 (1 mL)中の臭素(95 mg, 0.59 mmol)を添加し、反応物を0で2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加熱させ、50で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物T19 (90 mg, 41%収率)を泡状固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.54

(m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 406 (M+1)

30

【0442】

化合物41b：化合物40 (800 mg, 2.08 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)中にとった。チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (1.2 g, 6.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(120 mg, 0.10 mmol)および4-(トリフルオロメチル(trifloromethyl))フェニルボロン酸(590 mg, 3.11 mmol)を添加した。混合物を窒素で10分間バブリングし、100 で16時間攪拌し、室温へ冷却した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~20% EtOAc)、化合物41b (290 mg, 28%収率)を白色固体として得た。m/z = 495 (M+1)。

【0443】

化合物42b：化合物41b (290 mg, 0.58 mmol)をTHF (4 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (2 mL, 6.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物42b (265 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 451 (M+1)。

40

【0444】

化合物43b：化合物42b (265 mg, 0.58 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.6 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 425 mg, 2.4 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. sat. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物43b (280 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 479 (M+1)。

50

【 0 4 4 5 】

化合物44b：化合物43b (280 mg, 0.58 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(82 mg, 1.18 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物44b (270 mg, 97%収率)を泡状固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

【 0 4 4 6 】

化合物45b：化合物44b (270 mg, 0.57 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 400 mg, 2.2 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物45b (270 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

10

【 0 4 4 7 】

T20：化合物45b (270 mg, 0.57 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(100 mg, 0.63 mmol)を添加し、反応物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加し、反応物を室温へ加温させ、50 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物T20 (105 mg, 39%収率)を泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H),

20

8.65 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.6, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 474 (M+1)

【 0 4 4 8 】

化合物46：CH₂Cl₂ (80 mL)中のT17 (1.39 g, 4.01 mmol)およびウイノロネミン(2.8 mL, 20.1 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、CH₂Cl₂中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物の溶液(1.0 M, 6 mL, 6.0 mmol)を滴下した。サンプルを0 °Cで2.5時間攪拌し、濃縮し、次いでaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物46 (905 mg, 47%収率)を黄褐色固体として得た。m/z = 479 (M+1)。

30

【 0 4 4 9 】

T21：密封可能バイアル中において、1,4-ジオキササン(8 mL)中の化合物46 (195 mg, 0.408 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(124 mg, 0.82 mmol)および炭酸カリウム(170 mg, 1.23 mmol)の混合物を脱気した。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(30 mg, 0.041 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで48時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物T21 (20 mg, 11%収率)を橙色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.62 (m, 2H),

7.54 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.1 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.78 (ddt, J = 7.1, 10.5, 13.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 437 (M+1)

【 0 4 5 0 】

50

化合物47a：化合物39 (370 mg, 1.13 mmol)をEtOH (10 mL)中にとった。ホルムアミジン酢酸塩(240 mg, 2.30 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(380 mg, 3.39 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。残渣を水(20 mL)と混合し、aq. 3 N HClで中和した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物47a (305 mg, 76%収率)を固体として得た。m/z = 353 (M+1)。

【0451】

化合物48a：化合物47a (305 mg, 0.87 mmol)をCH₂Cl₂ (10 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 400 mg, 4.05 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、化合物48a (260 mg, 86%収率)を固体として得た。m/z = 351 (M+1)。

【0452】

化合物49a：化合物48a (400 mg, 1.14 mmol)をTHF (4 mL)中に取り、3 N HCl (2 mL, 6.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物49a (350 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 307 (M+1)。

【0453】

化合物50a：化合物49a (350 mg, 1.14 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.6 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 800 mg, 4.44 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物50a (380 mg, 99%収率)を泡状固体として得た。m/z = 335 (M+1)。

【0454】

化合物51a：化合物50a (380 mg, 1.14 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(140 mg, 2.01 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物51a (340 mg, 90%収率)を泡状固体として得た。m/z = 332 (M+1)。

【0455】

化合物52a：化合物51a (340 mg, 1.03 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 800 mg, 4.44 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物52a (340 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 332 (M+1)。

【0456】

T22：化合物52a (340 mg, 1.03 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(180 mg, 1.13 mmol)を添加し、反応物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T22 (150 mg, 44%収率)を泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.91

(s, 1H), 7.49 (m, 5H), 2.93 (m, 2H), 2.59 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 330 (M+1)

【0457】

化合物47b：化合物39 (780 mg, 2.39 mmol)をEtOH (10 mL)中にとった。シクロヘキサンカルボキシミドアミドHCl塩(650 mg, 4.00 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(560 mg, 4.99 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。残渣を水(20 mL)と混合し、aq. 3 N HClで中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を

10

20

30

40

50

ブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物47b (1.05 g, 定量的収率)をオイルとして得た。m/z = 435 (M+1)。

【0458】

化合物48b：化合物47b (1.05 g, 2.42 mmol)をCH₂Cl₂ (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 600 mg, 6.07 mmol)を添加した。混合物を3日間室温で攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、化合物48b (900 mg, 86%収率)を固体として得た。m/z = 433 (M+1)。

【0459】

化合物49b：化合物48b (900 mg, 2.08 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物49b (700 mg, 86%収率)を泡状固体として得た。m/z = 389 (M+1)。

10

【0460】

化合物50b：化合物49b (700 mg, 1.8 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 187.5 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 1300 mg, 7.2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、フォーム化合物50b (745 mg, 定量的収率)を得た。m/z = 417 (M+1)。

【0461】

化合物51b：化合物50b (745 mg, 1.80 mmol)をEtOH (20 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(245 mg, 3.52 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物51b (650 mg, 88%収率)を泡状固体として得た。m/z = 414 (M+1)。

20

【0462】

化合物52b：化合物51b (650 mg, 1.57 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1100 mg, 6.11 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、それをaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物52b (350 mg, 54%収率)を泡状固体として得た。m/z = 414 (M+1)。

30

【0463】

T23：化合物52b (350 mg, 0.84 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(150 mg, 0.94 mmol)を添加し、反応物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加熱させ、50 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物T23 (150 mg, 43%収率)を泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.47

40

(m, 5H), 2.88 (m, 3H), 2.58 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.87

(m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 412 (M+1)

【0464】

化合物53：CH₂Cl₂ (27 mL)中の化合物31 (1.00 g, 2.72 mmol)およびウイノロネミン(1.9 mL, 13.6 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、CH₂Cl₂中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物の溶液(1.0 M, 4 mL, 4.0 mmol)を滴下した。サンプルを0 °Cで45分間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

50

残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物53 (322 mg, 24%収率)を黄褐色固体として得た。m/z = 500 (M+1)。

【0465】

化合物54：密封可能バイアル中において、DME (10 mL)中の化合物53 (257 mg, 0.514 mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(147 mg, 0.774 mmol)およびリン酸カリウム(330 mg, 1.55 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (59 mg, 0.051 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物54 (106 mg, 41%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 496 (M+1)。

10

【0466】

化合物55：MeOH (20 mL)中の化合物54 (106 mg, 0.214 mmol)およびaq. 3 N HCl (0.7 mL, 2.1 mmol)の溶液を、室温で窒素下にて一晩撹拌した。サンプルを濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OH (25 mL)で塩基性化し、次いでCHCl₃ (2 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物55 (95 mg, 98%収率)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の工程において直接使用した。m/z = 452 (M+1)。

【0467】

20

化合物56：ギ酸エチル(2.0 mL, 24.8 mmol)中の化合物55 (95 mg, 0.21 mmol)の窒素下での室温の撹拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.20 mL, 1.07 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮し、次いでaq. sat. KH₂PO₄ (10 mL)とCHCl₃ (10 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物56 (112 mg)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 480 (M+1)。

【0468】

化合物57：EtOH (2 mL)中の化合物56 (最後の工程からの全部)、および塩酸ヒドロキシルアミン(37 mg, 0.53 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで室温で一晩撹拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化し、CHCl₃ (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物57 (98 mg, 98%収率、化合物55から)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 477 (M+1)。

30

【0469】

化合物58：MeOH (5 mL)中の化合物57 (98 mg, 0.206 mmol)の窒素下での室温の撹拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.20 mL, 1.10 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とCHCl₃ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物58 (46 mg, 47%収率)を黄色オイルとして得た。m/z = 477 (M+1)。

40

【0470】

T24：DMF (3 mL)中の化合物58 (42 mg, 0.088 mmol)の窒素下での0 °Cの撹拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(13 mg, 0.045 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間撹拌した後、ピリジン(0.10 mL, 1.24 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T24 (14

50

mg, 33%収率)を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H),

8.35 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

$m/z = 475$ (M+1)

【0471】

化合物60：密封可能バイアル中において、トルエン(7 mL)中の化合物31 (1.31 g, 3.56 mmol)およびオキシ塩化リン(V)(3.3 mL, 35.4 mmol)の懸濁液を、窒素でフラッシュした。バイアルを密封し、100 °Cで1時間加熱した。溶液を冷却し、水(100 mL)中の NaHCO_3 (15 g, 178 mmol)の攪拌懸濁液中へ徐々に注いだ。サンプルを室温で20分間攪拌し、次いで EtOAc (2 × 100 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(200 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAc で溶出)、化合物59および60の混合物(714 mg)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 386$ (59, M+1)および342 (60, M+1)。

10

【0472】

MeOH (10 mL)および THF (10 mL)中の、化合物59および60 (714 mg)の上記混合物ならびにaq. 3 N HCl (5.5 mL, 16.5 mmol)の溶液を、室温で窒素下にで一晩攪拌した。サンプルを濃縮し、冷却し、pH約9-10へaq. 10% NH_4OH で塩基性化し、次いで CHCl_3 (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物60 (616 mg, 50%収率、化合物31から)を淡黄色固体として得た。 $m/z = 342$ (M+1)。

20

【0473】

化合物61a：密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(7 mL)中の化合物60 (243 mg, 0.711 mmol)、3-ピリジニルボロン酸(130 mg, 1.06 mmol)およびリン酸カリウム(450 mg, 2.12 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (82 mg, 0.071 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで48時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮し、次いでaq. sat. KH_2PO_4 (25 mL)と CHCl_3 (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、 EtOAc 中5% MeOH で溶出)、化合物61a (257 mg, 94%収率)を暗黄色オイルとして得た。 $m/z = 385$ (M+1)。

30

【0474】

化合物62a：ギ酸エチル(4.5 mL, 55.9 mmol)中の化合物61a (257 mg, 0.668 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH 中30 wt.%溶液, 0.63 mL, 3.36 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮し、次いでaq. sat. KH_2PO_4 (25 mL)と CHCl_3 (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62a (276 mg, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 $m/z = 413$ (M+1)。

40

【0475】

化合物63a： EtOH (20 mL)中の化合物62a (276 mg, 0.668 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(230 mg, 3.31 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO_3 (100 mL)で注意深く塩基性化した。混合物を CHCl_3 (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムおよびクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAc で溶出)、化合物63a (134 mg, 49%収率)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 410$ (M+1)。

【0476】

化合物64a：メタノール(5 mL)および THF (5 mL)中の化合物63a (134 mg, 0.327

50

mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.31 mL, 1.65 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とCHCl₃ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物64a (198 mg)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 410 (M+1)。

【0477】

T25 : DMF (7 mL)中の化合物64a (最後の工程からの全部)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(47 mg, 0.164 mmol)の溶液を滴下した。0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.26 mL, 3.21 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とCHCl₃ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物T25 (68 mg, 51% 収率、化合物63aから)をオフホワイト色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 0.9, 2.3

Hz, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.77 (dd, J = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.98 (ddd, J = 1.7, 2.3, 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 0.9, 4.9, 7.9 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 2.8, 6.1, 12.0 Hz, 1H), 1.82 (ddt, J = 7.0, 10.3, 13.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 408 (M+1)

【0478】

化合物61b : 密封可能バイアル中において、DME (6 mL)およびDMF (3 mL)中の化合物60 (327 mg, 0.956 mmol)、3-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸(360 mg, 1.90 mmol)およびリン酸カリウム(610 mg, 2.87 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (110 mg, 0.095 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで48時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮し、次いでaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とCHCl₃ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、化合物61b (556 mg)を暗黄色オイルとして得た。m/z = 452 (M+1)。

【0479】

化合物62b : ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61b (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.90 mL, 4.80 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とCHCl₃ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62b (567 mg)を黄橙色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 480 (M+1)。

【0480】

化合物63b : EtOH (20 mL)中の化合物62b (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(170 mg, 2.45 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化した。混合物をCHCl₃ (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63b (512 mg)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 477 (M+1)。

【0481】

化合物64b : MeOH (25 mL)中の化合物63b (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.90 mL, 4.80 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とCHCl₃ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄

で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物64b (468 mg)を黄橙色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 477 (M+1)。

【0482】

T26 : DMF (6 mL)中の化合物64b (最後の工程からの全部)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (3 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(137 mg, 0.479 mmol)の溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.77 mL, 9.52 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とCHCl₃ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T26 (26 mg, 6%収率、化合物60から)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (ddt, J = 6.8, 10.8, 13.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0483】

化合物61c : 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)中の化合物60 (200 mg, 0.585 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸(160 mg, 1.17 mmol)およびリン酸カリウム(370 mg, 1.74 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68 mg, 0.059 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 で16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物61c (273 mg)を淡黄色オイルとして得た。m/z = 398 (M+1)。

【0484】

化合物62c : ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61c (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.65 mL, 3.46 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とCHCl₃ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62c (269 mg)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 426 (M+1)。

【0485】

化合物63c : EtOH (20 mL)中の化合物62c (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)の窒素下での混合物を、60 で2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、sat. NaHCO₃ (50 mL)で注意深く塩基性化した。混合物をCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63c (257 mg)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 423 (M+1)。

【0486】

化合物64c : MeOH (20 mL)中の化合物63c (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.57 mL, 3.04 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物64c (209 mg, 84%収率、化合物60から)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 423 (M+1)。

【0487】

T27 : DMF (6 mL)中の化合物64c (209 mg, 0.495 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(71 mg, 0.248 mmol)の溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.40 mL, 4.96 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T27 (84 mg, 40%収率)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.37 (m, 2H),

7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 3.2, 6.3, 14.0 Hz, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.3, 10.3, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 421 (M+1)

10

【0488】

化合物61d : 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)中の化合物60 (200 mg, 0.585 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(180 mg, 1.15 mmol)およびリン酸カリウム(370 mg, 1.74 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68 mg, 0.059 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 で16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物61d (224 mg, 92%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 418 (M+1)。

20

【0489】

化合物62d : ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61d (224 mg, 0.536 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.50 mL, 2.66 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とCHCl₃ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62d (288 mg)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 446 (M+1)。

30

【0490】

化合物63d : EtOH (20 mL)中の化合物62d (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)の窒素下での混合物を、60 で2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (50 mL)で注意深く塩基性化した。混合物をCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63d (235 mg, 99%収率、化合物61dから)を淡黄色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 443 (M+1)。

40

【0491】

化合物64d : MeOH (20 mL)中の化合物63d (235 mg, 0.530 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.50 mL, 2.66 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、化合物64d (130 mg, 55%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 443 (M+1)。

【0492】

T28 : DMF (6 mL)中の化合物64d (130 mg, 0.293 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶

50

液へ、DMF (3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(42 mg, 0.146 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.25 mL, 3.09 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、次いでEt₂Oで洗浄し、化合物T28 (40 mg, 31%収率)をオフホワイト色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.00 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (tdd, J = 2.7, 6.0, 14.0 Hz, 1H), 1.79 (ddt, J = 7.1, 10.4, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 441 (M+1)

10

【0493】

化合物61e：密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)中の化合物60 (200 mg, 0.585 mmol)、4-ピリジニルボロン酸(140 mg, 1.14 mmol)およびリン酸カリウム(370 mg, 1.74 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68 mg, 0.059 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 で16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、EtOAc中0%~5% MeOHで溶出)、化合物61e (90 mg, 40%収率)を白色泡状固体として得た。*m/z* = 385 (M+1)。

20

【0494】

化合物62e：ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61e (90 mg, 0.234 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.22 mL, 1.17 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とCHCl₃ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62e (102 mg)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。*m/z* = 413 (M+1)。

30

【0495】

化合物63e：EtOH (25 mL)中の化合物62e (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(41 mg, 0.59 mmol)の窒素下での混合物を、60 で2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (50 mL)で注意深く塩基性化した。混合物をCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63e (72 mg, 75%収率、化合物61eから)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。*m/z* = 410 (M+1)。

【0496】

化合物64e：MeOH (20 mL)中の化合物63e (72 mg, 0.176 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.17 mL, 0.91 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物64e (58 mg, 80%収率)を黄褐色泡状固体として得た。*m/z* = 410 (M+1)。

40

【0497】

T29：DMF (5 mL)中の化合物64e (58 mg, 0.142 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(20 mg, 0.070 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.11 mL, 1.36 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残

50

渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、 CHCl_3 中5% MeOHで溶出)、化合物T29 (13 mg, 22%収率)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.82 (m, 4H), 8.35 (m,

2H), 7.51 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.64 (qd, $J = 6.8, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $m/z = 408$ (M+1)

【0498】

10

化合物61f: 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)中の化合物60 (200 mg, 0.585 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(180 mg, 1.18 mmol)およびリン酸カリウム(370 mg, 1.74 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68 mg, 0.059 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50%~75% EtOAcで溶出)、化合物61f (249 mg)を淡黄色オイルとして得た。 $m/z = 414$ (M+1)。

【0499】

20

化合物62f: ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61f (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.56 mL, 2.98 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62f (253 mg, 98%収率、化合物60から)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 $m/z = 442$ (M+1)。

【0500】

化合物63f: EtOH (20 mL)中の化合物62f (253 mg, 0.573 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO_3 (50 mL)で注意深く塩基性化した。混合物を CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63f (268 mg)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 $m/z = 439$ (M+1)。

30

【0501】

化合物64f: MeOH (20 mL)中の化合物63f (最後の工程からの全部)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.57 mL, 3.04 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物64f (158 mg, 62%収率、化合物62fから)を淡黄色オイルとして得た。 $m/z = 439$ (M+1)。

40

【0502】

T30: DMF (5 mL)中の化合物64f (158 mg, 0.360 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(52 mg, 0.182 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.30 mL, 3.71 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T30 (54 mg, 34%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.63 (qd, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $m/z = 437$ (M+1)

【 0 5 0 3 】

化合物61g : 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)中の化合物60 (200 mg, 0.585 mmol)、3,4-ジクロロフェニルボロン酸(130 mg, 0.68 mmol)およびリン酸カリウム(370 mg, 1.74 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68 mg, 0.059 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで16時間加熱した。暗色サンプルを冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物61g (206 mg, 78%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 452$ (M+1)。

10

【 0 5 0 4 】

化合物62g : ギ酸エチル(10 mL, 123 mmol)中の化合物61g (206 mg, 0.455 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.43 mL, 2.29 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物62g (234 mg)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。 $m/z = 480$ (M+1)。

20

【 0 5 0 5 】

化合物63g : EtOH (20 mL)中の化合物62g (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(85 mg, 1.22 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO_3 (50 mL)で注意深く塩基性化した。混合物をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物63g (200 mg, 92%収率、化合物61gから)を淡黄色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 $m/z = 477$ (M+1)。

30

【 0 5 0 6 】

化合物64g : MeOH (10 mL)およびTHF (10 mL)中の化合物63g (200 mg, 0.419 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.39 mL, 2.08 mmol)を添加した。サンプルを室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物64g (128 mg, 64%収率)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 477$ (M+1)。

【 0 5 0 7 】

T31 : DMF (5 mL)中の化合物64g (128 mg, 0.268 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(38 mg, 0.133 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.22 mL, 2.72 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T31 (74 mg, 58%収率)を淡黄色固体として得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.1, 8.3$ Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.63 (qd, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (ddt, $J = 7.2, 10.4, 13.3$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 475$ (M+1)

【 0 5 0 8 】

化合物65および66：化合物12 (1120 mg, 3.75 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)中
に取った。炭酸カリウム(770 mg, 5.58 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-
フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (270 mg, 0.37 mmol)およびフェニルボロン酸(456
mg, 3.73 mmol)を添加した。窒素を10分間スパージした後、混合物を90 °Cで16時間加
熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによ
って精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物65 (830 mg, 65%
収率)および化合物66 (220 mg, 17%収率)を泡状固体として得た。化合物65: $m/z = 341$
(M+1)。化合物66: $m/z = 341$ (M+1)。

10

【 0 5 0 9 】

化合物67：化合物65 (830 mg, 2.43 mmol)を1,4-ジオキサン/DMF (3:1, 10 mL)
中にとった。炭酸カリウム(550 mg, 3.99 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-
フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (190 mg, 0.26 mmol)およびキノリン-4-イルボロ
ン酸(450 mg, 2.60 mmol)を添加した。窒素を10分間スパージした後、混合物を100
°Cで16時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラ
フィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)、化合物67 (160 mg, 15
%収率)を泡状固体として得た。 $m/z = 434$ (M+1)。

20

【 0 5 1 0 】

化合物68：ギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中の化合物67 (160 mg, 0.37 mmol)
の攪拌混合物へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 300 mg, 1.67 mmol)
を添加した。一晩攪拌した後、混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機
抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物68 (170 mg, 定量的収率)を泡状固体として
得た。 $m/z = 462$ (M+1)。

【 0 5 1 1 】

化合物69：化合物68 (170 mg, 0.37 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒ
ドロキシルアミン(55 mg, 0.79 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、室
温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を
 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物69 (165 mg, 98%収率)を泡状固体として得た。 m/z
 $= 459$ (M+1)。

30

【 0 5 1 2 】

化合物70：化合物69 (165 mg, 0.36 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウム
メトキシド(MeOH中30 wt.%, 300 mg, 1.67 mmol)を室温で添加した。一晩攪拌した
後、反応混合物をaq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出
物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物70 (165 mg, 定量的収率)を
泡状固体として得た。 $m/z = 459$ (M+1)。

40

【 0 5 1 3 】

T32：化合物70 (165 mg, 0.36 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ
冷却した。 CH_2Cl_2 (1 mL)中の臭素(62 mg, 0.39 mmol)を添加し、反応物を0 °Cで2時
間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50
°Cで16時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによ
って精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T32 (45 mg, 27%収率)
を泡状固体として得た。

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.64 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (tdd, J = 2.9, 6.1, 12.2 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 457 (M+1)

【 0 5 1 4 】

化合物71：化合物65 (450 mg, 1.32 mmol)を1,4-ジオキサン/DMF (3:1, 10 mL) 中に取った。炭酸カリウム(550 mg, 3.99 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (100 mg, 0.14 mmol)および2-メトキシピリジン-4-ボロン酸(400 mg, 2.62 mmol)を添加した。窒素を10分間スパージした後、混合物を100 で16時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~50% EtOAc)、化合物71 (510 mg, 93%収率)を泡状固体として得た。m/z = 414 (M+1)。

10

【 0 5 1 5 】

化合物72：ギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中の化合物71 (510 mg, 1.23 mmol)の攪拌混合物へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 900 mg, 5.00 mmol)を添加した。一晩攪拌した後、混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物72 (545 mg, 定量的収率)を泡状固体として得た。m/z = 442 (M+1)。

20

【 0 5 1 6 】

化合物73：化合物72 (545 mg, 1.23 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(175 mg, 2.52 mmol)を添加した。反応混合物を50 で一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物73 (540 mg, 99%収率)を泡状固体として得た。m/z = 439 (M+1)。

【 0 5 1 7 】

化合物74：化合物73 (540 mg, 1.23 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 900 mg, 5.00 mmol)を室温で添加した。一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物74 (410 mg, 76%収率)を泡状固体として得た。m/z = 439 (M+1)。

30

【 0 5 1 8 】

T33：化合物74 (410 mg, 0.93 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。CH₂Cl₂ (1 ml)中の臭素(165 mg, 1.03 mmol)を添加し、反応物を0 ℃で2時間攪拌した。ピリジン(2 ml, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50 ℃で16時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T33 (150 mg, 37%収率)を泡状固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 0.7, 5.4

Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 0.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (tdd, J = 2.7, 6.2, 13.9 Hz, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 437 (M+1)

【 0 5 1 9 】

化合物75：化合物8 (5.04 g, 21.2 mmol)をCH₂Cl₂ (200 mL)中に取り、臭化マグネシウムジエチルエーテラート(13.08 g, 50.6 mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチル

50

アミン(10.8 mL, 62.0 mmol)を室温で添加した。混合物を30分間攪拌し、塩化ベンゾイル(3.3 mL, 28.4 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、aq. sat. KH_2PO_4 (100 mL)、aq. sat. NaHCO_3 (100 mL)、およびブラインで洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させた。粗生成物をヘキサンでトリチュレートし、固体を濾過によって収集し、乾燥させ、化合物75 (6.91 g, 95%収率)を黄褐色固体として得た。m/z = 343 (M+1)。

【0520】

化合物76：化合物75 (1.907 g, 5.57 mmol)および炭酸グアニジン(1.20 g, 13.32 mmol)をEtOH (50 mL)中において混合し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 2.2 mL, 11.88 mmol)を添加した。混合物を一晩加熱還流し、次いで冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (200 mL)とaq. sat. NaHCO_3 (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物76 (744 mg, 37%収率)を淡黄色フォームとして得た。m/z = 366 (M+1)。

10

【0521】

化合物77：化合物76 (681 mg, 1.86 mmol)をMeOH (20 mL)中に取り、aq. 1 N HCl (6 mL)を添加した。溶液を一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (200 mL)とaq. sat. NaHCO_3 とに分配した。有機抽出物をブライン(30 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、化合物77を透明ガラスとして得、これを次の工程において直接使用した。m/z = 322 (M+1)。

20

【0522】

化合物78および79：化合物77 (最後の工程からの全部)をギ酸エチル(20 mL)中に取り、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 1 mL, 5.4 mmol)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAc (150 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (40 mL)とに分配した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、化合物78および化合物79の混合物(0.63 g)をろう状ガラスとして得た。m/z = 350 (M+1, 化合物78), 378 (M+1, 化合物79)。

【0523】

化合物80：化合物78および化合物79 (0.62 g)を、EtOH (40 mL)および水(2 mL)中の塩酸ヒドロキシルアミン(0.376 g, 5.41 mmol)と混合した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (200 mL)とaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とに分配した。有機層を分離し、ブライン(30 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、化合物80 (0.485 g, 75%収率、化合物76から)をフォームとして得た。m/z = 347 (M+1)。

30

【0524】

化合物81：化合物80 (0.485 g, 1.40 mmol)をTHF (30 mL)およびMeOH (1 mL)中において混合した。ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 1 mL, 5.4 mmol)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAc (200 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (100 mL)とに分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させ、化合物81 (0.498 g, 定量的収率)を得た。

【0525】

T34：化合物81 (0.49 g, 1.41 mmol)をDMF (4 mL)中に取り、氷浴中において冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.227 g, 0.79 mmol)を添加し、溶液を0 で1時間攪拌した。ピリジン(1 mL, 12.4 mmol)を添加し、溶液を65 で3時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (200 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機層をaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、不純なT34 (152 mg)を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中10% EtOAcで溶出)、化合物T34 (18.8 mg, 4%収率)を黄色フォームとして得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.46 (m, 5H), 4.99 (br s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.53 (td, $J = 6.7$, 13.4 Hz, 1H), 2.14 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 345$ (M+1)

【 0 5 2 6 】

T35 : CH_2Cl_2 (2 mL)中のT34 (48 mg, 0.14 mmol)、ピリジン(0.1 mL, 1.24 mmol)、およびシクロヘキサンカルボニルクロリド(48 mg, 0.33 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcを添加した。不溶性物質を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中5% EtOAcで溶出)、不純なT35を得、これをEtOAc中に取り、aq. sat. NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって2回精製し(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中5% EtOAcで溶出)、化合物T35 (14.8 mg, 23%収率)を黄色フォームとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.92

(br s, 1H), 7.49 (m, 5H), 2.86 (m, 2H), 2.56 (td, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.13-1.25 (m, 13H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 455$ (M+1)

【 0 5 2 7 】

化合物82 : CH_2Cl_2 (52 mL)中の化合物8 (2.50 g, 10.49 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.5 mL, 31.6 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、臭化マグネシウムジエチルエーテラート(6.8 g, 26.3 mmol)を一度に添加した。懸濁液を30分間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 (10 mL)中のフェニルアセチルクロリド(1.5 mL, 11.3 mmol)の溶液を滴下した。サンプルを室温で窒素下にで一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (100 mL)およびEtOAc (100 mL)と混合し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、不溶性物質を除去した。濾液の層を分離した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製化合物82 (4.15 g, 定量的収率)を得、これを精製することなく次の工程において直接使用した。 $m/z = 357$ (M+1)。

【 0 5 2 8 】

化合物83 : EtOH (5 mL)中の化合物82 (2.08 g, 5.25 mmolと仮定)、4-アミジノピリジン塩酸塩(1.00 g, 6.34 mmol)および炭酸カリウム(1.74 g, 12.59 mmol)の混合物を、室温で窒素下に5日間攪拌した。サンプルを濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、不純な化合物83 (1.92 g, 83%収率、化合物8から)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の工程において直接使用した。 $m/z = 442$ (M+1)。

【 0 5 2 9 】

化合物84 : MeOH (50 mL)中の化合物83 (1.92 g, 4.34 mmol)およびaq. 3 N HCl (14.5 mL, 43.5 mmol)の溶液を、室温で窒素下にで一晩攪拌した。サンプルを濃縮し、冷却し、aq. 10% NH_4OH 溶液(50 mL)で塩基性化した。混合物を CHCl_3 (2 x 25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物84 (69 mg, 4%収率)を黄色オイルとして得た。 $m/z = 398$ (M+1)。

【 0 5 3 0 】

化合物85 : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物84 (69 mg, 0.17 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.16 mL, 0.85 mmol)を添加した。16時間後、溶液を濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (25 mL)とE

10

20

30

40

50

tOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物85 (73 mg, 定量的収率)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 426 (M+1)。

【0531】

化合物86 : EtOH (20 mL)中の化合物85 (73 mg, 0.17 mmol)、および塩酸ヒドロキシルアミン(30 mg, 0.43 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化し、EtOAc (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物86 (67 mg, 93%)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 423 (M+1)。

10

【0532】

化合物87 : MeOH (10 mL)中の化合物86 (67 mg, 0.16 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.15 mL, 0.80 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物87 (62 mg, 92%)を黄色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 423 (M+1)。

【0533】

T36 : DMF (5 mL)中の化合物87 (62 mg, 0.15 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(21 mg, 0.073 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.12 mL, 1.49 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T36 (13 mg, 21%)を淡黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (m, 2H),

8.35 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 5.2, 16.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 7.4, 11.1, 18.3 Hz, 1H), 2.58 (qd, 6.8, 13.3 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (dq, J = 6.6, 13.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 421 (M+1)

30

【0534】

化合物88 : 化合物8 (10 g, 42.0 mmol)をEtOH (150 mL)中に取った。2-フルオロペンズアルデヒド(4.9 mL, 46.2 mmol)および酸化アルミニウム担持フッ化カリウム(5.5 mmol/g, 11.5 g, 63.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサンと混合した。生成物を沈殿させ、濾過し、真空下で乾燥させ、オフホワイト色固体化合物88 (10.8 g, 74%収率)を得た。m/z = 345 (M+1)。

【0535】

40

化合物89 (MnO₂) : 化合物88 (4.4 g, 12.8 mmol)をEtOH (100 mL)中に取った。4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(4 g, 19.3 mmol)およびK₂CO₃ (5.35 g, 38.7 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、水(50 mL)と混合し、aq. KH₂PO₄で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (25 mL)中に取った。酸化マンガン(IV)(88%, 10 g, 101.2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 35% EtOAcで溶出)、化合物89 (6.1 g, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 496 (M+1)。

【0536】

50

化合物89 (DDQ) : EtOH (25 mL)中の化合物88 (1.10 g, 3.19 mmol)、4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.00 g, 4.82 mmol)およびK₂CO₃ (1.33 g, 9.62 mmol)を、16時間窒素下にて加熱還流した。反応混合物を濃縮し、aq. 10% NaH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を暗緑色泡状固体として得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (21 mL)中に溶解した。DDQ (796 mg, 3.51 mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を5分間攪拌し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液をCH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~60% EtOAcで溶出)、化合物89 (1.43 g, 90%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 496 (M+1)。

10

【0537】

化合物90 : 化合物89 (6.1 g, 12.3 mmol)をTHF (50 mL)中にとった。aq. 3 N HCl (25 mL, 75 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物90 (5.4 g, 97%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 452 (M+1)。

【0538】

化合物91 : 化合物90 (1.828 g, 4.0 mmol)をギ酸エチル(9.8 mL, 121.9 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 9.4 mL, 41.1 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 ℃へ冷却した。aq. HCl (6 N, 7.5 mL, 45.0 mmol)を添加した。反応混合物のpHは約2である(pH紙)。EtOH (40 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(425 mg, 6.1 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃(油浴)で16時間加熱した。反応混合物を濃縮した。EtOAc (50 mL)およびaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)を添加した。有機抽出物を分離した。水相をEtOAc (20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物91 (1.660 g, 86%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

20

【0539】

化合物92 (T186) : 化合物91 (1.656 g, 3.5 mmol)をMeOH (35 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.2 mL, 5.2 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で1.5時間攪拌した。反応物を0 ℃へ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄ (9.4 mL)を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。EtOAc (50 mL)および水(25 mL)を添加した。有機抽出物を分離した。水相をEtOAc (20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物92 (T186) (1.570 g, 95%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1) ; 異性体の混合物 ; 主要な異性体

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.32 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (td, J = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

40

【0540】

T37 (方法A) : 化合物92 (1.364 g, 2.8 mmol)を無水DMF (7 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (7 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(409 mg, 1.4 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で1時間攪拌した。ピリジン(0.70 mL, 8.7 mmol)を添加した。反応物を55 ℃(油浴)で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂ (50 mL)を添加した。混合物を水(4 x 40 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(30 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、

50

化合物T37 (1.190 g, 88%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

9.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.4, 8.5$ Hz, 1H), 8.22 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.4, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.64 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 2.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (ddd, $J = 10.3, 15.5, 18.3$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 475$ (M+1)

【0541】

T37およびT38 (方法B) : 化合物92 (5.2 g, 10.91 mmol)を乾燥DMF (10 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。 CH_2Cl_2 (2 mL)中の臭素(1.92 g, 12.03 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌し、ピリジン(5 mL, 61.96 mmol)を添加した。反応物を50 °Cで4時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をaq. NaHCO_3 (30 mL)およびEtOAc (10 mL)と混合し、1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄した。固体を CH_2Cl_2 中に溶解し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をEtOAc (60 mL)と混合し、一晩加熱還流した。混合物を冷却し、沈殿した固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥させ、化合物T37 (3.1 g, 60%収率)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 475$ (M+1)。濾液をフラッシュクロマトグラフィーによって3回精製し(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 35% EtOAc)、化合物T38 (35 mg, 0.7%収率)をフォームとして得た。

T38: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 1.3, 6.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.19 (ddd, $J = 3.1, 5.0, 13.8$ Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); $m/z = 473$ (M+1)

【0542】

化合物93 : 化合物9 (860 mg, 2.90 mmol)をEtOH (10 mL)中に取った。キノリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(1 g, 4.81 mmol)および炭酸カリウム(800 mg, 5.80)を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌し、濃縮した。残渣を水(20 mL)およびEtOAc (100 mL)と混合し、65 °Cで30分間加熱し、室温へ冷却した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 100% EtOAcで溶出)、化合物93 (360 mg, 30%収率)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 418$ (M+1)。

【0543】

化合物94および95 : 化合物93 (345 mg, 0.83 mmol)をトルエン(2 mL)中に取った。オキシ塩化リン(V)(1.3 g, 8.48 mmol)を添加した。混合物をBiotage (登録商標) Initiator (商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで30分間加熱し、冷却し、氷中へ注いだ。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をaq. NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物94および化合物95の混合物(300 mg)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 436$ (化合物94, M+1)および392 (化合物95, M+1)。

【0544】

化合物96aおよび97a : 化合物94および化合物95の混合物(300 mg)を、1,4-ジオキサン(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(290 mg, 2.10 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (55 mg, 0.075 mmol)および3-フルオロフェニル硼酸(190 mg, 1.36 mmol)を添加した。窒素を10分間スパーズした後、混合物を90 °Cで16時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 30% EtOAcで溶出)、化合

10

20

30

40

50

物96aおよび97aの混合物(300 mg)をフォームとして得た。m/z = 496 (化合物96a, M+1)および452 (化合物97a, M+1)。

【0545】

化合物97a：化合物96aおよび97aの混合物(300 mg)を、THF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物97a (270 mg, 72%収率、化合物93から)をフォームとして得た。m/z = 452 (M+1)。

【0546】

化合物98a：化合物97a (270 mg, 0.60 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物98a (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 480 (M+1)。

【0547】

化合物99a：化合物98a (290 mg, 0.60 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)を添加した。反応混合物を50 °で一晩攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物99a (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【0548】

化合物100a：化合物99a (290 mg, 0.60 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物100a (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【0549】

T39：化合物100a (290 mg, 0.60 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °へ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(110 mg, 0.69 mmol)を添加した。反応物を0 °で2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50 °で16時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T39 (80 mg, 28%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 5.7, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 1.5, 2.6, 9.4 Hz, 1H), 7.22 (ddt, J = 1.0, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tdd, J = 2.9, 6.0, 14.0 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0550】

化合物96bおよび97b：化合物94および化合物95の混合物(300 mg)を、1,4-ジオキサン(6 mL)中にとった。炭酸カリウム(290 mg, 2.10 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (55 mg, 0.075 mmol)および4-フルオロフェニルボロン酸(190 mg, 1.36 mmol)を添加した。窒素を10分間スパーズした後、混合物を90 °で16時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)、化合物96bおよび97bの混合物(340 mg)をフォームとして得た。m/z = 496 (化合物96b, M+1)および452 (化合物97b, M+1)。

【0551】

化合物97b：化合物96bおよび97bの混合物(340 mg)を、THF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物97b (310 mg, 83%収率、化合物93から)をフォームとして得た。m/z = 452 (M+1)。

【0552】

化合物98b：化合物97b (310 mg, 0.69 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物98b (330 mg, 定量的収率)を得た。m/z = 480 (M+1)。

10

【0553】

化合物99b：化合物98b (330 mg, 0.69 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物99b (330 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【0554】

化合物100b：化合物99b (330 mg, 0.69 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物100b (330 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

20

【0555】

T40：化合物100b (330 mg, 0.69 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(110 mg, 0.69 mmol)を添加し、反応物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加し、反応物を室温へ加温させ、50 °Cで16時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物T40 (55 mg, 17%収率)をフォームとして得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (dd, J =

1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tdd, J = 3.2, 6.3, 14.1 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 7.3, 10.4, 13.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0556】

化合物101および102：化合物94および化合物95の混合物(300 mg)を、THF (4 mL)中にとった。THF (5 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 115 mg, 2.88 mmol)および2-プロパノール(1 g, 16.6 mmol)の溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物101および102の混合物(300 mg)を得た。m/z = 460 (化合物101, M+1)および416 (化合物102, M+1)。

40

【0557】

化合物102：化合物101および102の混合物(300 mg)を、THF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物102 (270 mg, 78%収率、化合物93から)をフォームとして

50

得た。m/z = 416 (M+1)。

【0558】

化合物103：化合物102 (270 mg, 0.65 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物103 (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 444 (M+1)。

【0559】

化合物104：化合物103 (290 mg, 0.65 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)を添加した。反応混合物を50 °で一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物104 (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 441 (M+1)。

10

【0560】

化合物105：化合物104 (290 mg, 0.65 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物105 (260 mg, 91%収率)をフォームとして得た。m/z = 441 (M+1)。

【0561】

T41：化合物105 (260 mg, 0.59 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °へ冷却した。CH₂Cl₂ (1 ml)中の臭素(110 mg, 0.69 mmol)を添加し、反応物を0 °で2時間攪拌した。ピリジン(2 ml, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50 °で16時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T41 (25 mg, 10%収率)をフォームとして得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J =

8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (septet, J = 6.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 6.7, 18.8 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 439 (M+1)

30

【0562】

化合物106および107：化合物94および化合物95の混合物(410 mg, 約0.94 mmol)を、1,4-ジオキサン(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(400 mg, 2.99 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (70 mg, 0.095 mmol)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(320 mg, 1.90 mmol)を添加した。窒素を10分間スパージした後、混合物を90 °で16時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物106および107の混合物(410 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 442 (化合物106, M+1)および398 (化合物107, M+1)。

40

【0563】

化合物108および109：THF (15 mL)中の化合物106および107 (410 mg, 約0.93 mmol)ならびに10%パラジウム炭素(35 mg)の混合物を、室温で16時間、大気圧で水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、化合物108および109の混合物(410 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 444 (化合物108, M+1)および400 (化合物109, M+1)。

【0564】

50

化合物109：化合物108および109の混合物(410 mg, 約0.93 mmol)をTHF (6 mL) 中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物109 (270 mg, 72%収率)をフォームとして得た。m/z = 400 (M+1)。

【0565】

化合物110：化合物109 (270 mg, 0.67 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol) 中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物110 (290 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 428 (M+1)。

10

【0566】

化合物111：化合物110 (290 mg, 0.67 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)を添加した。反応混合物を50 °で一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物111 (275 mg, 95%収率)をフォームとして得た。m/z = 425 (M+1)。

【0567】

化合物112：化合物111 (275 mg, 0.65 mmol)をTHF (5 mL)中に溶解し、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物112 (250 mg, 91%収率)をフォームとして得た。m/z = 425 (M+1)。

20

【0568】

T42：化合物112 (250 mg, 0.59 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °へ冷却した。CH₂Cl₂ (1 ml)中の臭素(105 mg, 0.66 mmol)を添加し、反応物を0 °で2時間攪拌した。ピリジン(2 ml, 24.8 mmol)を添加した。反応物を室温へ加温させ、50 °で16時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T42 (45 mg, 18%収率)をフォームとして得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J =

1.4, 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 3.32 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 6.7, 18.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 7.4, 11.1, 18.2 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H); m/z = 423 (M+1)

【0569】

化合物113：密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(6 mL)およびDMF (2 mL) 中の化合物65 (175 mg, 0.513 mmol)、2-メチルピリジン-4-ボロン酸(105 mg, 0.767 mmol)および炭酸カリウム(210 mg, 1.52 mmol)の混合物を脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (38 mg, 0.052 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °で16時間加熱した。暗色混合物を冷却し、EtOAc (50 mL)で希釈し、30分間攪拌し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物113 (154 mg, 75%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 398 (M+1)。

40

【0570】

化合物114：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物113 (154 mg, 0.387 mmol

50

)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.36 mL, 1.92 mmol)を添加した。16時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物114 (162 mg, 98%収率)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 426 (M+1)。

【0571】

化合物115: EtOH (20 mL)中の化合物114 (162 mg, 0.381 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(67 mg, 0.964 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化し、EtOAc (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物115 (156 mg, 97%収率)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 423 (M+1)。

10

【0572】

化合物116: MeOH (20 mL)中の化合物115 (156 mg, 0.369 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.35 mL, 1.86 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物116 (104 mg, 67%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 423 (M+1)。

20

【0573】

T43: DMF (5 mL)中の化合物116 (104 mg, 0.245 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(35 mg, 0.122 mmol)の溶液を滴下した。0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.20 mL, 2.48 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T43 (28 mg, 27%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.2, 1H),

30

8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 421 (M+1)

【0574】

化合物117: 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキササン(12 mL)中の化合物65 (403 mg, 1.18 mmol)、N-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル(550 mg, 1.78 mmol)およびリン酸カリウム(750 mg, 3.53 mmol)の混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (140 mg, 0.12 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで一晩加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (50 mL)で希釈し、30分間攪拌し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液(filtrated)をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中5% EtOAcで溶出)、化合物117 (724 mg)を黄色泡状固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 488 (M+1)。

40

【0575】

化合物118: EtOAc (25 mL)中の化合物117 (最後の工程からの全部)および10%パラジウム炭素(70 mg)の混合物を、室温で一晩、水素化した(バルーン圧力)。追加量の10%

50

パラジウム炭素(100 mg)を添加し、混合物を、室温でさらに一晩、水素化した(バルーン圧力)。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物118 (334 mg, 58%収率、化合物65から)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 490 (M+1)。

【0576】

化合物119：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物118 (334 mg, 0.68 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.64 mL, 3.41 mmol)を添加した。16時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物119 (356 mg, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 518 (M+1)。

10

【0577】

化合物120：EtOH (20 mL)中の化合物119 (356 mg, 0.68 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(71 mg, 1.02 mmol)の窒素下での混合物を、60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化し、EtOAc (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物120 (305 mg, 87%収率)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 515 (M+1)。

【0578】

20

化合物121：MeOH (20 mL)中の化合物120 (305 mg, 0.59 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.56 mL, 2.98 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物121 (273 mg, 89%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 515 (M+1)。

【0579】

T44：DMF (8 mL)中の化合物121 (273 mg, 0.53 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(76 mg, 0.26 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、ピリジン(0.43 mL, 5.32 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T44 (164 mg, 60%収率)を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.48 (m, 5H), 4.24 (br s,

2H), 3.07 (tt, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m,

3H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H); m/z = 457 (M-

C₄H₇)

40

【0580】

T45：窒素下での室温のCH₂Cl₂ (20 mL)中のT44 (140 mg, 0.27 mmol)の溶液を、塩化水素(1,4-ジオキサン中4 N溶液, 0.70 mL, 2.8 mmol)で処理した。混合物を4時間攪拌し、ゴム状固体へ濃縮し、これをEt₂Oでトリチュレートし、濾過し、真空乾燥し、化合物T45 (101 mg, 83%収率)をオフホワイト色固体として得た。

50

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.77 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H); *m/z* = 413 (M+1)

【 0 5 8 1 】

T46 : 無水酢酸(1 mL, 10.58 mmol)中のT45 (48 mg, 0.11 mmol)および酢酸ナトリウム(88 mg, 1.07 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて48時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物T46 (34 mg, 69%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。T46はアミド異性体の1:1混合物である。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [8.90 (s), 8.88 (s), 1:1, 1H], 7.48 (m, 5H), 4.75 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.97 (br t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), [2.17 (s), 2.15 (s), 1:1, 3H], 1.94 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1)

【 0 5 8 2 】

化合物122 : 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキササン(10 mL)中の化合物65 (287 mg, 0.842 mmol)、tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(260 mg, 0.841 mmol)およびリン酸カリウム(750 mg, 3.53 mmol)の混合物を脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (62 mg, 0.085 mmol)を添加し、混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、90 °で一晩加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (50 mL)で希釈し、30分間攪拌し、次いで、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中10% EtOAcで溶出)、化合物122 (220 mg, 54%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。 *m/z* = 488 (M+1)。

【 0 5 8 3 】

化合物123 : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物122 (220 mg, 0.451 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.42 mL, 2.24 mmol)を添加した。16時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物123 (250 mg)を黄色オイルとして得、これを精製することなく次の反応において使用した。 *m/z* = 516 (M+1)。

【 0 5 8 4 】

化合物124 : EtOH (20 mL)中の化合物123 (最後の工程からの全部)および塩酸ヒドロキシルアミン(47 mg, 0.676 mmol)の窒素下での混合物を、60 °で2時間加熱し、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で注意深く塩基性化し、EtOAc (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物124 (181 mg, 78%、化合物122から)を黄褐色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において使用した。 *m/z* = 513 (M+1)。

【 0 5 8 5 】

化合物125 : MeOH (20 mL)中の化合物124 (181 mg, 0.353 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.33 mL, 1.76 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物125 (139 mg, 77%収率)を黄色泡状固体として得、

10

20

30

40

50

これを精製することなく次の反応において使用した。m/z = 513 (M+1)。

【0586】

T47 : DMF (8 mL)中の化合物125 (139 mg, 0.271 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(51 mg, 0.178 mmol)の溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.29 mL, 3.59 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物T47 (55 mg, 40%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.58 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (dt, J = 2.6, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 511 (M+1)

10

【0587】

T48 : 窒素下での室温のCH₂Cl₂ (10 mL)中のT47 (42 mg, 0.082 mmol)の溶液を、塩化水素(1,4-ジオキサン中4 N溶液, 0.40 mL, 1.60 mmol)で処理した。混合物を16時間攪拌し、ゴム状固体へ濃縮し、これをEt₂Oでトリチュレートし、濾過し、真空乾燥し、化合物T48 (37 mg, 定量的収率)をオフホワイト色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.59 (qd, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 411 (M+1)

20

【0588】

T49 : 無水酢酸(1 mL, 10.58 mmol)中のT48 (32 mg, 0.071 mmol)および酢酸ナトリウム(60 mg, 0.73 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて48時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物T49 (11 mg, 34%収率)を淡黄色泡状固体として得た。T49はアミド異性体の1:1混合物である。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [8.91 (s), 8.88 (s), 1:1, 1H], 7.50 (m, 6H), [4.78 (dd, J = 2.6, 18.6 Hz), 4.62 (dd, J = 2.6, 18.6 Hz), 1:1, 1H], 4.54 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), [2.22 (s), 2.19 (s), 1:1, 3H], 2.14 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), [1.31 (d, J = 6.7 Hz), 1.30 (d, J = 6.7 Hz), 1:1, 3H]; m/z = 453 (M+1)

30

【0589】

化合物126 : 圧力容器中において、2-プロパノール(42 mL)中の化合物8 (5.00 g, 20.98 mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(6.7 mL, 62.4 mmol)および酸化アルミニウム担持フッ化カリウム(5.5 mmol/g, 7.6 g, 41.8 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュし、密封した。60 で4時間加熱し、室温で一晩攪拌した後、混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物126 (6.28 g, 87%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 345 (M+1)。

40

【0590】

化合物127 : EtOH (43 mL)中の化合物126 (7.34 g, 21.31 mmol)、2-メチル-4-ピ

50

リジンカルボキシミドアミド塩酸塩(Bolli, et al., 2003) (5.50 g, 32.04 mmol)および炭酸カリウム(7.4 g, 53.5 mmol)の混合物を、窒素下にて48時間還流した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、固体をEtOH(100 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄物を濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (100 mL)と CHCl_3 (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製ジヒドロピリミジン(12.38 g)を鮮黄色固体として得た。 $m/z = 462$ (M+1)。

【0591】

CH_2Cl_2 (100 mL)中の粗製ジヒドロピリミジン(12.38 g)および酸化マンガン(IV)(88%, 9.26 g, 93.73 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晚攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20%~50% EtOAcで溶出)、化合物127(8.72 g, 89%収率)をゴム状淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 460$ (M+1)。

【0592】

化合物128: MeOH (63 mL)中の化合物127 (8.72 g, 18.98 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl溶液(63 mL, 189 mmol)で処理した。窒素下にて室温で一晚攪拌した後、混合物を濃縮し、冷却し、pH約9-10へ濃水酸化アンモニウムで塩基性化し、次いで CHCl_3 (100 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物128 (8.57 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 416$ (M+1)。

【0593】

化合物129: ギ酸エチル(80 mL)中の化合物128 (最後の工程からの全部)の0 (乾燥管下)の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 17.6 mL, 94.8 mmol)を滴下した。添加後、氷浴を取り除き、混合物を室温で一晚攪拌した。結果として生じた橙褐色懸濁液を濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (150 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物129 (8.26 g, 98%収率)を橙桃色泡状固体として得た。 $m/z = 444$ (M+1)。

【0594】

化合物130: EtOH (93 mL)中の化合物129 (8.26 g, 18.64 mmol)および酢酸(10.7 mL, 186.9 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、塩酸ヒドロキシルアミン(1.94 g, 27.92 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、次いで、室温で一晚攪拌した。濃縮後、残渣をaq. 10% NH_4OH (100 mL)と CHCl_3 (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物130 (9.23 g, 定量的収率)を褐色泡状固体として得た。 $m/z = 441$ (M+1)。

【0595】

化合物131 (T187): MeOH (79 mL)中の化合物130 (最後の工程からの全部)および炭酸カリウム(5.5 g, 39.8 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晚攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を Et_2O (50 mL)と水(50 mL)とに分配した。塩基性水性抽出物を冷却し、aq. sat. KH_2PO_4 (150 mL)で酸性化し、次いでEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物131 (T187) (5.63 g, 68%収率)を黄色泡状固体として得た。 $m/z = 441$ (M+1); 異性体の混合物; 主要な異性体
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64

(dd, $J = 5.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (ddd, $J = 5.3, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (dq, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (td, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

10

20

30

40

50

【0596】

T50：脱気DMF(50 mL)中の化合物131 (5.56 g, 12.62 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、脱気DMF (10 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(1.98 g, 6.92 mmol)の溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(10.2 mL, 126.4 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (200 mL)とCHCl₃ (200 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(200 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50%~100% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得た。サンプルを脱気EtOH (100 mL)中に懸濁させ、室温で30分間攪拌し、次いで濃縮乾固した。このプロセスを2回繰り返した。3回目に、混合物を25 mLまで濃縮し、冷却し、濾過した。固体を冷脱気EtOHで洗浄し、真空乾燥し、化合物T50 (3.25 g, 59%収率)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (tdd, J = 2.6, 5.8, 13.6 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 439 (M+1)

10

【0597】

化合物132：密封可能バイアル中において、EtOH (9 mL)中の化合物9 (2.61 g, 8.81 mmol)、2-メチル-4-ピリジンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.80 g, 10.49 mmol)および炭酸カリウム(2.9 g, 21.0 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュし、密封し、室温で5日間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をEtOAc (150 mL)および水(50 mL)で希釈し、全ての固体が溶液になるまで65 で加熱した(15分間)。層を分離した。有機抽出物をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、EtOAc中0%~5% MeOHで溶出)、化合物132 (2.00 g, 60%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 382 (M+1)。

20

【0598】

化合物133：マイクロ波容器中において、トルエン(10 mL)中の化合物132 (1.00 g, 2.62 mmol)およびオキシ塩化リン(V)(2.4 mL, 25.4 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 で1時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、次いで、水(100 mL)中のNaHCO₃ (11 g, 131 mmol)の攪拌溶液中へ注意深く注いだ。30分間攪拌した後、混合物をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ケトンおよびケタールの混合物(1.14 g)を得た。サンプルをMeOH (20 mL)中のaq. 3 N HCl (8.7 mL, 26.1 mmol)と混合し、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、化合物133 (0.81 g, 87%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 356 (M+1)。

30

40

【0599】

化合物134：密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(10 mL)中の化合物133 (0.37 g, 1.04 mmol)、2-フルオロフェニルポロン酸(0.22 g, 1.56 mmol)、リン酸カリウム(0.66 g, 3.11 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.12 g, 0.10 mmol)の混合物を窒素で脱気した。バイアルを密封し、90 で16時間加熱した。混合物を冷却し、次いでaq. 1 N NaOH溶液(50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% Et

50

OAcで溶出)、化合物134 (0.47 g, 定量的収率)を淡黄色オイルとして得た。m/z = 416 (M+1)。

【0600】

化合物135：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物134 (最後の工程からの全部)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.97 mL, 5.17 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いでEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物135 (0.41 g, 89%収率)を黄色オイルとして得た。m/z = 444 (M+1)。

【0601】

化合物136：EtOH (20 mL)中の化合物135 (0.41 g, 0.92 mmol)の溶液へ、酢酸(0.53 mL, 9.26 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.10 g, 1.44 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物136 (0.38 g, 93%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 441 (M+1)。

10

【0602】

化合物137：MeOH (20 mL)中の化合物136 (0.34 g, 0.77 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.72 mL, 3.84 mmol)を添加した。混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物137 (0.24 g, 71%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 441 (M+1)。

20

【0603】

T51：脱気DMF (8 mL)中の化合物137 (0.24 g, 0.54 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.077 g, 0.27 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.44 mL, 5.44 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T51 (0.13 g, 55%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J

= 4.8 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H),

7.35 (tt, J = 1.2, 7.6, 1H), 7.22 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.26 (dt, J

= 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 439 (M+1)

【0604】

化合物138：圧力容器中において、2-プロパノール(21 mL)中の化合物8 (2.50 g, 10.49 mmol)、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(1.72 mL, 15.72 mmol)およびフッ化カリウム(40 wt.% /アルミナ, 3.0 g, 20.65 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。バイアルを密封し、60 °Cで4時間加熱し、室温で一晩攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄溶液(50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン(50 mL)でトリチュレートし、濾過し、真空乾燥し、化合物138 (1.93 g, 51%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 363 (M+1, 100%)。

40

【0605】

化合物139：工程1。EtOH (61 mL)中の化合物138 (2.22 g, 6.12 mmol)、4-キノリ

50

ンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.91 g, 9.20 mmol)および炭酸カリウム(2.5 g, 18.4 mmol)の混合物を、窒素下にて48時間還流した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、固体をEtOH(100 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc(50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製ジヒドロピリミジン(3.0 g)を鮮黄色泡状固体として得た。m/z = 516 (M+1)。

【0606】

CH_2Cl_2 (60 mL)中の粗製ジヒドロピリミジン(3.0 g)および酸化マンガン(IV)(88%, 3.0 g, 30.4 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物139(2.39 g, 76%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z 514 (M+1)。

10

【0607】

化合物140: MeOH(47 mL)中の化合物139(2.39 g, 4.65 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl(16 mL, 48 mmol)で処理した。混合物を室温で窒素下にて一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、pH約9-10へ濃水酸化アンモニウムで塩基性化し、次いで CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物140(2.38 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 470 (M+1)。

【0608】

化合物141: ギ酸エチル(20 mL)中の化合物140(最後の工程からの全部)の0(乾燥管下)の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 2.6 mL, 13.9 mmol)を滴下した。添加後、氷浴を取り除いた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc(50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物141(2.69 g, 定量的収率)を暗黄色オイルとして得た。m/z = 498 (M+1)。

20

【0609】

化合物142: EtOH(46 mL)中の化合物141(最後の工程からの全部)および酢酸(2.7 mL, 47.2 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、塩酸ヒドロキシルアミン(0.49 g, 7.05 mmol)を添加した。混合物を60°Cで4時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とEtOAc(50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物142(2.21 g, 96%収率)を橙暗黄色泡状固体として得た。m/z = 495 (M+1)。

30

【0610】

化合物143: MeOH(45 mL)中の化合物142(2.21 g, 4.47 mmol)および炭酸カリウム(3.1 g, 22.4 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc(50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物143(1.54 g, 69%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 495 (M+1)。

40

【0611】

T52: 脱気DMF(10 mL)中の化合物143(1.54 g, 3.11 mmol)の窒素下での0の攪拌溶液へ、脱気DMF(2 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.49 g, 1.71 mmol)の溶液を滴下した。0°Cで30分間攪拌した後、ピリジン(2.5 mL, 31.0 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。サンプルを60°Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc(50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得た。サンプルを CH_2Cl_2 (20 mL)中へ溶解した。脱気EtOH(20 mL)を添加した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 の大部分を除去し、冷却した。沈殿物を濾過によ

50

て収集し、真空乾燥し、化合物T52 (0.73 g, 48%収率)を淡黄色固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 0.8, 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 0.8, 8.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 6.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 2.5, 8.7, 10.2$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.64 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 2.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 493$ (M+1)

【0612】

化合物144 : EtOH (15 mL)中の化合物88 (1.08 g, 3.14 mmol)、2-クロロピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(900 mg, 4.69 mmol)および K_2CO_3 (1.30 g, 9.42 mmol)を、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において120 で3時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、MTBEを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、生成物(914 mg, 61%収率)を黄色泡状固体として得た。生成物(903 mg, 1.88 mmol)を CH_2Cl_2 (18 mL)中に溶解した。DDQ (510 mg, 2.25 mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。MTBEおよびaq. sat. NaHCO_3 を添加し、混合物を5分間攪拌した。生成物をMTBEで抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO_3 、および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~20% EtOAcで溶出)、化合物144 (832 g, 92%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 480$ (M+1)。

【0613】

化合物145 : バイアル中の化合物144 (300 mg, 0.63 mmol)、シクロプロピルポロン酸(90 mg, 1.05 mmol)、リン酸カリウム(660 mg, 3.11 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(54 mg, 0.19 mmol)、酢酸パラジウム(24 mg, 0.11 mmol)、トルエン(4 mL)および水(0.2 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において130 で4時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物145 (254 mg, 84%収率)を白色固体として得た。 $m/z = 486$ (M+1)。

【0614】

化合物146 : 化合物145 (306 mg, 0.63 mmol)をTHF (2.1 mL)およびMeOH (2.1 mL)中にとった。aq. 3 N HCl (2.1 mL, 6.3 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、残渣をpH約8へaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物146 (296 mg)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 442$ (M+1)。

【0615】

化合物147 : 化合物146 (上記からの全部)をギ酸エチル(1.6 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.7 mL, 10.2 mmol)、EtOH (6.6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(71 mg, 1.02 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で一晩加熱し、濃縮した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水相をaq. sat. NaHCO_3 で処理し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物147 (242 mg, 82%収率、化合物145から)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 467$ (M+1)。

【0616】

化合物148 : 化合物147 (240 mg, 0.52 mmol)をMeOH (2.6 mL)中に溶解した。ナ

トリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.18 mL, 0.78 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物148 (224 mg, 93%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0617】

T53 : 化合物148 (224 mg, 0.48 mmol)を無水DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(72 mg, 0.25 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1.5時間攪拌した。ピリジン(120 µL, 1.49 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水、aq. sat. NaHCO₃、およびaq. 10% Na₂SO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~25%アセトンで溶出)、化合物T53 (167 mg, 75%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.9, 1.7

Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H); m/z = 465 (M+1)

【0618】

化合物149 : EtOH (14 mL)中の化合物88 (3.50 g, 10.16 mmol)、チオ尿素(850 mg, 11.18 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(1.15 g, 10.27 mmol)の混合物を、Biota ge (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において120 °Cで1時間加熱した。反応混合物を室温へ冷却した後、MTBEを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物149 (3.25 g, 79%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 403 (M+1)。

【0619】

化合物150 : CH₂Cl₂ (135 mL)中の化合物149 (5.40 g, 13.42 mmol)の溶液へ、DDQ (4.70 g, 20.70 mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、混合物をMTBEで希釈し、aq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物150 (3.90 g, 72%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 799 (M+1)。

【0620】

化合物151 : THF (12 mL)およびEtOH (48 mL)中の化合物150 (3.90 g, 4.88 mmol)の溶液へ、ヨードメタン(3.04 mL, 48.85 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(1.50 g, 39.65 mmol)を0 °Cで連続的に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した後、追加量の水素化ホウ素ナトリウム(0.50 g, 13.21 mmol)を添加した。混合物を室温でさらに45分間攪拌し、次いでEtOAcとaq. 10% Na₂SO₃とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物151 (3.50 g, 86%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 415 (M+1)。

【0621】

化合物152a : 耐圧瓶中の化合物151 (414 mg, 1.00 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (570 mg, 3.00 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-ボロン酸(381 mg, 2.00 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。テトラキス(ト

リフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg, 0.05 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに2分間継続した。瓶を密封し、100 で14時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液をaq. 1 N NaOHおよび水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物152a (273 mg, 53%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 514 (M+1)。

【0622】

化合物153a: 化合物152a (271 mg, 0.53 mmol)をTHF (1.75 mL)およびMeOH (1.75 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (1.75 mL, 52.5 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物153a (248 mg, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 470 (M+1)。

10

【0623】

化合物154a: 化合物153a (246 mg, 0.52 mmol)をギ酸エチル(1.3 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.8 mL, 7.79 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.3 mL, 7.8 mmol)、EtOH (5.2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(55 mg, 0.79 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物154a (140 mg, 54%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 495 (M+1)。

20

【0624】

化合物155a: 化合物154a (137 mg, 0.28 mmol)をMeOH (1.4 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 96 μ L, 0.42 mmol)を添加した。反応混合物を55 で2時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物155a (117 mg, 85%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 495 (M+1)。

30

【0625】

T54: 化合物155a (117 mg, 0.24 mmol)を無水DMF (0.8 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.4 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(34 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応物を0 で1時間攪拌した。ピリジン(58 μ L, 0.72 mmol)を添加した。反応物を55 (油浴)で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T54 (107 mg, 91%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H),

40

8.70 (dd, J = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.81 (dq, J = 7.1, 13.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 493 (M+1)

【0626】

化合物152b: 耐圧瓶中の化合物151 (414.5 mg, 1.00 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (570 mg, 2.99 mmol)、3-ピコリン-4-ボロン酸(274 mg, 2.00 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。テトラキス(トリフェニルホスフ

50

イン)パラジウム(0) (58 mg, 0.05 mmol)を添加し、窒素スパーキングをさらに2分間継続した。瓶を密封し、100 で14時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液をaq. 1 N NaOHおよび水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物152b (50 mg, 11%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 460 (M+1)。出発物質である化合物151 (340 mg, 82%収率)も、フラッシュクロマトグラフィー後に回収された。

【0627】

化合物153b: MeOH (0.8 mL)およびTHF (0.8 mL)中の化合物152b (115 mg, 0.25 mmol)の溶液へ、aq. 3 N HCl (0.8 mL, 2.4 mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物153b (100 mg, 96%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 416 (M+1)。

【0628】

化合物154b: 化合物153b (100 mg, 0.24 mmol)をギ酸エチル(0.6 mL, 7.46 mmol)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.823 mL, 3.56 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.6 mL, 3.6 mmol)を添加し、反応混合物をpH約2へ調節した。EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(27 mg, 0.39 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 で16時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcとaq. sat. NaHCO₃とに分配した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物154b (54 mg, 51%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 441 (M+1)。

【0629】

化合物155b (T55): MeOH (0.6 mL)中の化合物154b (54 mg, 0.12 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.07 mL, 0.30 mmol)を添加した。反応混合物を55 で2時間攪拌し、0 へ冷却し、次いで、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣をEtOAcと水とに分配した。有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物155b (24 mg, 44%収率)を黄白色フォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.26 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 2.7, 12.5 Hz, 1H), 1.70 (dq, J = 7.6, 13.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z = 441 (M+1)

【0630】

T56: 化合物155b (23 mg, 0.052 mmol)を乾燥DMF (0.6 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。DMF (0.3 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(7.5 mg, 0.026 mmol)を添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌した後、ピリジン(0.012 mL, 0.15 mmol)を添加した。反応物を55 で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂ (10 mL)を添加した。混合物を水(4 x 10 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T56 (14 mg, 61%収率)を淡黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (dt, $J = 1.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (dt, $J = 2.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 439$ (M+1)

【 0 6 3 1 】

化合物152c: 化合物151 (275 mg, 0.664 mmol)、3-フルオロピリジン-4-ボロン酸水和物(214.4 mg, 1.349 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (382.2 mg, 2.004 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (39.3 mg, 0.034 mmol) およびTHF (5 mL)の混合物に、 N_2 を3分間スパーージした。チューブを密封し、100 $^\circ\text{C}$ へ7時間加熱した。結果として生じた混合物をEtOAc (10 mL)で希釈し、セライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAc (75 mL)および CH_2Cl_2 (25 mL)で溶出した。合わせた溶離液を濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~85% EtOAcで溶出)、化合物152c (237 mg, 70%純度)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 464$ (M+1)。

10

【 0 6 3 2 】

化合物153c: 不純な化合物152c (237 mg)、aq. 3 N HCl (4.8 mL, 14.4 mmol)、MeOH (4.8 mL)およびTHF (2.4 mL)の懸濁液を室温で5時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 (25 mL)で希釈し、EtOAc (200 mL、次いで25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物153c (175 mg, 63%収率、151から)を白色フォーム固体として得た。 $m/z = 420$ (M+1)。

20

【 0 6 3 3 】

化合物154c: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 1 mL, 4.37 mmol)を、ギ酸エチル(4 mL, 49.73 mmol)中の化合物153c (175 mg, 0.417 mmol)の0 溶液へ添加した。混合物を0 で15分間撹拌し、室温へさらに1.5時間加熱した。混合物を0 へ冷却し; aq. 6 N HCl (0.73 mL, 4.38 mmol)で酸性化し; 塩酸ヒドロキシルアミン(47.3 mg, 0.681 mmol)およびEtOH (10 mL)を添加し、反応物を55 で20時間加熱した。混合物を4 mLまで濃縮し; EtOAc (100 mL)で希釈し; aq. sat. NaHCO_3 (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し; Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物154c (168.5 mg, 91%収率)を白色フォーム固体として得た。 $m/z = 445$ (M+1)。

30

【 0 6 3 4 】

化合物155c: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25%, 0.13 mL, 0.57 mmol)を、MeOH (1.9 mL)中の化合物154c (168 mg, 0.378 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を室温で1.25時間撹拌し、aq. 10% NaH_2PO_4 (10 mL)で希釈し、MTBE (75 mL)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物155c (150 mg, 89%収率)を白色フォーム固体として得た。 $m/z = 445$ (M+1)。

40

【 0 6 3 5 】

T57: DMF (1.4 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(46.9 mg, 0.164 mmol)の溶液を、DMF (3.6 mL)中の化合物155c (144.5 mg, 0.325 mmol)の0 溶液へ添加した。1.5時間後、ピリジン(0.08 mL, 0.99 mmol)を添加し、反応物を55 $^\circ\text{C}$ へ2時間加熱した。混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し; aq. sat. NaHCO_3 (25 mL)、aq. 10% Na_2SO_3 (10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、トルエンと共沸した。結果として生じた残渣をフラッシュクロ

50

マトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物T57 (98.2 mg, 68%収率)を白色フォーム固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 5.0, 6.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 443 (M+1)

【0636】

10

化合物152d: 化合物151 (419.4 mg, 1.012 mmol)、(3-メチル-5-ピリジル)ボロン酸(281 mg, 2.052 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (583 mg, 3.057 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (87.9 mg, 0.0761 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を3分間スパージした。チューブを密封し、100 ℃へ17時間加熱した。室温へ冷却した後、結果として生じた混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAc (40 mL)、CH₂Cl₂ (40 mL)およびアセトン(40 mL)で溶出し; 濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物152d (131.3 mg, 28%収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 460 (M+1)。

【0637】

20

化合物153d: 化合物152d (197.5 mg, 0.430)、aq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)、MeOH (5 mL)およびTHF (2.5 mmol)の懸濁液を室温で5時間撹拌した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で希釈し、EtOAc (200 mL、次いで25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物153d (165 mg, 92%収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 416 (M+1)。

【0638】

化合物154d: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.91 mL, 3.98 mmol)を、ギ酸エチル(6 mL, 74.60 mmol)中の化合物153d (165 mg, 0.395 mmol)の0 溶液へ添加した。混合物を0 ℃で15分間撹拌し、室温へさらに2時間加温した。混合物を0 ℃へ冷却し; aq. 6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol)で酸性化し; 塩酸ヒドロキシルアミン(46.4 mg, 0.668 mmol)およびEtOH (10 mL)を添加し、反応物を55 ℃で3時間加熱した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)で希釈し、MTBE (75 mL)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物154d (146.4 mg, 84%収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 441 (M+1)。

30

【0639】

化合物155d: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.12 mL, 0.53 mmol)を、MeOH (1.7 mL)中の化合物154d (146 mg, 0.332 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を室温で1.5時間撹拌し、aq. 10% NaH₂PO₄ (25 mL)で希釈し、MTBE (75 mL)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物155d (85.9 mg, 59%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 441 (M+1)。

40

【0640】

T58: DMF (1.0 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(27.9 mg, 0.0976 mmol)の溶液を、DMF (2.0 mL)中の化合物155d (85.9 mg, 0.195 mmol)の0 溶液へ添加した。2時間後、ピリジン(0.05 mL, 0.62 mmol)を添加し、反応物を55 ℃へ2時

50

間加熱した。混合物をEtOAc (125 mL)で希釈し; aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)、aq. 10 % Na₂SO₄ (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し; Na₂SO₄上で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、T58 (64.7 mg, 76%収率)を白色フォーム固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, *J* =

1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1)

10

【0641】

化合物152e: 化合物151 (419.4 mg, 1.012 mmol)、3-キノリンボロン酸(343.6 mg, 1.986 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (571.8 mg, 2.998 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (87.9 mg, 0.0761 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、N₂を2分間スパージした。チューブを密封し、100 °Cへ17時間加熱した。室温へ冷却した後、結果として生じた混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し; EtOAc (25 mL)、CH₂Cl₂ (25 mL)およびアセトン(25 mL)で溶出し; 濃縮した。結果として生じた材料をEtOAc (150 mL)で希釈し; aq. sat. NaHCO₃ (2 × 30 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し; Na₂SO₄上で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物152e (204.4 mg, 41%収率)をオフホワイト色固体として得た。 *m/z* = 496 (M+1)。

20

【0642】

化合物153e: 化合物152e (204.4 mg, 0.412 mmol)、aq. 3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)、MeOH (5 mL)およびTHF (2.5 mL)の懸濁液を室温で4時間攪拌した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (30 mL)で希釈し、EtOAc (150 mL、次いで50 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物153e (182.1 mg, 98%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 452 (M+1)。

30

【0643】

化合物154e: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.92 mL, 4.02 mmol)を、ギ酸エチル(6.1 mL, 75.84 mmol)中の化合物153e (182.1 mg, 0.401 mmol)の0.5 M溶液へ添加した。混合物を0 °Cで5分間攪拌し、室温へさらに1時間加温した。混合物を0 °Cへ冷却し; aq. 6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol)で酸性化し; 塩酸ヒドロキシルアミン(44.8 mg, 0.645 mmol)およびEtOH (10.2 mL)を添加し、反応物を55 °Cへ一晩加熱した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で希釈し、EtOAc (75 mL、次いで25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗浄し; Na₂SO₄上で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物154e (163.2 mg, 85%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 477 (M+1)。

40

【0644】

化合物155e: ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.20 mL, 0.88 mmol)を、MeOH (6.8 mL)中の化合物154e (163 mg, 0.342 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を55 °Cで2時間攪拌し、aq. 10% NaH₂PO₄ (30 mL)で希釈し、MTBE (100 mL)およびEtOAc (50 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物155e (126.3 mg, 77%収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 477 (M+1)。

50

【0645】

T59 : DMF (1.0 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(14.8 mg, 0.0518 mmol)の溶液を、DMF (3.0 mL)中の化合物155e (48.8 mg, 0.102 mmol)の0 溶液へ添加した。1時間後、ピリジン(0.04 mL, 0.50 mmol)を添加し、反応物を55 へ2時間加熱した。混合物をEtOAc (125 mL)で希釈し ; aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)、aq. 10 % Na₂SO₃ (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄上で乾燥させ ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、T59 (34.3 mg, 71%収率)をオフホワイト色フォーム固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz,

10

1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.64 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475.2 (M+1)

【0646】

化合物152f : 化合物151 (418.5 mg, 1.010 mmol)、ウイノロン-6-ボロン酸(344.5 mg, 1.992 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (574.7 mg, 3.014 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (86.9 mg, 0.0752 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を3分間スパージした。チューブを密封し、100 へ21時間加熱した。室温へ冷却した後、結果として生じた混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し ; EtOAc (40 mL)、CH₂Cl₂ (40 mL)およびアセトン(40 mL)で溶出し ; 濃縮した。結果として生じた材料をEtOAc (100 mL)で希釈し ; aq. sat. NaHCO₃ (2 × 25 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄上で乾燥させ ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物152f (155.6 mg, 31%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 496.2 (M+1)。

20

【0647】

化合物153f : 化合物152f (156 mg, 0.314 mmol)、aq. 3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)、MeOH (5 mL)およびTHF (2.5 mmol)の懸濁液を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し ; aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物153f (134.4 mg, 95%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 452.2 (M+1)。

30

【0648】

化合物154f : ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.68 mL, 2.97 mmol)を、ギ酸エチル(6.5 mL, 80.82 mmol)中の化合物153f (134.4 mg, 0.296 mmol)の0 溶液へ添加した。混合物を0 で5分間攪拌し、室温へさらに2時間加温した。混合物を0 へ冷却し ; aq. 6 N HCl (0.50 mL, 3.0 mmol)で酸性化し ; 塩酸ヒドロキシルアミン (30.9 mg, 0.445 mmol)およびEtOH (7.5 mL)を添加し、反応物を55 へ一晩加熱した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)で希釈し、EtOAc (75 mL、次いで25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75% EtOAcで溶出)、化合物154f (122 mg, 86%収率)を白色フォーム固体として得た。 *m/z* = 477.2 (M+1)。

40

【0649】

化合物155f : ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.15 mL, 0.66 mmol)を、MeOH (5.1 mL)中の化合物154f (122 mg, 0.256 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を55 で2時間攪拌し、aq. 10% NaH₂PO₄ (50 mL)で希釈し、MTBE (100 mL)

50

L)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗淨し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物155f (51.4 mg, 42%収率)を白色固体として得た。m/z = 477.2 (M+1)。

【0650】

T60 : DMF (1.0 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(15.8 mg, 0.0553 mmol)の溶液を、DMF (3.0 mL)中の化合物155f (51.4 mg, 0.108 mmol)の溶液へ添加した。2時間後、ピリジン(0.05 mL, 0.62 mmol)を添加し、反応物を55 ℃へ2時間加熱した。混合物をEtOAc (125 mL)で希釈し ; aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)、aq. 10% Na₂SO₃ (25 mL)、水(25 mL)およびブライン(25 mL)で洗淨し ; Na₂SO₄上で乾燥させ ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、T60 (34.8 mg, 68%収率)をオフホワイト色フォーム固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 9.01 (d, J =

1.9 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475.2 (M+1)

【0651】

化合物152g : 化合物151 (418.6 mg, 1.010 mmol)、N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ウイノロン-2-イル)アセトアミド(524.6 mg, 2.001 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (575.6 mg, 3.018 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (89.5 mg, 0.0774 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を3分間スパージした。チューブを密封し、100 ℃へ18時間加熱した。室温へ冷却した後、結果として生じた混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し ; EtOAc (25 mL)、CH₂Cl₂ (25 mL)およびアセトン(25 mL)で溶出し ; 濃縮した。結果として生じた材料をEtOAc (150 mL)で希釈し ; aq. sat. NaHCO₃ (2 × 35 mL)で洗淨し ; Na₂SO₄上で乾燥させ ; 濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物152g (74.9 mg, 15%収率)をガラス状固体として得た。m/z = 503.2 (M+1)。

【0652】

化合物153g : 化合物152g (74.9 mg, 0.149 mmol)、aq. 3 N HCl (2.4 mL, 7.2 mmol)、MeOH (2.4 mL)およびTHF (1.2 mL)の懸濁液を室温で4時間攪拌し、濃縮し、シリカ上へ直接ロードし、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物153g (40.3 mg, 59%収率)を白色固体として得た。m/z = 459.2 (M+1)。

【0653】

化合物154g : ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.20 mL, 0.87 mmol)を、ギ酸エチル(4 mL, 49.73 mmol)中の化合物153g (40.3 mg, 0.0879 mmol)の溶液へ添加した。混合物を0 ℃で5分間攪拌し、室温へさらに3時間加温した。混合物を0 ℃へ冷却し ; aq. 6 N HCl (0.15 mL, 0.90 mmol)で酸性化し ; 塩酸ヒドロキシルアミン(9.4 mg, 0.135 mmol)およびEtOH (2.3 mL)を添加し、反応物を55 ℃へ一晩加熱した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (25 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(25 mL)で洗淨し ; Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物154g (32.7 mg, 77%収率)を白色固体として得た。m/z = 484.2 (M+1)。

【0654】

10

20

30

40

50

化合物155g：ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.04 mL, 0.18 mmol)を、MeOH (1.4 mL)中の化合物154g (32.7 mg, 0.0676 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を55 °Cで1時間攪拌し、aq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)で希釈し、MTBE (50 mL)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物155g (34.7 mg, 定量的収率)を得、これを後の反応においてそのままを使用した。

【0655】

T61：DMF (0.6 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(4.5 mg, 0.016 mmol)の溶液を、DMF (1.0 mL)中の化合物155g (15.1 mg, 0.0312 mmol)の0 °C溶液へ添加した。2時間後、ピリジン(15 μL, 0.19 mmol)を添加し、反応物を55 °Cへ2時間加熱した。混合物をEtOAc (75 mL)で希釈し；aq. sat. NaHCO₃ (10 mL)、aq. 10% Na₂SO₃ (10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し；Na₂SO₄上で乾燥させ；濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、T61 (9.1 mg, 61%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H),

8.35 (br s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.5, 5.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 482.2 (M+1)

【0656】

化合物152h：化合物151 (424.2 mg, 1.023 mmol)、8-キノリニルボロン酸(230.5 mg, 1.333 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (574 mg, 3.01 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (86.6 mg, 0.0749 mmol)およびTHF (10 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。チューブを密封し、100 °Cへ一晩加熱した。室温へ冷却した後、結果として生じた混合物をセラライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAc (40 mL)、CH₂Cl₂ (40 mL)およびアセトン(40 mL)で溶出し；濃縮した。結果として生じた残渣をEtOAc (100 mL)中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (2 × 25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物152h (75.5 mg, 15%収率)を白色固体として得た。 *m/z* = 496.2 (M+1)。

【0657】

化合物153h：化合物152h (75.5 mg, 0.152 mmol)、aq. 3 N HCl (2 mL, 6 mmol)、MeOH (2 mL)およびTHF (1 mL)の懸濁液を、室温で3時間攪拌した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (10 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL、次いで20 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた粗製化合物153h (66.6 mg)をさらに精製することなく使用した。

【0658】

化合物154h：ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.34 mL, 1.49 mmol)を、ギ酸エチル(2.2 mL, 27.35 mmol)中の化合物153h (66.6 mg, 0.147 mmol)の0 °C溶液へ添加した。混合物を0 °Cで5分間攪拌し、室温へさらに3時間加温した。混合物を0 °Cへ冷却し；aq. 6 N HCl (0.25 mL, 1.5 mmol)で酸性化し；塩酸ヒドロキシルアミン(18.3 mg, 0.263 mmol)およびEtOH (3.7 mL)を添加し、反応物を55 °Cへ一晩加熱した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)で希釈し、MTBE (75 mL)およびEtOAc (25 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物154h (57.2 mg, 79%収率、化合物152hから)を白色固体として得た。 *m/z* = 477.2 (M+1)。

【0659】

10

20

30

40

50

化合物155h：ナトリウムメトキシドの溶液(MeOH中25 wt.%, 0.05 mL, 0.22 mmol)を、MeOH (2 mL)中の化合物154h (57.2 mg, 0.120 mmol)の室温混合物へ添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc (100 mL)で希釈し、aq. 10% NaH₂PO₄ (25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物155h (48.3 mg, 84%収率)をガラス状固体として得た。m/z = 477.2 (M+1)。
【0660】

T62：DMF (1.0 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(14.5 mg, 0.0507 mmol)の溶液を、DMF (3.0 mL)中の化合物155h (48.3 mg, 0.101 mmol)の0 溶液へ添加した。1時間後、ピリジン(0.05 mL, 0.62 mmol)を添加し、反応物を55 へ3時間加熱した。混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し；aq. sat. NaHCO₃ (25 mL)、aq. 10% Na₂SO₃ (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し；Na₂SO₄上で乾燥させ；濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、T62 (31.5 mg, 65%収率)を黄色フォーム固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (dd, *J* = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 0.8, 5.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.8, 12.9 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475.2 (M+1)

【0661】

化合物157：バイアル中の化合物156 (500 mg, 2.56 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(712 mg, 2.80 mmol)、酢酸カリウム(626 mg, 6.38 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (98 mg, 0.013 mmol)および1,4-ジオキサン(6 mL)の混合物に、N₂を5分間スパージした。バイアルを密封し、125 で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcおよび水で溶出した。濾液の有機相を分離し、aq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物157 (475 mg, 64%収率)を白色固体として得た。m/z = 206 (M-C₆H₉)。

【0662】

化合物158：耐圧瓶中の化合物151 (231 mg, 0.56 mmol)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (320 mg, 1.68 mmol)、化合物157 (200 mg, 0.70 mmol)およびTHF (5 mL)の混合物に、N₂を5分間スパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (32 mg, 0.028 mmol)を添加した。N₂スパージングをさらに2分間継続した。瓶を密封し、100 で14時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液をaq. 1 N NaOHおよび水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物158 (65 mg, 22%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 528 (M+1)。

【0663】

化合物159：化合物158 (64 mg, 0.12 mmol)をMeOH (0.8 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (0.4 mL, 1.2 mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。濃縮した後、aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物159 (60 mg, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 484 (M+1)。

【0664】

化合物160：化合物159 (57 mg, 0.12 mmol)をギ酸エチル(0.28 mL)中に溶解し、0

へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.41 mL, 1.77 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.3 mL, 1.8 mmol)、EtOH (1.2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(13 mg, 0.18 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で6時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物160 (46 mg, 77%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 509 (M+1)。

【0665】

化合物161：化合物160 (46 mg, 0.090 mmol)をMeOH (0.9 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(38 mg, 0.28 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物161 (39 mg, 85%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 509 (M+1)。

【0666】

T63：化合物161 (39 mg, 0.077 mmol)をベンゼン(1 mL)中に溶解した。DDQ (20 mg, 0.088 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで1時間加熱し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を5分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T63 (15 mg, 38%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H),

8.38 (td, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 507 (M+1)

【0667】

化合物162：バイアル(vial)中の化合物144 (161 mg, 0.33 mmol)、モルホリン(59 μL, 0.68 mmol)、Xphos (19 mg, 0.040 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (12 mg, 0.013 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(48 mg, 0.50 mmol)およびトルエン(1 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物162 (125 mg, 70%収率)を淡褐色泡状固体として得た。m/z = 531 (M+1)。

【0668】

化合物163：化合物162 (439 mg, 0.83 mmol)をTHF (2.8 mL)およびMeOH (2.8 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (2.8 mL, 8.4 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物163 (387 mg, 96%収率)を淡褐色泡状固体として得た。m/z = 487 (M+1)。

【0669】

化合物164：化合物163 (385 mg, 0.79 mmol)をギ酸エチル(1.9 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 2.7 mL, 11.7 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (2.0 mL, 12.0 mmol)、EtOH (11.9 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(84 mg, 1.21 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した

。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物164 (309 mg, 76%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 512 (M+1)。

【0670】

化合物165：化合物164 (306 mg, 0.60 mmol)をMeOH (3 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.21 mL, 0.90 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物165 (273 mg, 89%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 512 (M+1)。

【0671】

T64：化合物165 (128 mg, 0.25 mmol)をベンゼン(2.5 mL)中に溶解した。DDQ (60 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を1時間加熱還流し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~20% EtOAcで溶出)、化合物T64 (98 mg, 77%収率)を黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 0.7, 5.3 Hz,

1H), 7.72 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H),

7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.0, 5.8 Hz, 4H), 3.62 (dd,

J = 3.8, 6.0 Hz, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.11 (m,

1H), 1.79 (dq, J = 7.1, 12.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 510 (M+1)

【0672】

化合物166：バイアル中の化合物144 (166 mg, 0.35 mmol)、フェニルボロン酸(55 mg, 0.45 mmol)、炭酸カリウム(239 mg, 1.73 mmol)、トルエン(2 mL)、EtOH (1 mL)および水(1 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg, 0.010 mmol)を添加した。窒素スパージングをさらに2分間継続した。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶出)、化合物166 (180 mg, 定量的収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 522 (M+1)。

【0673】

化合物167：化合物166 (210 mg, 0.40 mmol)をTHF (1.4 mL)およびMeOH (1.4 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (1.4 mL, 8.4 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物167 (189 mg, 98%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 478 (M+1)。

【0674】

化合物168：化合物167 (187 mg, 0.39 mmol)をギ酸エチル(945 μL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.4 mL, 6.06 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.98 mL, 5.88 mmol)、EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(42 mg, 0.60 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶出)、化合物168 (132 mg, 67%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 503 (

M+1)。

【0675】

化合物169：化合物168 (130 mg, 0.26 mmol)をMeOH (1.3 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 90 μ L, 0.39 mmol)を添加した。反応混合物を55 で2時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物169 (112 mg, 86%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 503 (M+1)。

【0676】

T65：化合物169 (82 mg, 0.16 mmol)を無水DMF (0.4 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.4 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(23 mg, 0.080 mmol)を添加した。反応物を0 で2時間攪拌した。ピリジン(40 μ L, 0.50 mmol)を添加した。反応物を55 (油浴)で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T65 (63 mg, 76%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz,

1H), 8.76 (dd, J = 0.9, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 501 (M+1)

【0677】

化合物170a：EtOH (38 mL)中の化合物88 (1.30 g, 3.77 mmol)、4-イソキノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.21 g, 5.81 mmol)および炭酸カリウム(1.56 g, 11.28 mmol)の混合物を、窒素下にて一晚還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (50 mL)中に溶解し、二酸化マンガン(88%, 1.63 g, 16.50 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物170a (0.70 g, 38%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 496 (M+1)。

【0678】

化合物171a：MeOH (15 mL)中の化合物170a (0.70 g, 1.42 mmol)およびaq. 3 N HCl (4.7 mL, 14.1 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171a (0.63 g, 98%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 452 (M+1)。

【0679】

化合物172a：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物171a (0.63 g, 1.40 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.80 mL, 4.26 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172a (0.60 g, 88%収率)を淡褐色泡状固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

【0680】

化合物173a：EtOH (25 mL)中の化合物172a (0.60 g, 1.25 mmol)の溶液へ、酢酸(0.70 mL, 12.23 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.13 g, 1.87 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 で2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. s

at. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173a (0.57 g, 96%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

【0681】

化合物174a: MeOH (12 mL)中の化合物173a (0.57 g, 1.20 mmol)および炭酸カリウム(0.83 g, 6.00 mmol)の混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物174a (0.37 g, 65%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

10

【0682】

T66: 脱気DMF (8 mL)中の化合物174a (0.37 g, 0.78 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.12 g, 0.42 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.6 mL, 7.44 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中70% EtOAcで溶出)、化合物T66 (0.13 g, 35%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98

(s, 1H), 8.79 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0683】

化合物170b: EtOH (38 mL)中の化合物88 (1.30 g, 3.77 mmol)、不純なピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(5.78 mmol)および炭酸カリウム(1.56 g, 11.28 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (50 mL)中に溶解し、二酸化マンガン(88%, 1.7 g, 17.2 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物170b (0.15 g, 8%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 485 (M+1)。

30

【0684】

化合物171b: MeOH (1 mL)中の化合物170b (0.15 g, 0.31 mmol)およびaq. 3 N HCl (1.0 mL, 3.0 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (25 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171b (0.13 g, 96%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 441 (M+1)。

40

【0685】

化合物172b: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物171b (0.13 g, 0.30 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.28 mL, 1.49 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (25 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172b (0.11 g, 80%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 469 (M+1)。

50

【0686】

化合物173b: EtOH (10 mL)中の化合物172b (0.11 g, 0.23 mmol)の溶液へ、酢酸(0.15 mL, 2.62 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.025 g, 0.36 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173b (0.10 g, 91%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

【0687】

化合物174b: MeOH (10 mL)中の化合物173b (0.10 g, 0.21 mmol)および炭酸カリウム(0.15 g, 1.08 mmol)の混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中70% EtOAcで溶出)、化合物174b (0.073 g, 73%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

10

【0688】

T67: 脱気DMF (5 mL)中の化合物174b (0.073 g, 0.16 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.025 g, 0.087 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.13 mL, 1.61 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T67 (0.031 g, 42%収率)を黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),

8.56 (td, J = 1.1, 6.9 Hz, 1H), 8.50 (td, J = 1.3, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.5 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 1.4, 6.9 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (tdd, J = 7.0, 13.0, 19.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 464 (M+1)

30

【0689】

化合物170c: EtOH (30 mL)中の化合物88 (1.50 g, 4.36 mmol)、8-メチル-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.21 g, 5.46 mmol)および炭酸カリウム(1.81 g, 13.10 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (100 mL)中に溶解し、二酸化マンガン(88%, 2.0 g, 20.2 mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物170c (1.49 g, 67%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 510 (M+1)。

40

【0690】

化合物171c: MeOH (30 mL)中の化合物170c (1.49 g, 2.92 mmol)およびaq. 3 N HCl (10 mL, 30 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。濃縮後、混合物を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171c (1.44 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

【0691】

化合物172c: ギ酸エチル(12 mL, 148 mmol)中の化合物171c (最後の工程からの全部)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 1.6 mL, 8.64 m

50

mol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172c (1.34 g, 92%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

【0692】

化合物173c: EtOH (25 mL)中の化合物172c (1.34 g, 2.71 mmol)の溶液へ、酢酸(1.6 mL, 27.9 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.28 g, 4.03 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173c (1.31 g, 98%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

10

【0693】

化合物174c: MeOH (27 mL)中の化合物173c (1.31 g, 2.67 mmol)および炭酸カリウム(1.84 g, 13.31 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物174c (0.94 g, 72%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

【0694】

T68: 脱気DMF (10 mL)中の化合物174c (0.94 g, 1.91 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.30 g, 1.05 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(1.5 mL, 18.5 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T68 (0.30 g, 32%収率)を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94

(s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 489 (M+1)

30

【0695】

化合物170d: EtOH (30 mL)中の化合物1 (1.50 g, 4.36 mmol)、2-メチル-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.21 g, 5.46 mmol)および炭酸カリウム(1.81 g, 13.10 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物を CH_2Cl_2 (100 mL)中へ溶解し、二酸化マンガン(88%, 2.0 g, 20.2 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物170d (1.44 g, 65%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 510 (M+1)。

40

【0696】

化合物171d: MeOH (28 mL)中の化合物170d (1.44 g, 2.83 mmol)およびaq. 3 N HCl (9.5 mL, 28.5 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH_4OH で塩基性化し、次いで CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171d (1.41 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

50

【 0 6 9 7 】

化合物172d：ギ酸エチル(12 mL, 148 mmol)中の化合物171d (最後の工程からの全部)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 1.6 mL, 8.64 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172d (1.34 g, 95%収率)を暗黄色泡状固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

【 0 6 9 8 】

化合物173d：EtOH (25 mL)中の化合物172d (1.34 g, 2.71 mmol)の溶液へ、酢酸(1.6 mL, 27.9 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.28 g, 4.03 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173d (1.28 g, 96%収率)を橙色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

10

【 0 6 9 9 】

化合物174d：MeOH (26 mL)中の化合物173d (1.28 g, 2.62 mmol)および炭酸カリウム(1.81 g, 13.10 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物174d (0.80 g, 63%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

20

【 0 7 0 0 】

T69：脱気DMF (8 mL)中の化合物174d (0.80 g, 1.64 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.26 g, 0.91 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(1.3 mL, 16.1 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、次いでEtOHから結晶化させ、化合物T69 (0.14 g, 18%収率)をオフホワイト色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 0.8, 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 489 (M+1)

【 0 7 0 1 】

化合物170e：EtOH (44 mL)中の化合物88 (1.51 g, 4.38 mmol)、不純な2,4-ジメチル-5-チアゾールカルボキシミドアミド塩酸塩(6.58 mmol)および炭酸カリウム(3.0 g, 21.7 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (100 mL)中へ溶解し、二酸化マンガン(88%, 2.0 g, 20.2 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物170e (1.12 g, 53%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

40

【 0 7 0 2 】

化合物171e：MeOH (23 mL)中の化合物170e (1.12 g, 2.33 mmol)およびaq. 3 N

50

HCl (8 mL, 24 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171e (1.01 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 436 (M+1)。

【0703】

化合物172e: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物171e (1.01 g, 2.33 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 1.3 mL, 7.02 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172e (1.11 g, 定量的収率)を暗黄色泡状固体として得た。m/z = 464 (M+1)。

10

【0704】

化合物173e: EtOH (25 mL)中の化合物172e (最後の工程からの全部)の溶液へ、酢酸(1.4 mL, 24.4 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.25 g, 3.60 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173e (1.08 g, 定量的収率)を褐色泡状固体として得た。m/z = 461 (M+1)。

【0705】

化合物174e. MeOH (25 mL)中の化合物173e (1.08 g, 2.33 mmol)および炭酸カリウム(1.62 g, 11.72 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物174e (0.72 g, 67%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 461 (M+1)。

20

【0706】

T70: 脱気DMF (8 mL)中の化合物174e (0.72 g, 1.57 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.25 g, 0.87 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(1.3 mL, 16.1 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって繰り返し精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T70 (0.21 g, 29%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s,

1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.22 (dt, J = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 7.1, 13.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 459 (M+1)

40

【0707】

化合物170f: EtOH (30 mL)中の化合物88 (1.45 g, 4.21 mmol)、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(0.86 g, 5.29 mmol)および炭酸カリウム(1.74 g, 12.59 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (100 mL)中に溶解し、二酸化マンガン(88%, 2.0 g, 20.2 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフ

50

ラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物170f (0.64 g, 34%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 451 (M+1)。

【0708】

化合物171f: MeOH (14 mL)中の化合物170f (0.64 g, 1.42 mmol)およびaq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、次いでCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171f (0.62 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 407 (M+1)。

【0709】

化合物172f: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物171f (最後の工程からの全部)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.8 mL, 4.32 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172f (0.63 g, 定量的収率)を鮮黄色泡状固体として得た。m/z = 435 (M+1)。

【0710】

化合物173f: EtOH (20 mL)中の化合物172f (最後の工程からの全部)の溶液へ、酢酸(0.8 mL, 14.1 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.15 g, 2.16 mmol)を添加した。混合物を窒素下にて60 °Cで2時間加熱し、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物173f (0.33 g, 55%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 432 (M+1)。

【0711】

化合物174f: MeOH (20 mL)中の化合物173f (0.33 g, 0.76 mmol)および炭酸カリウム(0.32 g, 2.32 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAc、次いでCHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物174f (0.080 g, 24%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 432 (M+1)。

【0712】

T71: 脱気DMF (2 mL)中の化合物174f (0.080 g, 0.18 mmol)の窒素下での攪拌溶液へ、1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.029 g, 0.10 mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.15 mL, 1.85 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、化合物T71 (0.045 g, 56%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 9.9 Hz, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 430 (M+1)

【0713】

化合物170g: 化合物88 (850 mg, 2.45 mmol)をEtOH (20 mL)中に取った。1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.1 g, 10 mmol)および炭酸カリウム(2.8 g, 20.2 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。水(50 mL)を添加した。混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した

。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に取り、二酸化マンガン(88%, 1.3 g, 13.3 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物170g (1.05 g, 84%収率)をフォームとして得た。m/z = 499 (M+1)。

【0714】

化合物171g: 化合物170g (1.05 g, 2.11 mmol)をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171g (0.95 g, 99%収率)をフォームとして得た。m/z = 455 (M+1)。

10

【0715】

化合物172g: 化合物171g (0.95 g, 2.09 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.75 g, 4.17 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172g (0.96 g, 95%収率)をフォームとして得た。m/z = 483 (M+1)。

【0716】

化合物173g: 化合物172g (0.96 g, 1.99 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(1.4 g, 20 mmol)および酢酸(1.2 g, 20 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173g (0.83 g, 87%収率)をフォームとして得た。m/z = 480 (M+1)。

20

【0717】

化合物174g: 化合物173g (830 mg, 1.73 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。K₂CO₃ (1.2 g, 8.68 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物174g (410 mg, 49%収率)をフォームとして得た。m/z = 480 (M+1)。

30

【0718】

T72: 化合物174g (410 mg, 0.85 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(135 mg, 0.47 mmol)を添加した。混合物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(3 mL, 37.2 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T72 (105 mg, 26%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz,

1H), 8.41 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H),

40

4.00 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H),

1.77 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 478 (M+1)

【0719】

化合物170h: 化合物88 (1 g, 2.90 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。6-メチルキノリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(820 mg, 3.70 mmol)および炭酸カリウム(1.1 g, 7.96 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。水(50 mL)を添加した。混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に取り

50

、二酸化マンガン(88%, 1.35 g, 13.66 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物170h (660 mg, 45%収率)をフォームとして得た。m/z = 510 (M+1)。

【0720】

化合物171h: 化合物170h (660 mg, 1.30 mmol)をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171h (0.61 g, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 466 (M+1)。

【0721】

化合物172h: 化合物171h (0.61 g, 1.30 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.47 g, 2.61 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172h (0.59 g, 92%収率)をフォームとして得た。m/z = 494 (M+1)。

【0722】

化合物173h 化合物172h (0.59 g, 1.20 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(0.83 g, 11.94 mmol)および酢酸(0.72 g, 12 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173h (0.57 g, 97%収率)をフォームとして得た。m/z = 491 (M+1)。

【0723】

化合物174h 化合物173h (570 mg, 1.16 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(0.8 g, 5.79 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物174h (400 mg, 70%収率)をフォームとして得た。m/z = 491 (M+1)。

【0724】

T73: 化合物174h (400 mg, 0.82 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(130 mg, 0.45 mmol)を添加した。混合物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(3 mL, 37.2 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T73 (250 mg, 62%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H),

8.49 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 489 (M+1)

【0725】

化合物170i: 化合物88 (0.7 g, 2.03 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。4-キナゾリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.6 g, 7.67 mmol)および炭酸カリウム(2.1 g, 15.19 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。水(50 mL)を添加した。混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に取り、二酸

10

20

30

40

50

化マンガン(88%, 2.0 g, 20.24 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物170i (130 mg, 13%収率)をフォームとして得た。m/z = 497 (M+1)。

【0726】

化合物171i: 化合物170i (130 mg, 0.26 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171i (120 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 453 (M+1)。

10

【0727】

化合物172i: 化合物171i (0.12 g, 0.26 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中に取り。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.10 g, 0.56 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172i (0.12 g, 94%収率)をフォームとして得た。m/z = 481 (M+1)。

【0728】

化合物173i: 化合物172i (0.12 g, 0.25 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(175 mg, 2.52 mmol)および酢酸(150 mg, 2.50 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173i (0.11 g, 92%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

20

【0729】

化合物174i: 化合物173i (110 mg, 0.23 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(160 mg, 1.15 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物174i (60 mg, 55%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

【0730】

T74: 化合物174i (60 mg, 0.13 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(20 mg, 0.070 mmol)を添加した。混合物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(1 mL, 12.4 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T74 (20 mg, 33%収率)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.3

Hz, 1H), 8.18 (td, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (tdd, J = 3.0, 6.2, 13.8 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 476 (M+1)

40

【0731】

化合物170j: 化合物88 (0.65 g, 1.88 mmol)をEtOH (20 mL)中に取り。1-イソキノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(790 mg, 3.80 mmol)および炭酸カリウム(1.2 g, 8.68 mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。水(50 mL)を添加した。混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に取り

50

、二酸化マンガン(88%, 1.1 g, 11.14 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物170j (190 mg, 20 %収率)をフォームとして得た。m/z = 496 (M+1)。

【0732】

化合物171j: 化合物170j (190 mg, 0.38 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171j (175 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 452 (M+1)。

【0733】

化合物172j: 化合物171j (175 mg, 0.38 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.15 g, 0.83 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172j (0.18 g, 98%収率)をフォームとして得た。m/z = 480 (M+1)。

【0734】

化合物173j: 化合物172j (0.18 g, 0.38 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(260 mg, 3.74 mmol)および酢酸(225 mg, 3.75 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173j (0.17 g, 94 %収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【0735】

化合物174j: 化合物173j (170 mg, 0.36 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(250 mg, 1.81 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)が、化合物174j (110 mg, 65 %収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【0736】

T75: 化合物174j (330 mg, 0.69 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(110 mg, 0.38 mmol)を添加した。混合物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T75 (165 mg, 50%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (qd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 0.9, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 0.9, 5.7 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0737】

化合物170k: EtOH (25 mL)中の化合物88 (1.01g, 2.95 mmol)、7-フルオロ-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.0 g, 4.43 mmol)、および炭酸カリウム(1.22 g, 8.85 mmol)の混合物を、44時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH₂PO₄とCH₂Cl₂とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製ジヒドロピリミジンを黄色ガラスとして得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (

10

20

30

40

50

15 mL)中に溶解し、溶液を二酸化マンガン(88%, 2.27 g, 23.01 mmol)で処理した。反応混合物を窒素下にて室温で22時間攪拌し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物170k (1.16 g, 77%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 514 (M+1)。

【0738】

化合物171k: THF (15 mL)中の化合物170k (1.13 g, 2.20 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (7.3 ml, 21.9 mmol)で処理し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣を0 ℃へ冷却し、aq. sat. NaHCO₃で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171k (1.03 g, 定量的収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 470 (M+1)。

10

【0739】

化合物172k: ギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中の化合物171k (1.03 g, 2.19 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 2.04 mL, 11.02 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172k (1.03 g, 94%収率)をオフホワイト色ガラスとして得た。m/z = 498 (M+1)。

【0740】

化合物173k: 氷酢酸(1.19 mL, 20.7 mmol)およびEtOH (10 mL)中の化合物172k (1.03 g, 2.07 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(216 mg, 3.11 mmol)で処理した。反応混合物を、60 ℃で4時間そして室温で18時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとCH₂Cl₂とに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173k (942 mg, 92%収率)を黄白色ガラスとして得た。m/z = 495 (M+1)。

20

【0741】

化合物174k: MeOH (10 mL)中の化合物173k (942 mg, 1.90 mmol)および炭酸カリウム(525 mg, 3.80 mmol)の混合物を、室温で17時間、窒素下にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とEt₂Oとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH₂PO₄で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 × 50 ml)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物174k (646 mg, 69%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 495 (M+1)。

30

【0742】

T76: 脱気DMF (10 mL)中の化合物174k (646 mg, 1.31 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、脱気DMF (3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(206 mg, 0.72 mmol)の溶液で滴下処理した。0 ℃で30分間攪拌した後、無水ピリジン(1.06 mL, 13.13 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 ℃でアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T76 (401 mg, 62%収率)を淡黄色ガラスとして得た。

40

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.7, 9.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 493 (M+1)

【0743】

50

化合物1701: EtOH (20 mL)中の化合物88 (285 mg, 0.83 mmol)、8-フルオロ-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(280 mg, 1.24 mmol)、および炭酸カリウム(343 mg, 2.48 mmol)の混合物を、66時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. K_2HPO_4 と CH_2Cl_2 とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製ジヒドロピリミジン(黄色ガラスとして得た。粗生成物を CH_2Cl_2 (15 mL)中に溶解し、溶液を二酸化マンガン(88%, 625 mg, 6.33 mmol)で処理した。反応混合物を、室温で23時間、窒素下にて攪拌し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物1701 (316 mg, 74%収率)を白色ガラスとして得た。 $m/z = 514$ (M+1)。

10

【0744】

化合物1711: THF (15 mL)中の化合物1701 (316 mg, 0.62 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (2.05 mL, 6.15 mmol)で処理し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣を0 ℃へ冷却し、aq. sat. NaHCO_3 で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物1711 (276 mg, 95%収率)を白色ガラスとして得た。 $m/z = 470$ (M+1)。

【0745】

化合物1721: ギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中の化合物1711 (477 mg, 1.02 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.94 mL, 5.08 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物1721 (495 mg, 98%収率)を黄色ガラスとして得た。 $m/z = 498$ (M+1)。

20

【0746】

化合物1731: 氷酢酸(0.57 mL, 9.85 mmol)およびEtOH (10 mL)中の化合物1721 (490 mg, 0.99 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(103 mg, 1.48 mmol)で処理した。反応混合物を、60 ℃で4時間そして室温で19時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH_4OH と CH_2Cl_2 とに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物1731 (567 mg)を橙色ガラスとして得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

30

【0747】

化合物1741: MeOH (10 mL)中の化合物1731 (最後の工程からの全部)および炭酸カリウム(272 mg, 1.97 mmol)の混合物を、窒素下にて室温で22時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水と Et_2O とに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH_2PO_4 で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 x 50 ml)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物1741 (300 mg, 62%収率)を透明ガラスとして得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

【0748】

T77: 脱気DMF (10 mL)中の化合物1741 (300 mg, 0.606 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、脱気DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(95 mg, 0.332 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 ℃で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.49 mL, 6.07 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 ℃でアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T77 (210 mg, 70%収率)を透明ガラスとして得た。

40

50

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (td, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 493 (M+1)

【 0 7 4 9 】

化合物170m : EtOH (40 mL)中の化合物88 (1.06 g, 3.08 mmol)、6-メチル-4-ピリミジンカルボキシミドアミド塩酸塩(800 mg, 4.63 mmol)、および炭酸カリウム(1.28 g, 9.26 mmol)の混合物を、96時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄とCH₂Cl₂とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを黄色ガラスとして得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に溶解し、溶液を二酸化マンガン(88%, 2.38 g, 24.10 mmol)で処理した。反応混合物を窒素下にて室温で22時間撹拌し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30%~100% EtOAcで溶出)、化合物170m (518 mg, 36%収率)をガラスとして得た。m/z = 461 (M+1)。

10

【 0 7 5 0 】

化合物171m : THF (20 mL)中の化合物170m (514 mg, 1.12 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (3.73 ml, 11.19 mmol)で処理した。反応混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮した。残渣を0 ℃へ冷却し、aq. NaHCO₃で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中65%~100% EtOAcで溶出)、化合物171m (264 mg, 57%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 417 (M+1)。

20

【 0 7 5 1 】

化合物172m : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物171m (264 mg, 0.633 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.59 ml, 3.19 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で14時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172m (274 mg, 97%収率)を橙色ガラスとして得た。m/z = 445 (M+1)。

30

【 0 7 5 2 】

化合物173m : 氷酢酸(0.36 mL, 6.30 mmol)およびEtOH (10 mL)中の化合物172m (270 mg, 0.607 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(66 mg, 0.950 mmol)で処理した。反応混合物を、60 ℃で4時間そして室温で24時間、窒素下にて撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとCH₂Cl₂とに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173m (267 mg, 定量的収率)を橙褐色ガラスとして得た。m/z = 442 (M+1)。

【 0 7 5 3 】

化合物174m : MeOH (10 mL)中の化合物173m (267 mg, 0.605 mmol)および炭酸カリウム(167 mg, 1.21 mmol)の混合物を、室温で16時間、窒素下にて撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とEt₂Oとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH₂PO₄で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 × 50 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物174m (126 mg, 47%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 442 (M+1)。

40

【 0 7 5 4 】

T78 : 脱気DMF (5 mL)中の化合物174m (126 mg, 0.285 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、脱気DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(45 mg, 0.156 mmol)

50

ol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.23 mL, 2.85 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 でアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物T78を黄色ガラス(83 mg, 66%収率)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 0.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 1.0, 8.4, 9.5$ Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J = 2.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 440$ (M+1)

10

【 0 7 5 5 】

化合物170n: EtOH (30 mL)中の化合物88 (701 mg, 2.03 mmol)、4-ピリダジニルボキシミドアミド塩酸塩(484 mg, 3.05 mmol)、および炭酸カリウム(842 mg, 6.09 mmol)の混合物を、67時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 とEtOAcとに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを暗橙色ガラスとして得た。粗生成物を CH_2Cl_2 (20 mL)中に溶解し、溶液を二酸化マンガン(88%, 1.56 g, 15.79 mmol)で処理した。反応混合物を、室温で26時間、窒素下にて攪拌し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物170nをオイルとして得、これは静置で結晶化した(276 mg, 30%収率)。 $m/z = 447$ (M+1)。

20

【 0 7 5 6 】

化合物171n: THF (20 mL)中の化合物170n (273 mg, 0.611 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (2.04 mL, 6.12 mmol)で処理し、反応混合物を室温で17時間攪拌し、濃縮した。残渣を0 へ冷却し、aq. sat. NaHCO_3 で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物171n (256 mg, 定量的収率)をガラスとして得た。 $m/z = 403$ (M+1)。

30

【 0 7 5 7 】

化合物172n: ギ酸エチル(8 mL, 99.5 mmol)中の化合物171n (245 mg, 0.609 mmol)の溶液を0 へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.56 mL, 3.02 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物172n (258 mg, 98%収率)を橙色ガラスとして得た。 $m/z = 431$ (M+1)。

【 0 7 5 8 】

化合物173n: 氷酢酸(0.35 mL, 5.99 mmol)およびEtOH (5 mL)中の化合物172n (258 mg, 0.599 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(62 mg, 0.892 mmol)で処理した。反応混合物を、60 で4時間そして室温で21時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH_4OH と CH_2Cl_2 とに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物173n (236 mg, 92%収率)を橙色ガラスとして得た。 $m/z = 428$ (M+1)。

40

【 0 7 5 9 】

化合物174n: MeOH (10 mL)中の化合物173n (236 mg, 0.552 mmol)および炭酸カリウム(153 mg, 1.10 mmol)の混合物を、室温で21時間、窒素下にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水と Et_2O とに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH_2PO_4 で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッ

50

シクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、100% EtOAcで溶出)、化合物174n (164 mg, 69%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 428 (M+1)。

【0760】

T79 : 脱気DMF (5 mL)中の化合物174n (164 mg, 0.384 mmol)の溶液を0 °Cへ冷却し、脱気DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.210 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.31 mL, 3.84 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 °Cでアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中80% EtOAcで溶出)、化合物T79 (115 mg, 70%収率)を黄色オイルとして得、これは静置で結晶化した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (dd, J = 1.3, 2.3 Hz, 1H), 9.40 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 2.3, 5.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (ddt, J = 7.2, 10.5, 13.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 426 (M+1)

10

【0761】

化合物175 : EtOH (2.5 mL)中の化合物88 (172 mg, 0.50 mmol)、6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(176 mg, 0.82 mmol)およびK₂CO₃ (207 mg, 1.50 mmol)を、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において120 °Cで11時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~90%アセトンで溶出)、部分的に精製された生成物(210 mg)を黄色泡状固体として得た。m/z = 488。生成物(210 mg, 0.43 mmol)をCH₂Cl₂ (4 mL)中に溶解した。DDQ (107 mg, 0.47 mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物175 (159 mg, 66%収率、化合物98から)を白色泡状固体として得た。m/z = 486 (M+1)。

20

30

【0762】

化合物176 : 化合物175 (157 mg, 0.32 mmol)をTHF (1.1 mL)およびMeOH (1.1 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (1.1 mL, 3.3 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物176 (146 mg)を淡褐色泡状固体として得た。m/z = 442 (M+1)。

【0763】

化合物177 : 化合物176 (上記からの全部)をギ酸エチル(0.8 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.14 mL, 4.94 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.82 mL, 4.92 mmol)、EtOH (3.3 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(35 mg, 0.50 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で4時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物177 (102 mg, 68%収率、化合物175から)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

40

【0764】

化合物178 : 化合物177 (100 mg, 0.21 mmol)をMeOH (2.1 mL)中に溶解した。炭

50

酸カリウム(89 mg, 0.64 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。aq. 10 % NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物178 (100 mg, 定量的収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0765】

T80 : 化合物178 (100 mg, 0.21 mmol)を無水DMF (1 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(31 mg, 0.11 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した。ピリジン(52 µL, 0.64 mmol)を添加した。反応物を55 °C (油浴)で2時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物T80 (56 mg, 56%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.51 (td, J = 0.9, 5.3 Hz, 1H), 8.00

(td, J = 0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 465 (M+1)

【0766】

化合物179および180 : 耐圧瓶中の化合物12 (1.203 g, 4.00 mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸(559 mg, 4.02 mmol)、炭酸ナトリウム(1.28 g, 12.1 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)および水(5 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (294 mg, 0.40 mmol)を添加した。窒素スパージングをさらに2分間継続した。瓶を密封し、100 °Cで1時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物179 (675 mg, 47%収率)を白色固体として得た。m/z = 359 (M+1)。カラムから、化合物180 (135 mg, 8%収率)も白色泡状固体として得た。m/z = 419 (M+1)。

【0767】

化合物181 : 化合物180 (135 mg, 0.32 mmol)をギ酸エチル(0.78 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.1 mL, 4.76 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.79 mL, 4.74 mmol)、EtOH (3.2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(34 mg, 0.49 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C (油浴)で16時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物181 (71 mg, 50%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 444 (M+1)。

【0768】

化合物182 : 化合物181 (70 mg, 0.16 mmol)をMeOH (1.6 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(65 mg, 0.47 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。EtOAcおよびaq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物182 (67 mg, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 444 (M+1)。

【0769】

10

20

30

40

50

T81: 化合物182 (67 mg, 0.15 mmol)を無水DMF (0.75 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(22 mg, 0.077 mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン(37 μ L, 0.46 mmol)を添加した。反応物を55℃(油浴)で2時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T81 (18 mg, 27%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (dt, J = 1.9, 7.8, 1H), 7.47 (m, 3H),

7.24 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H),

1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 442 (M+1)

10

【0770】

化合物184: MeCN (7 mL)中の化合物183 (290 mg, 1.41 mmol)の溶液へ、室温でフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(887 mg, 2.82 mmol)を添加した。2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を1/1 CH₂Cl₂/トルエン中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~10%アセトンで溶出)、化合物184 (72 mg, 35%収率)を無色オイルとして得た。

【0771】

化合物185: バイアル中の化合物184 (70 mg, 0.48 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(244 mg, 0.96 mmol)、酢酸カリウム(141 mg, 1.44 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (18 mg, 0.025 mmol)および1,4-ジオキサン(1.5 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。バイアルを密封し、130℃で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、部分的に精製された化合物185 (103 mg)を粘着性オイルとして得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。*m/z* = 156 (M-C₆H₉)。

【0772】

化合物187a: バイアル中の4-クロロ-6-フルオロ-2-メチル-キノリン(186a, 250 mg, 1.28 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(357 mg, 1.41 mmol)、酢酸カリウム(314 mg, 3.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (47 mg, 0.064 mmol)および1,4-ジオキサン(3 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。バイアルを密封し、125℃で5時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcおよび水を添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液をaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物187a (140 mg, 38%収率)を黄褐色固体として得た。*m/z* = 206 (M-C₆H₉)。

【0773】

化合物187b: バイアル中の4-クロロ-6-フルオロ-キノリン(186b, 463 mg, 2.55 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(712 mg, 2.80 mmol)、酢酸カリウム(626 mg, 6.38 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (98 mg, 0.13 mmol)および1,4-ジオキサン(6 mL)の混合物に、N₂を5分間スパージした。バイアルを密封し、125℃で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物1

20

30

40

50

87b (131 mg, 19%収率)を白色固体として得た。

【0774】

化合物187c: バイアル中の4-クロロ-6,8-ジフルオロ-キノリン(186c, 508 mg, 2.55 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(712 mg, 2.80 mmol)、酢酸カリウム(626 mg, 6.38 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (98 mg, 0.13 mmol)および1,4-ジオキサン(6 mL)の混合物に、N₂を5分間スパージした。バイアルを密封し、125 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセラライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物187c (442 mg, 60%収率)を白色固体として得た。

10

【0775】

化合物188a: バイアル中の化合物179 (550 mg, 1.53 mmol)、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-ボロン酸(351 mg, 2.29 mmol)、炭酸ナトリウム(487 mg, 4.59 mmol)、1,4-ジオキサン(6 mL)および水(2 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (112 mg, 0.15 mmol)を添加した。窒素スパージングをさらに2分間継続した。バイアルを密封し、Biotage(登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcおよび水を添加した。混合物をセラライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物188a (213 mg, 32%収率)を淡褐色泡状固体として得た。m/z = 432 (M+1)。

20

【0776】

化合物189a: 化合物188a (211 mg, 0.49 mmol)をギ酸エチル(1.2 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.7 mL, 7.36 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.23 mL, 7.38 mmol)、EtOH (4.8 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(52 mg, 0.75 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で16時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物189a (165 mg, 74%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 457 (M+1)。

30

【0777】

化合物190a: 化合物189a (62 mg, 0.14 mmol)をMeOH (1.4 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 47 μL, 0.20 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物190a (56 mg, 90%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 457 (M+1)。

【0778】

T82: 化合物190a (55 mg, 0.12 mmol)をベンゼン(1.2 mL)中に溶解した。DDQ (30 mg, 0.13 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで30分間加熱し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物T82 (36 mg, 66%収率)を褐色泡状固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.52 (dddd, $J = 1.9, 5.3, 7.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.0, 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (dt, $J = 2.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $m/z = 455$ (M+1)

【 0 7 7 9 】

化合物188b：バイアル中の化合物179 (100 mg, 0.28 mmol)、化合物185 (部分的に精製された, 100 mg)、炭酸ナトリウム(89 mg, 0.84 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (20 mg, 0.027 mmol)、1,4-ジオキサン(1 mL)および水(0.3 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において120 で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物188b (46 mg, 38%収率)を粘着性オイルとして得た。 $m/z = 434$ (M+1)。

10

【 0 7 8 0 】

化合物189b：化合物188b (46 mg, 0.11 mmol)をギ酸エチル(0.26 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.36 mL, 1.55 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.26 mL, 1.56 mmol)、EtOH (1 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(12 mg, 0.17 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO_3 を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物189b (30 mg, 62%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 459$ (M+1)。

20

【 0 7 8 1 】

化合物190b：化合物189b (28 mg, 0.061 mmol)をMeOH (0.6 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 22 μL , 0.095 mmol)を添加した。反応混合物を55 で1時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 10% NaH_2PO_4 を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物190b (23 mg, 82%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 459$ (M+1)。

30

【 0 7 8 2 】

T83：化合物190b (23 mg, 0.050 mmol)をベンゼン(0.5 mL)中に溶解した。DDQ (12 mg, 0.053 mmol)を添加した。混合物を85 で30分間加熱し、rtへ冷却した。 CH_2Cl_2 およびaq. sat. NaHCO_3 を添加した。パイフェーズ溶液 (by-phase solution) が得られるまで、混合物を攪拌し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T83 (19 mg, 83%収率)を白色泡状固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.53 (dddd, $J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.0, 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 46.3$ Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 457$ (M+1)

【 0 7 8 3 】

50

化合物188c: バイアル中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)、ウイノロン-5-ボロン酸(108 mg, 0.62 mmol)、炭酸ナトリウム(133 mg, 1.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (31 mg, 0.042 mmol)、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物188c (192 mg, 定量的収率)を白色固体として得た。m/z = 452 (M+1)。

【0784】

化合物189c: 化合物188c (192 mg, 0.42 mmol)をギ酸エチル(1.0 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.5 mL, 6.50 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。THF (0.5 mL)を添加した。混合物をさらに1時間撹拌し、追加量のTHF (0.5 mL)を添加した。混合物をさらに2時間撹拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.08 mL, 6.48 mmol)、EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(45 mg, 0.65 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物189c (160 mg, 79%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

【0785】

化合物190c: 化合物189c (157 mg, 0.33 mmol)をMeOH (3.3 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.12 mL, 0.52 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間撹拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物190c (150 mg, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

【0786】

T84: 化合物190c (150 mg, 0.32 mmol)をベンゼン(3.2 mL)中に溶解した。DDQ (75 mg, 0.33 mmol)を添加した。混合物を1時間加熱還流し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を10分間撹拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物T84 (122 mg, 81%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17

(ddd, J = 0.9, 1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 8.27 (td, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0787】

化合物188d: 化合物179 (157 mg, 0.437 mmol)、化合物187a (138 mg, 0.481 mmol)、炭酸ナトリウム(139 mg, 1.311 mmol)、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、窒素を10分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (36.2 mg, 0.050 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 °Cへ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化

合物188d (220 mg, 定量的収率)を白色フォームとして得た。m/z = 484.2 (M+1)。

【0788】

化合物189d: 化合物188d (220 mg, 0.437 mmol)をギ酸エチル(1.1 mL, 13.65 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 1.6 mL, 6.99 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol)、EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(47.4 mg, 0.682 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物189d (170 mg, 76%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 509.2 (M+1)。

10

【0789】

化合物190d: MeOH (4 mL)中の化合物189d (170 mg, 0.334 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.115 mL, 0.503 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄ (4 mL)を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物190d (130 mg, 76%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 509.2 (M+1)。

20

【0790】

T85: 化合物190d (130 mg, 0.256 mmol)、DDQ (70.0 mg, 0.307 mmol)およびベンゼン(3 mL)の混合物を、還流状態で2時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物T85 (50 mg, 39%収率)を白色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.6, 9.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (qd, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 507.2 (M+1)

30

【0791】

化合物191: バイアル中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)、イソキノリン-5-ボロン酸(108 mg, 0.62 mmol)、炭酸ナトリウム(133 mg, 1.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (31 mg, 0.042 mmol)、1,4-ジオキササン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物191 (89 mg, 47%収率)を褐色泡状固体として得た。m/z = 452 (M+1)。

40

【0792】

化合物192: 化合物191 (87 mg, 0.19 mmol)をギ酸エチル(0.46 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt. %, 0.67 mL, 2.90 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.48 mL, 2.88 mmol)、EtOH (2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(20 mg, 0.29 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%ア

50

セトンで溶出)、化合物192 (75 mg, 82%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

【0793】

化合物193: 化合物192 (73 mg, 0.15 mmol)をMeOH (1.5 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(63 mg, 0.46 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。EtOAcおよびaq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物193 (66 mg, 90%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

【0794】

T86: 化合物193 (65 mg, 0.14 mmol)をベンゼン(1.4 mL)中に溶解した。DDQ (33 mg, 0.15 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで1時間加熱し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を10分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物T86 (37 mg, 57%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s,

1H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (td, J = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (td, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.1, 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 475 (M+1)

【0795】

化合物194a: バイアル中の化合物179 (258 mg, 0.72 mmol)、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸(152 mg, 1.08 mmol)、炭酸ナトリウム(229 mg, 2.16 mmol)、1,4-ジオキサン(2.7 mL)および水(0.9 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (53 mg, 0.073 mmol)を添加した。窒素スパーズをさらに2分間継続した。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物194a (279 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 420 (M+1)。

【0796】

化合物195a: 化合物194a (277 mg, 0.66 mmol)をギ酸エチル(1.6 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.7 mL, 10.2 mmol)、EtOH (6.6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(70 mg, 1.01 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で4時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物195a (250 mg, 85%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 445 (M+1)。

【0797】

化合物196a: 化合物195a (247 mg, 0.56 mmol)をMeOH (5.5 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.19 mL, 0.82 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化

化合物196a (217 mg, 88%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 445 (M+1)。

【0798】

T87: 化合物196a (217 mg, 0.49 mmol)を無水DMF (1.2 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (1.2 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(34 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応物を0℃で1.5時間攪拌した。ピリジン(0.12 mL, 1.49 mmol)を添加した。反応物を55℃(油浴)で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T87 (177 mg, 82%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 1.9,

7.4 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (m, 2H),

2.63 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 7.3, 13.1 Hz, 1H),

1.52 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 443 (M+1)

10

【0799】

化合物194b: バイアル中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)、2-メチルピリジン-5-ボロン酸(86 mg, 0.63 mmol)、炭酸ナトリウム(133 mg, 1.25 mmol)、1,4-ジオキササン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、窒素を5分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (31 mg, 0.042 mmol)を添加した。窒素スパージングをさらに2分間継続した。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において110℃で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物をセライト (登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物194b (132 mg, 76%収率)を桃色泡状固体として得た。m/z = 416 (M+1)。

20

【0800】

化合物195b: 化合物194b (130 mg, 0.31 mmol)をギ酸エチル(0.75 mL)中に溶解し、0℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.1 mL, 4.76 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.8 mL, 4.8 mmol)、EtOH (1.6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(33 mg, 0.47 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55℃(油浴)で6時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物195b (102 mg, 74%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 441 (M+1)。

30

【0801】

化合物196b: 化合物195b (100 mg, 0.23 mmol)をMeOH (2.2 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.1 mL, 0.43 mmol)を添加した。反応混合物を55℃で1時間攪拌し、0℃へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物196b (96 mg, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 441 (M+1)。

40

【0802】

T88: 化合物196b (96 mg, 0.22 mmol)を無水DMF (0.55 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (0.55 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(31 mg, 0.11 mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン(53 μL, 0.66 mmol)を添加した。反応物を55℃(油浴)で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトル

50

エンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物T88 (71 mg, 74%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 1.0, 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.25 (dt, $J = 2.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $m/z = 439$ (M+1)

10

【0803】

化合物194c: バイアル中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)、化合物187b (125 mg, 0.45 mmol)、炭酸ナトリウム(133 mg, 1.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (15 mg, 0.021 mmol)、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、 N_2 を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において110 で2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物194c (162 mg, 83%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 470$ (M+1)。

20

【0804】

化合物195c: 化合物194c (160 mg, 0.34 mmol)をギ酸エチル(0.82 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.79 mL, 3.42 mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.57 mL, 3.42 mmol)、EtOH (3.4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(36 mg, 0.52 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO_3 を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物195c (133 mg, 79%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

30

【0805】

化合物196c: 化合物195c (131 mg, 0.27 mmol)をMeOH (2.6 mL)およびTHF (0.5 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 92 μL , 0.40 mmol)を添加した。反応混合物を55 で1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH_2PO_4 を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物196c (113 mg, 86%収率)を白色泡状固体として得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

【0806】

T89: 化合物196c (112 mg, 0.23 mmol)を無水DMF (0.55 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.55 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(32 mg, 0.11 mmol)を添加した。反応物を0 で1時間攪拌した。ピリジン(55 μL , 0.68 mmol)を添加した。反応物を55 (油浴)で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。 CH_2Cl_2 を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T89 (73 mg, 65%収率)を白色泡状固体として得た。

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1)

【 0 8 0 7 】

化合物194d: バイアル中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)、化合物187c (182 mg, 0.63 mmol)、炭酸ナトリウム(133 mg, 1.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (15 mg, 0.021 mmol)、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、N₂を5分間スパージした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで2時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物194d (225 mg, 定量的収率)を白色泡状固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。*m/z* = 488 (M+1)。

10

【 0 8 0 8 】

化合物195d: 化合物194d (222 mg, 0.46 mmol)をギ酸エチル(1.1 mL)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.6 mL, 6.93 mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.2 mL, 7.2 mmol)、EtOH (4.5 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(48 mg, 0.69 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物195d (130 mg, 56%収率)を淡黄色泡状固体として得た。*m/z* = 513 (M+1)。

20

【 0 8 0 9 】

化合物196d: 化合物195d (128 mg, 0.25 mmol)をMeOH (2.5 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 86 μL, 0.37 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物196d (103 mg, 80%収率)を白色泡状固体として得た。*m/z* = 513 (M+1)。

30

【 0 8 1 0 】

T90: 化合物196d (103 mg, 0.20 mmol)を無水DMF (0.5 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(29 mg, 0.10 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した。ピリジン(49 μL, 0.61 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T90 (74 mg, 72%収率)を白色泡状固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 1.7, 2.7, 10.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 511 (M+1)

【 0 8 1 1 】

50

化合物197：メチルピロリドン(0.6 mL)中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)の溶液へ、1-メチルピペラジン(200 μ L, 1.80 mmol)を添加した。混合物を100 で2時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~10% MeOHで溶出)、化合物197 (157 mg, 89%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 423 (M+1)。

【0812】

化合物198：化合物197 (210 mg, 0.50 mmol)をギ酸エチル(1.2 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.7 mL, 7.36 mmol)を添加した。混合物を0 で1時間、室温で4時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.25 mL, 7.50 mmol)、EtOH (5 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(53 mg, 0.76 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~15% MeOHで溶出)、化合物198 (192 mg, 86%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 448 (M+1)。

【0813】

化合物199：化合物198 (188 mg, 0.42 mmol)をMeOH (4 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(174 mg, 1.26 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~20% MeOHで溶出)、化合物199 (176 mg, 94%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 448 (M+1)。

【0814】

T91：化合物199 (175 mg, 0.39 mmol)をベンゼン(4 mL)中に溶解した。DDQ (97 mg, 0.43 mmol)を添加した。混合物を85 で1時間加熱し、rtへ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を10分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~60%アセトンで溶出)、化合物T91 (119 mg, 68%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s,

1H), 7.41 (dddd, J = 1.9, 5.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 1.1, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.52 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 446 (M+1)

【0815】

化合物200：EtOH (50 mL)中の化合物88 (900 mg, 2.61 mmol)、N-アミジノモルホリン臭化水素酸塩(823 mg, 3.92 mmol)、および炭酸カリウム(1.08 g, 7.81 mmol)の混合物を、70時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH₂PO₄とEtOAcに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを黄色ガラスとして得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中に溶解し、溶液を二酸化マンガン(88%, 2.01 g, 20.36 mmol)で処理した。反応混合物を、室温で24時間、窒素下にて攪拌し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物200 (749 mg, 63%収率)を透明粘着性オイルとして得た。m/z = 454 (M+1)。

【0816】

化合物201：THF (30 mL)中の化合物200 (745 mg, 1.64 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (5.47 mL, 16.4 mmol)で処理し、反応混合物を室温で17時間攪拌した。溶媒を真

空内で除去し、残渣を0 ℃へ冷却し、aq. sat. NaHCO₃で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物201 (565 mg, 84%収率)をオイルとして得た。m/z = 410 (M+1)。

【0817】

化合物202：ギ酸エチル(18 ml, 224 mmol)中の化合物201 (564 mg, 1.38 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 1.28 ml, 6.91 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物202 (604 mg, 定量的収率)を橙色オイルとして得た。m/z = 438 (M+1)。

10

【0818】

化合物203：氷酢酸(0.80 mL, 13.8 mmol)およびEtOH (12 mL)中の化合物202 (604 mg, 1.38 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(144 mg, 2.07 mmol)で処理した。反応混合物を、60 ℃で4時間そして室温で22時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとEtOAcとに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物203 (541 mg, 90%収率)を淡褐色ガラスとして得た。m/z = 435 (M+1)。

【0819】

化合物204：MeOH (20 mL)中の化合物203 (541 mg, 1.25 mmol)および炭酸カリウム(346 mg, 2.50 mmol)の混合物を、室温で21時間、窒素下にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とEt₂Oとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH₂PO₄で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 × 40 ml)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物204 (383 mg, 71%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 435 (M+1)。

20

【0820】

T92：無水DMF (5 mL)中の化合物204 (327 mg, 0.752 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、無水DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(118 mg, 0.413 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 ℃で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.61 ml, 7.56 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 ℃でアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~3% EtOAcで溶出)、化合物T92 (160 mg, 49%収率)をガラスとして得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.42 (ddd, J = 1.9, 5.2, 7.2, 8.4 Hz,

1H), 7.32 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.82 (m, 8H), 2.55

(m, 3H), 2.14 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (dq, J = 7.4, 13.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.27

(d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 433 (M+1)

40

【0821】

化合物205：バイアル中の化合物95 (245 mg, 0.63 mmol)、シクロプロピルボロン酸(90 mg, 1.05 mmol)、リン酸カリウム(660 mg, 3.11 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(54 mg, 0.19 mmol)、酢酸パラジウム(24 mg, 0.11 mmol)、トルエン(4 mL)および水(0.2 mL)の混合物に、N₂を3分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において130 ℃で4時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル

50

、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物205 (123 mg, 49%収率)を白色固体として得た。m/z = 398 (M+1)。

【0822】

化合物206: 化合物205 (121 mg, 0.30 mmol)をギ酸エチル(0.73 mL)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.05 mL, 4.55 mmol)を添加した。混合物を室温で6時間攪拌し、0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.76 mL, 4.56 mmol)、EtOH (3 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(43 mg, 0.62 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物206 (72 mg, 56%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 423 (M+1)。

10

【0823】

化合物207: 化合物206 (72 mg, 0.17 mmol)をMeOH (1.7 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 60 μL, 0.26 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物207 (54 mg, 75%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 423 (M+1)。

【0824】

T93: 化合物207 (54 mg, 0.13 mmol)を無水DMF (0.6 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(18 mg, 0.063 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で1時間攪拌した。ピリジン(31 μL, 0.38 mmol)を添加した。反応物を55 ℃(油浴)で5時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T93 (35 mg, 65%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 1.2, 6.8, 17.9 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.3 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (ddt, J = 6.8, 11.4, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); m/z = 421.2 (M+1)

20

30

【0825】

化合物94: 化合物93 (1 g, 2.40 mmol)をトルエン(10 mL)中に取った。オキシ塩化リン(V)(4 g, 26.09 mmol)を添加した。混合物をBiotage (登録商標) Initiator (商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 ℃で60分間加熱し、冷却し、氷中へ注いだ。10分間置いた後、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をaq. NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をベンゼン(100 mL)中において混合し、エチレングリコール(1 g, 16.11 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(60 mg, 0.32 mmol)で処理した。混合物をディーン・スターク・トラップで16時間還流し、室温へ冷却し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物94 (550 mg, 53%収率)を淡色固体として得た。m/z = 436 (M+1)。

40

【0826】

化合物208: 化合物94 (550 mg, 1.26 mmol)の混合物をTHF (10 mL)中に取った。シクロブタノール(200 mg, 2.77 mmol)およびNaH (鉱油中の60%分散液, 120 mg, 3.00 mmol)を添加した。反応物を60 ℃で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、

50

MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物208 (500 mg, 84%収率)を白色固体として得た。m/z = 472 (M+1)。

【0827】

化合物209: 化合物208 (500 mg, 1.06 mmol)の混合物をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物209 (450 mg, 99%収率)を白色固体として得た。m/z = 428 (M+1)。

【0828】

化合物210: 化合物209 (450 mg, 1.05 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 200 mg, 1.11 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物210 (430 mg, 90%収率)をフォームとして得た。m/z = 456 (M+1)。

【0829】

化合物211: 化合物210 (430 mg, 0.94 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(660 mg, 9.50 mmol)および酢酸(550 mg, 9.15 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物211 (425 mg, 99%収率)をフォームとして得た。m/z = 453 (M+1)。

【0830】

化合物212: 化合物211 (425 mg, 0.94 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(650 mg, 4.70 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物212 (235 mg, 55%収率)をフォームとして得た。m/z = 453 (M+1)。

【0831】

T94: 化合物212 (235 mg, 0.52 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(82 mg, 0.29 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T94 (115 mg, 49%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.96 (ddd, J = 1.1, 6.8, 18.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 7.6, 11.3, 18.9 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 6.7, 12.8 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 451 (M+1)

【0832】

化合物213: THF (1 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 37 mg, 0.93 mmol)の懸濁液へ、室温でシクロブタンメタノール(86 μL, 0.91 mmol)を添加した。THF (3.5 mL)中の化合物94 (200 mg, 0.46 mmol)の溶液を室温で添加した。混合物を室温で30分間、50 °Cで2時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物213 (203 mg, 91%収率)を得た。

【0833】

化合物214：MeOH (1.5 mL)およびTHF (1.5 mL)中の化合物213 (203 mg, 0.42 mmol)の攪拌溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物214 (193 mg, 定量的収率)を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 442 (M+1)。

【0834】

化合物215：ギ酸エチル(1.9 mL, 23.62 mmol)中の化合物214 (193 mg, 0.42 mmol)を0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 2.7 mL, 11.69 mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。THF (0.5 mL)を添加した。さらに1.5時間攪拌した後、追加量のTHF (0.5 mL)を添加した。反応物をさらに1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (2.0 mL, 12 mmol)、EtOH (8 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(84 mg, 1.21 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物215 (145 mg, 71%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0835】

化合物216：化合物215 (143 mg, 0.31 mmol)をMeOH (3 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(123 mg, 0.89 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物216 (122 mg, 85%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0836】

T95：化合物216 (121 mg, 0.26 mmol)を無水DMF (1.3 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(37 mg, 0.13 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間、室温で1時間攪拌した。ピリジン(63 μL, 0.78 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で3時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T95 (87 mg, 72%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz,

1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (ddd, J = 0.6, 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (td, J = 1.0, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 6.5, 10.8 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 1.0, 6.6, 18.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.92 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 465 (M+1)

【0837】

化合物217a：THF (1 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 37 mg, 0.93 mmol)の懸濁液へ、室温でシクロヘキサノール(0.097 mL, 0.92 mmol)を添加した。混合物を10分間攪拌し、THF (3.6 mL)中の化合物94 (200 mg, 0.46 mmol)の溶液へ0 °Cで添加した。混合物を室温で30分間、50 °Cで2時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物217a (208 mg, 90%収率)を白色フォームとして得た。

【0838】

化合物218a : MeOH (1.5 mL)およびTHF (1.5 mL)中の217a (208 mg, 0.416 mmol)の攪拌溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物218a (200 mg, 定量的収率)を白色フォームとして得た。m/z = 456.2 (M+1)。

【0839】

化合物219a : 化合物218a (200 mg, 0.416 mmol)をギ酸エチル(1.06 mL, 13.16 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.5 mL, 6.56 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.09 mL, 6.54 mmol)、EtOH (2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(46 mg, 0.66 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで16時間加熱し、室温へ冷却し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物219a (88 mg, 44%収率)を黄白色フォームとして得た。

10

【0840】

化合物220a : MeOH (1 mL)中の化合物219a (88 mg, 0.18 mmol)の溶液へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.063 mL, 0.27 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄ (3 mL)で中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物220a (42 mg, 48 %収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 481.2 (M+1)。

20

【0841】

T96 : 化合物220a (42 mg, 0.087 mmol)を無水DMF (0.5 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(12.5 mg, 0.043 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、ピリジン(0.021 mL, 0.262 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで3時間加熱し、次いで室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加し、混合物を水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物T96 (20 mg, 48%収率)を白色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08

(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.7, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.32 (tt, J = 3.8, 8.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 6.7, 18.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 7.5, 11.2, 18.8 Hz, 1H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.55 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 479.2 (M+1)

【0842】

40

化合物217b : THF (1 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 37 mg, 0.93 mmol)の懸濁液へ、室温でシクロペンタノール(0.084 mL, 0.92 mmol)を添加した。混合物を10分間攪拌し、THF (3.6 mL)中の化合物94 (200 mg, 0.46 mmol)の溶液へ0 °Cで添加した。混合物を室温で30分間、50 °Cで2時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物217b (160 mg, 72%収率)を白色フォームとして得た。

【0843】

化合物218b : MeOH (1.0 mL)およびTHF (1.0 mL)中の217b (160 mg, 0.329 mmol)

50

ol)の攪拌溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (1.1 mL, 3.3 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物218b (150 mg, 定量的収率)を白色フォームとして得た。m/z = 442.2 (M+1)。

【0844】

化合物219b: 化合物218b (150 mg, 0.329 mmol)をギ酸エチル(0.82 mL, 10.2 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.2 mL, 5.24 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.85 mL, 5.10 mmol)、EtOH (2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(35.4 mg, 0.51 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃で16時間加熱し、室温へ冷却し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物219b (100 mg, 65%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 467.2 (M+1)。

10

【0845】

化合物220b: MeOH (2 mL)中の化合物219b (100 mg, 0.214 mmol)の溶液へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 0.074 mL, 0.323 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で2時間攪拌し、0 ℃へ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄ (4 mL)で中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物220b (88 mg, 88%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 467.2 (M+1)。

20

【0846】

T97: 化合物220b (87 mg, 0.186 mmol)を無水DMF (1.0 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(26.6 mg, 0.093 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で1時間攪拌し、ピリジン(0.045 mL, 0.56 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で3時間加熱し、次いで室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物T97 (55 mg, 64%収率)を白色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J

= 4.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 0.7, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.63 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 6.4, 18.8 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.97 (m, 11H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 465.2 (M+1)

【0847】

化合物221aおよび221b: 化合物94 (600 mg, 1.37 mmol)の混合物をDMF (5 mL)中に取った。メタンスルホンアミド(660 mg, 6.94 mmol)およびNaH (鉱油中の60%分散液, 170 mg, 4.25 mmol)を添加した。反応物を80 ℃で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物221a (250 mg, 37%収率)および221b (225 mg, 37%収率)を泡状固体として得た。m/z = 495 (化合物221a, M+1)。m/z = 445 (化合物221b, M+1)。

40

【0848】

化合物222a: 化合物221a (250 mg, 0.51 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. s

50

at. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物222a (180 mg, 79%収率)をフォームとして得た。m/z = 451 (M+1)。

【0849】

化合物223a：化合物222a (180 mg, 0.40 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 150 mg, 0.83 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物223a (175 mg, 92%収率)をフォームとして得た。m/z = 479 (M+1)。

【0850】

化合物224a：化合物223a (175 mg, 0.37 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(255 mg, 3.67 mmol)および酢酸(220 mg, 3.66 mmol)を添加した。反応混合物を50 で一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物224a (130 mg, 75%収率)をフォームとして得た。m/z = 476 (M+1)。

【0851】

化合物225a：化合物224a (130 mg, 0.27 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(230 mg, 1.66 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物225a (110 mg, 85%収率)をフォームとして得た。m/z = 476 (M+1)。

【0852】

T98：化合物225a (110 mg, 0.23 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(37 mg, 0.13 mmol)を添加した。反応物を0 で2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T98 (45 mg, 41%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 6.8, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 1H), 3.44 (br s, 3H), 2.83 (dd, J = 6.7, 17.7 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 7.6, 14.1 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 474 (M+1)

【0853】

化合物222b：化合物221b (225 mg, 0.51 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. 飽和NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物222b (205 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 401 (M+1)。

【0854】

化合物223b：化合物222b (205 mg, 0.51 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 210 mg, 1.17 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物223b (220 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 429 (M+1)。

【0855】

化合物224b：化合物223b (220 mg, 0.51 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(360 mg, 5.18 mmol)および酢酸(310 mg, 5.16 mmol)を添加

10

20

30

40

50

した。反応混合物を50 ℃で一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物224b (200 mg, 92 %収率)をフォームとして得た。m/z = 426 (M+1)。

【 0 8 5 6 】

化合物225b：化合物224b (200 mg, 0.47 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(390 mg, 2.82 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物225b (140 mg, 70%収率)をフォームとして得た。m/z = 426 (M+1)。

10

【 0 8 5 7 】

T99：化合物225b (140 mg, 0.33 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(52 mg, 0.18 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を60 ℃で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T99 (45 mg, 32%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.91 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 424 (M+1)

20

【 0 8 5 8 】

化合物226a：化合物94 (300 mg, 0.69 mmol)、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸(145.4 mg, 1.03 mmol)、炭酸ナトリウム(219 mg, 2.06 mmol)、1,4-ジオキサン(2.7 mL)および水(0.9 mL)の混合物に、窒素を10分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (50 mg, 0.069 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 ℃へ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト (登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物226a (290 mg, 85%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 497.2 (M+1)。

30

【 0 8 5 9 】

化合物227a：MeOH (1.9 mL)およびTHF (1.9 mL)中の化合物226a (290 mg, 0.584 mmol)の混合物へ、室温でaq. 3 N HCl (1.9 mL, 5.7 mmol)を添加した。2時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物227a (240 mg, 91%収率)を白色固体として得た。m/z = 453.2 (M+1)。

40

【 0 8 6 0 】

化合物228a：化合物227a (240 mg, 0.530 mmol)をギ酸エチル(1.3 mL, 16.2 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 1.8 mL, 7.87 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.3 mL, 7.8 mmol)、EtOH (2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(55 mg, 0.79 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃で16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物228a (220 mg, 87%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 478.2 (M+1)。

50

【0861】

化合物229a : MeOH (4 mL)中の化合物228a (220 mg, 0.46 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.16 mL, 0.70 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1.5時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物229a (160 mg, 73%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 478.2 (M+1)。

【0862】

T100 : 化合物229a (160 mg, 0.335 mmol)を無水DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1.3 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(47.9 mg, 0.168 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌し、ピリジン(0.081 mL, 1.0 mmol)を添加した。混合物を55 °Cで3時間加熱し、次いで室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70%アセトンで溶出)、化合物T100 (20 mg, 13%収率)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s,

1H), 8.71 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (qd, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 476.2 (M+1)

【0863】

化合物226b : 化合物94 (300 mg, 0.69 mmol)、4-(ベンジル(メチル)カルバモイル)フェニルボロン酸(278 mg, 1.03 mmol)、炭酸ナトリウム(219 mg, 2.06 mmol)、1,4-ジオキサン(3.3 mL)および水(1.1 mL)の混合物に、窒素を10分間スパーズした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (50 mg, 0.069 mmol)を添加し、窒素スパーズをさらに10分間継続した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 °Cへ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物226b (416 mg, 97%収率)を淡黄色フォームとして得た。m/z = 625.3 (M+1)。

【0864】

化合物227b : MeOH (2.2 mL)およびTHF (2.2 mL)中の化合物226b (416 mg, 0.665 mmol)の溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (2.2 mL, 6.6 mmol)を添加した。2時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物227b (359 mg, 93%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 581.3 (M+1)。

【0865】

化合物228b : 化合物227b (355 mg, 0.611 mmol)をギ酸エチル(1.5 mL, 18.6 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 2.1 mL, 9.17 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.53 mL, 9.2 mmol)、EtOH (9 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(63.7 mg, 0.92 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物228b (183 mg, 49%収率)を白色フ

フォームとして得た。m/z = 606.3 (M+1)。

【0866】

化合物229b: MeOH (4 mL)中の化合物228b (183 mg, 0.302 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.105 mL, 0.458 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1.5時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物229b (140 mg, 76%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 606.2 (M+1)。

10

【0867】

T101: 化合物229b (140 mg, 0.231 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(33 mg, 0.115 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、ピリジン(0.056 mL, 0.693 mmol)を添加した。混合物を55 °Cで3時間加熱し、次いで室温へ冷却した。CH₂Cl₂を添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~20%アセトンで溶出)、化合物T101 (110 mg, 79%収率)を淡黄色固体として得た。T101はアミド異性体の1:1混合物である。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 5H), 7.36 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), [4.79 (s), 4.56 (s), 1:1, 2H], [3.07 (s), 2.91 (s), 1:1, 3H], 3.02 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 604.2 (M+1)

【0868】

化合物230a: 化合物94 (250 mg, 0.573 mmol)、2-フランボロン酸(96.3 mg, 0.86 mmol)、炭酸ナトリウム(182 mg, 1.72 mmol)、1,4-ジオキサン(3 mL)および水(1 mL)の混合物に、窒素を10分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (42 mg, 0.057 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 °Cへ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物230a (226 mg, 84%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 468.2 (M+1)。

30

【0869】

化合物231a: MeOH (1.6 mL)およびTHF (1.6 mL)の化合物230a (226 mg, 0.483 mmol)の溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (1.6 mL, 4.8 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物231a (190 mg, 93%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 424.2 (M+1)。

40

【0870】

化合物232a: 化合物231a (190 mg, 0.449 mmol)をギ酸エチル(1.1 mL, 13.7 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 1.5 mL, 6.56 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol)、EtOH (6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(46.8 mg, 0.67 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカ

50

ゲル、ヘキサン中0%~20%アセトンで溶出)、化合物232a (171 mg, 85%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 449.2 (M+1)。

【0871】

化合物233a: MeOH (4 mL)中の化合物232a (171 mg, 0.381 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.13 mL, 0.57 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1.5時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物233a (110 mg, 64%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。m/z = 449.2 (M+1)。

10

【0872】

T102: 化合物233a (90 mg, 0.201 mmol)、DDQ (55 mg, 0.241 mmol)およびベンゼン(2 mL)の混合物を、還流状態で3時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、次いで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物T102 (67 mg, 75%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 0.6, 1.8, 3.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.5, 18.9 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 7.4, 11.2, 18.8 Hz, 1H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.92 (dq, J = 6.4, 13.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 447.1 (M+1)

20

【0873】

化合物230b: 化合物94 (216 mg, 0.496 mmol)、2-ベンゾフランボロン酸(120.4 mg, 0.74 mmol)、炭酸ナトリウム(158 mg, 1.49 mmol)、1,4-ジオキサン(3 mL)および水(1 mL)の混合物に、窒素を10分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (36.2 mg, 0.049 mmol)を添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 °Cへ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト (登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物230b (230 mg, 90%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 518.2 (M+1)。

30

【0874】

化合物231b: MeOH (2 mL)およびTHF (2 mL)中の化合物230b (230 mg, 0.444 mmol)の溶液へ、aq. 3 N HCl (2 mL, 6 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物231b (195 mg, 93%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 474.2 (M+1)。

40

【0875】

化合物232b: 化合物231b (195 mg, 0.412 mmol)をギ酸エチル(0.99 mL, 12.32 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 1.4 mL, 6.12 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol)、EtOH (6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(42.9 mg, 0.617 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °Cで16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物232b (136 mg, 66%収率)を白

50

色フォームとして得た。m/z = 499.2 (M+1)。

【0876】

化合物233b : MeOH (4 mL)中の化合物232b (130 mg, 0.261 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.089 mL, 0.39 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で1.5時間攪拌し、0 ℃へ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物233b (93 mg, 71%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。m/z = 499.2 (M+1)。

10

【0877】

T103 : 化合物233b (93 mg, 0.186 mmol)、DDQ (50.8 mg, 0.224 mmol)およびベンゼン(2 mL)の混合物を、還流状態で3時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、次いで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物T103 (38 mg, 41%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 6.5, 18.9 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.9 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 497.2 (M+1)

20

【0878】

化合物234 : 化合物94 (250 mg, 0.57 mmol)、5-メチル-2-フランボロン酸ピナコールエステル(0.17 mL, 0.86 mmol)および炭酸ナトリウム(182 mg, 1.72 mmol)の混合物に、窒素を6分間スパージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (42 mg, 0.057 mmol)を添加し、混合物を1分間窒素流下に保持した。反応バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において2時間110 ℃へ加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト (登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物234 (345 mg)を白色フォームとして得た。m/z = 482.2 (M+1)。

30

【0879】

化合物235 : MeOH (2.2 mL)およびTHF (2.2 mL)中の化合物234 (345 mg, 0.57 mmol)の混合物へ、室温でaq. 3 N HCl (2.2 mL, 6.6 mmol)を添加した。3時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物235 (207 mg, 82%収率、化合物94から)を得た。m/z = 438.2 (M+1)。

40

【0880】

化合物236 : 化合物235 (206 mg, 0.47 mmol)をギ酸エチル(1.6 mL, 19.8 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 1.6 mL, 7.05 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。aq. 6 N HCl (1.2 mL, 7.2 mmol)、EtOH (3 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(49 mg, 0.71 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃へ3時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~65%アセトンで溶出)、化合物236 (107 mg, 49%収率)を得た。m/z = 463.2 (M+1)。

50

【 0 8 8 1 】

化合物237：MeOH (3.3 mL)中の化合物236 (107 mg, 0.23 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.08 mL, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~65%アセトンで溶出)、化合物237 (76 mg, 71%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 463.2 (M+1)。

【 0 8 8 2 】

T104：化合物237 (76 mg, 0.17 mmol)を無水DMF (1.8 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.7 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(24.5 mg, 0.086 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1.5時間攪拌し、ピリジン(0.041 mL, 0.51 mmol)を添加した。混合物を55 °Cで2.5時間加熱し、次いで室温へ冷却した。EtOAc (100 mL)を添加した。混合物をaq. sat. NaHCO₃ (10 mL)、aq. 10% Na₂SO₃ (10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~65%アセトンで溶出)、化合物T104 (42 mg, 56%収率)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 1.4, 8.6

Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 6.2, 19.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.7 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 461.2 (M+1)

【 0 8 8 3 】

化合物238：化合物94 (510 mg, 1.17 mmol)、シアン化亜鉛(206 mg, 1.85 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (135 mg, 0.12 mmol)の混合物を、バイアル中に量った。バイアルを密封し、真空下で維持した。N,N-ジメチルアセトアミド(N₂を5分間スパージ, 5 mL)を添加した。バイアルにアルゴンを充填し、120 °Cで3時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物238 (433 mg, 87%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 427 (M+1)。

【 0 8 8 4 】

化合物239：水(1.25 mL)中の化合物238 (100 mg, 0.23 mmol)の懸濁液へ、室温でaq. H₂SO₄ (conc. H₂SO₄ (1.25 mL, 22.5 mmol)を水(0.63 mL)で希釈することによって調製)を添加した。混合物を100 °Cで一晩加熱し、室温へ冷却し、氷(30 g)中へ注いだ。aq. 1 N NaOHを使用して、混合物をpH約8へ調節し、EtOAcで抽出した。水相をNaH₂PO₄で処理し、pH約5に調節し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物239 (90 mg, 96%収率)を褐色固体として得た。m/z = 402 (M+1)。

【 0 8 8 5 】

化合物240：ギ酸エチル(0.53 mL)中の化合物239 (88 mg, 0.22 mmol)を0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.76 mL, 3.29 mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。THF (0.5 mL)を添加した。反応物をさらに1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.55 mL, 3.30 mmol)、EtOH (2.2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(23 mg, 0.33 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。CH₂Cl₂および水を添加した。混合物をEtOAcで繰り返し抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマト

グラフィーによって精製し(C18、水中0%~50% MeCNで溶出)、化合物240 (51 mg, 5%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 427 (M+1)。

【0886】

化合物241: CH₂Cl₂ (1.2 mL)中の化合物240 (50 mg, 0.12 mmol)の混合物へ、塩化オキサリル(24 μL, 0.30 mmol)およびDMF (1滴)を0 で連続的に添加した。反応物を室温で4時間攪拌し、濃縮した。粗製酸塩化物をCH₂Cl₂ (1.2 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。トリエチルアミン(65 μL, 0.47 mmol)およびアセトアミドオキシム(13 mg, 0.18 mmol)を、連続的に添加した。反応物を室温で1時間攪拌した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~65%アセトンで溶出)、化合物241 (25 mg, 44%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 483 (M+1)。

10

【0887】

化合物242: トルエン(5 mL)中の化合物241 (25 mg, 0.052 mmol)を、4時間、ディーン・スターク装置を用いて加熱還流し、室温へ冷却した。混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物242 (21 mg, 44%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 465 (M+1)。

【0888】

化合物243: 化合物242 (20 mg, 0.043 mmol)をMeOH (0.5 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(18 mg, 0.13 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物243 (15 mg, 75%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 465 (M+1)。

20

【0889】

T105: 化合物243 (15 mg, 0.032 mmol)をベンゼン(1 mL)中に溶解した。DDQ (8 mg, 0.035 mmol)を添加した。混合物を85 で1時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物T105 (11 mg, 73%収率)を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 6.1, 19.7 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 7.8, 11.1, 19.5 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 463 (M+1)

【0890】

化合物244: EtOH (1 mL)中の塩酸ヒドロキシルアミン(66 mg, 0.94 mmol)およびNaHCO₃ (79 mg, 0.94 mmol)の混合物を1時間加熱還流し、0 へ冷却した。化合物238 (200 mg, 0.47 mmol)およびEtOH (0.5 mL)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。EtOAcおよび水を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物244 (198 mg, 92%収率)を白色固体として得た。m/z = 460 (M+1)。

40

【0891】

化合物246: AcOH (1 mL)中の化合物244 (196 mg, 0.43 mmol)の混合物へ、室温で無水酢酸(60 μL, 0.64 mmol)を添加した。混合物を室温で20分間攪拌し、100 で16時間加熱し、室温へ冷却した。トルエンを添加し、混合物を濃縮乾固し、化合物245および246の混合物を得た。混合物をMeOH (2.8 mL)中に溶解した。aq. 3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol)を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、

50

混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物246 (159 mg, 85%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 440 (M+1)。

【0892】

化合物247: ギ酸エチル(0.85 mL)中の化合物246 (155 mg, 0.35 mmol)を0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.81 mL, 3.51 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.58 mL, 3.48 mmol)、EtOH (3.5 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(37 mg, 0.53 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃(油浴)で6時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物247 (67 mg, 41%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 465 (M+1)。

10

【0893】

化合物248: 化合物247 (67 mg, 0.14 mmol)をMeOH (1.4 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(60 mg, 0.43 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物248 (53 mg, 79%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 465 (M+1)。

【0894】

20

T106: 化合物248 (53 mg, 0.11 mmol)をベンゼン(1.1 mL)中に溶解した。DDQ (29 mg, 0.12 mmol)を添加した。混合物を85 ℃で1時間加熱し、室温へ冷却した。CH₂Cl₂およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~10% MeOHで溶出)、化合物T106 (28 mg, 53%収率)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69

(dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.5 Hz, 1H), 7.66

30

(ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (ddd, J = 7.6, 11.1, 19.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.65

(qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 463

(M+1)

【0895】

化合物249: 1,4-ジオキサン(3 mL)中の化合物94 (250 mg, 0.573 mmol)の混合物に、N₂を10分間スパージした。2-(トリ-n-ブチルスタンニル)チアゾール(0.144 mL, 0.459 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (26.5 mg, 0.023 mmol)を、連続的に添加し、窒素スパージングをさらに10分間継続した。反応混合物を8時間還流し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、aq. 10% KF (10 mL)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過した。濾液を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% アセトンで溶出)、化合物249 (168 mg, 60%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 485.2 (M+1)。

40

【0896】

化合物250: MeOH (2 mL)およびTHF (2 mL)中の化合物249 (168 mg, 0.346 mmol)の溶液へ、室温でaq. 3 N HCl (2 mL, 6 mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー

50

によって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物250 (112 mg, 73%収率)を黄色固体として得た。m/z = 441.1 (M+1)。

【0897】

化合物251：化合物250 (112 mg, 0.254 mmol)をギ酸エチル(0.613 mL, 7.62 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %, 0.872 ml, 3.81 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.64 mL, 3.84 mmol)、EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(27 mg, 0.389 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃で16時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50%アセトンで溶出)、化合物251 (50 mg, 42%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 466.1 (M+1)。

10

【0898】

化合物252：MeOH (1 mL)中の化合物251 (50 mg, 0.107 mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(22.2 mg, 0.161 mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、0 ℃へ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物252 (20 mg, 40%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。m/z = 466.1 (M+1)。

20

【0899】

T107：化合物252 (20 mg, 0.043 mmol)、DDQ (11.7 mg, 0.051 mmol)およびベンゼン(1 mL)の混合物を、還流状態で3時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物T107 (5.4 mg, 27%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 1.4, 6.9, 17.8 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 7.5, 10.9, 18.0 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.33 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 464.1 (M+1)

30

【0900】

化合物253：密封可能バイアル中において、EtOH (17 mL)中の化合物9 (16.78 mmolと仮定)、2-メチル-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(3.90 g, 17.59 mmol)および炭酸カリウム(4.86 g, 35.16 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。バイアルを密封し、40 ℃で2日間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (150 mL)および水(50 mL)で希釈し、全ての固体が溶液になるまで65 ℃で加熱した(約1.5時間)。層を分離し、有機抽出物をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物253 (5.35 g, 74%収率)を橙色泡状固体として得た。m/z = 432 (M+1)。

40

【0901】

化合物254：マイクロ波容器中において、トルエン(12 mL)中の化合物253 (1.78 g, 4.12 mmol)およびオキシ塩化リン(V)(3.8 mL, 40.7 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において100 ℃で1時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、水(100 mL)中のNaHCO₃ (17 g, 205 mmol)の攪拌懸濁液中へ注意深く注いだ。30分間攪拌した後、混合物をEtOAc (200 mL

50

)で抽出した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ケタールおよびケトンの混合物(1.70 g)を暗黄色泡状固体として得た。粗生成物をベンゼン(50 mL)中に溶解し、エチレングリコール(2.3 mL, 41.2 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.078 g, 0.41 mmol)で処理した。混合物をディーン・スターク・トラップで4時間還流し、冷却し、aq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物254 (1.56 g, 84%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 450 (M+1)。

【0902】

10

化合物255a: 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(9 mL)中の化合物254 (0.40 g, 0.89 mmol)、3-フルオロフェニル硼酸(0.19 g, 1.36 mmol)、リン酸カリウム(0.57 g, 2.68 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.10 g, 0.088 mmol)の混合物を、窒素で脱気した。バイアルを密封し、90 °Cで16時間加熱した。室温へ冷却後、混合物をaq. 1N NaOH (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物255a (0.40 g, 88%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 510 (M+1)。

【0903】

20

化合物256a: MeOH (10 mL)中の化合物255a (0.40 g, 0.79 mmol)およびaq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物256a (0.32 g, 88%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

【0904】

化合物257a: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物256a (0.32 g, 0.68 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.37 mL, 2.05 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物257a (0.29 g, 85%収率)を黄橙色泡状固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

30

【0905】

化合物258a: EtOH (10 mL)中の化合物257a (0.29 g, 0.59 mmol)の溶液へ、酢酸(0.34 mL, 5.93 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.062 g, 0.89 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで窒素下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物258a (0.27 g, 94%収率)を黄橙色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

【0906】

40

化合物259a: MeOH (6 mL)中の化合物258a (0.27 g, 0.55 mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.38 g, 2.75 mmol)で処理した。混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物259a (0.18 g, 67%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

【0907】

T108: 脱気DMF (5 mL)中の化合物259a (0.18 g, 0.37 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.057 g, 0.20 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.30 mL, 3.72 mmol)

50

)を添加した。氷浴を取り除き、混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を aq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T108 (0.069 g, 39%収率)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 0.8, 8.4$, 1H),

8.13 (dd, $J = 0.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 1.3, 6.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 1.2, 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 1.6, 2.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.22 (ddt, $J = 1.0, 2.6, 8.3$ Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.21 (tdd, $J = 2.8, 5.8, 12.2$ Hz, 1H), 1.84 (ddt, $J = 7.4, 10.1, 13.5$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 489$ (M+1)

10

【0908】

化合物255b: 密封可能バイアル中において、1,4-ジオキサン(9 mL)中の化合物254 (0.40 g, 0.89 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(0.19 g, 1.36 mmol)、リン酸カリウム(0.57 g, 2.69 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.10 g, 0.088 mmol)の混合物を、窒素で脱気した。バイアルを密封し、90 で16時間加熱した。混合物を冷却し、aq. 1 N NaOH (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物255b (0.39 g, 86%収率)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 510$ (M+1)。

20

【0909】

化合物256b: MeOH (8 mL)中の化合物255b (0.39 g, 0.77 mmol)およびaq. 3 N HCl (2.6 mL, 7.8 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH_4OH で塩基性化し、 CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物256b (0.35 g, 98%収率)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 466$ (M+1)。

【0910】

化合物257b: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物256b (0.35 g, 0.75 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.41 g, 2.28 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物257b (0.31 g, 83%収率)を橙色泡状固体として得た。 $m/z = 494$ (M+1)。

30

【0911】

化合物258b: 氷酢酸(0.36 mL, 6.28 mmol)およびEtOH (10 mL)中の化合物257b (310 mg, 0.627 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(65 mg, 0.935 mmol)で処理した。反応混合物を、60 で4時間そして室温で24時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH_4OH とEtOAcとに慎重に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物258b (357 mg)を黄色ガラスとして得た。 $m/z = 491$ (M+1)。

40

【0912】

化合物259b: MeOH (10 mL)中の化合物258b (最後の工程からの全部)および炭酸カリウム(201 mg, 1.45 mmol)の混合物を、室温で16時間、窒素下にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水と Et_2O とに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH_2PO_4 で酸性化した。酸性化水性混合物をEtOAc (2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合

50

物259b (167 mg, 54%収率、化合物257bから)を白色ガラスとして得た。m/z = 491 (M+1)。

【0913】

T109: 脱気DMF (5 mL)中の化合物259b (167 mg, 0.34 mmol)の溶液を0 °Cへ冷却し、脱気DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(53 mg, 0.185 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.27 mL, 3.35 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 °Cでアルゴン雰囲気下にて4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T109 (90 mg, 54%収率)を白色非晶質固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 0.6, 1.3, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.20 (tdd, J = 2.8, 5.9, 13.7 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 7.2, 10.2, 13.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 489 (M+1)

【0914】

化合物260a: 水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 0.066 g, 1.65 mmol)を、10分間にわたって室温のTHF (10 mL)中のシクロブタノール(0.12 g, 1.66 mmol)の攪拌溶液へ少しずつ添加した。混合物を1時間攪拌し、化合物254 (0.50 g, 1.11 mmol)で処理した。混合物を60 °Cで窒素下にて一晩加熱し、室温へ冷却し、aq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)でクエンチした。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物260a (0.54 g, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 486 (M+1)。

【0915】

化合物261a: MeOH (11 mL)中の化合物260a (0.54 g, 1.11 mmolと仮定)およびaq. 3 N HCl (3.7 mL, 11.1 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物261a (0.52g)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 442 (M+1)。

【0916】

化合物262a: ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物261a (最後の工程からの全部)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.61 mL, 3.39 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物262a (0.51 g, 98%収率、化合物260aから)を橙色泡状固体として得た。m/z = 470 (M+1)。

【0917】

化合物263a: EtOH (10 mL)中の化合物262a (0.51 g, 1.08 mmol)の溶液へ、酢酸(0.62 mL, 10.83 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.12 g, 1.73 mmol)を添加した。混合物を60 °CでN₂下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物263a (0.47 g, 93%収率)を黄橙色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0918】

化合物264a: MeOH (10 mL)中の化合物263a (0.47 g, 1.01 mmol)の溶液を、炭酸

カリウム(0.71 g, 5.14 mmol)で処理した。サンプルを室温で窒素下にて16時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物264a (0.33 g, 70%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【0919】

T110: 脱気DMF (5 mL)中の化合物264a (0.33 g, 0.71 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.11 g, 0.38 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.57 mL, 7.06 mmol)を添加した。氷浴を取り除き、混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T110 (0.11 g, 33%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 0.8,

8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.95 (ddd, J = 0.8, 6.8, 18.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 7.6, 11.5, 18.8 Hz, 1H), 2.60 (qd, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 465 (M+1)

【0920】

化合物260b: 化合物254 (800 mg, 1.78 mmol)をTHF (10 mL)中に取った。シクロペンタノール(600 mg, 6.97 mmol)および水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 280 mg, 7.00 mmol)を添加した。混合物を60 で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 35% EtOAcで溶出)、化合物260b (850 mg, 95 %収率)をフォームとして得た。m/z = 500 (M+1)。

【0921】

化合物261b: 化合物260b (850 mg, 1.70 mmol)の混合物をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、次いで MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物261b (775 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 456 (M+1)。

【0922】

化合物262b: 化合物261b (775 mg, 1.70 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 600 mg, 3.33 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物262b (825 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 484 (M+1)。

【0923】

化合物263b: 化合物262b (825 mg, 1.70 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(1.2 g, 17.26 mmol)およびAcOH (1 g, 16.65 mmol)を添加した。混合物を50 で一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物263b (820 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 481 (M+1)。

【0924】

化合物264b: 化合物263b (820 mg, 1.70 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(1.2 g, 8.68 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH

PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物264b (570 mg, 70%収率)をフォームとして得た。m/z = 481 (M+1)。

【0925】

T111 : 化合物264b (570 mg, 1.19 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。 CH_2Cl_2 (1 mL)中の臭素(210 mg, 1.31 mmol)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。反応混合物を60℃で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T111 (75 mg, 13%収率)をフォームとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 1.3, 8.7 Hz, 1H), 8.12

(m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.3, 6.7, 8.3 Hz, 1H), 5.62 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 479 (M+1)

【0926】

化合物265 : 化合物9 (1.1 g, 3.71 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。キナゾリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(0.6 g, 2.88 mmol)および炭酸カリウム(1 g, 7.24)を添加した。反応混合物を40℃で2日間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣を水(20 mL)およびEtOAc (100 mL)で処理し、65℃で30分間加熱した。室温へ冷却後、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物265 (1.05 g, 68%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 419 (M+1)。

【0927】

化合物266 : 化合物265 (1.05 g, 2.51 mmol)をトルエン(8 mL)中にとった。オキシ塩化リン(V)(4 g, 26.09 mmol)を添加した。混合物をBiotage (登録商標) Initiator (商標) マイクロ波シンセサイザー中において100℃で60分間加熱し、冷却し、氷中へ注いだ。10分間置いた後、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をaq. NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、ケタールおよびケトンの混合物(600 mg)を得た。混合物をベンゼン(100 mL)中において混合し、エチレングリコール(1 g, 16.11 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(60 mg, 0.32 mmol)で処理した。混合物をディーン・スターク・トラップで16時間還流し、室温へ冷却し、水で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物266 (300 mg, 27%収率)を淡色固体として得た。m/z = 437 (M+1)。

【0928】

化合物267 : 化合物266 (300 mg, 0.69 mmol)をTHF (10 mL)中にとった。シクロブタノール(75 mg, 1.04 mmol)およびNaH (鋳油中の60%分散液, 45 mg, 1.13 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物267 (300 mg, 92%収率)をフォームとして得た。m/z = 473 (M+1)。

【0929】

化合物268 : 化合物267 (300 mg, 0.63 mmol)の混合物をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥

させ、濾過し、濃縮し、化合物268 (220 mg, 81 %収率)を白色固体として得た。m/z = 429 (M+1)。

【0930】

化合物269：化合物268 (200 mg, 0.47 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 170 mg, 0.94 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、aq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物269 (215 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 457 (M+1)。

【0931】

化合物270：化合物269 (215 mg, 0.47 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(335 mg, 4.82 mmol)および酢酸(280 mg, 4.66 mmol)を添加した。反応混合物を50 °で一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物270 (210 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 454 (M+1)。

10

【0932】

化合物271：化合物270 (210 mg, 0.46 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(310 mg, 2.24 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物271 (70 mg, 33%収率)をフォームとして得た。m/z = 454 (M+1)。

20

【0933】

T112：化合物271 (70 mg, 0.15 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(25 mg, 0.087 mmol)を添加した。反応物を0 °で2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。混合物を60 °で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T112 (45 mg, 65%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 0.7, 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 0.9, 8.6 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 0.9, 6.7, 19.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 7.6, 11.3, 18.8 Hz, 1H), 2.60 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 452 (M+1)

30

【0934】

化合物272a：化合物266 (760 mg, 1.74 mmol)を1,4-ジオキサン(8 mL)中にとった。炭酸カリウム(725 mg, 5.24 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (200 mg, 0.27 mmol)および3-フルオロフェニルボロン酸(365 mg, 2.61 mmol)を添加した。混合物に窒素を10分間スパーズし、90 °で16時間攪拌した。室温まで冷め次第、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物272a (510 mg, 59%収率)をフォームとして得た。m/z = 497 (M+1)。

40

【0935】

化合物273a：化合物272a (510 mg, 1.02 mmol)をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物273a (460 mg, 99%収率)をフォームとして得た。m/z = 453 (M+1)。

【0936】

50

化合物274a：化合物273a (460 mg, 1.01 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 200 mg, 1.11 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、aq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物274a (490 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 481 (M+1)。

【0937】

化合物275a：化合物274a (490 mg, 1.01 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(710 mg, 10.22 mmol)および酢酸(615 mg, 10.12 mmol)を添加した。反応混合物を50 で一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物275a (440 mg, 91%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

10

【0938】

化合物276a：化合物275a (440 mg, 0.92 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(650 mg, 4.69 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物276a (270 mg, 61%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

【0939】

T113：化合物276a (270 mg, 0.57 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(90 mg, 0.31 mmol)を添加し、反応物を0 で2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加し、反応物を60 で4時間加熱した。室温まで冷め次第、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T113 (115 mg, 43%収率)をフォームとして得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.89 (s,

1H), 8.37 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 1.1, 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 1.5, 2.5, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (ddt, J = 1.1, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.22 (tdd, J = 3.2, 5.9, 13.6 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 476 (M+1)

30

【0940】

化合物272b：化合物266 (780 mg, 1.79 mmol)を1,4-ジオキサン(8 mL)中にとった。炭酸カリウム(740 mg, 5.35 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (210 mg, 0.29 mmol)および4-フルオロフェニルボロン酸(375 mg, 2.68 mmol)を添加した。混合物に窒素を10分間スパージし、90 で16時間攪拌した。室温まで冷め次第、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物272b (650 mg, 73%収率)をフォームとして得た。m/z = 497 (M+1)。

40

【0941】

化合物273b：化合物272b (650 mg, 1.31 mmol)をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物273b (595 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 453 (M+1)。

【0942】

化合物274b：化合物273b (595 mg, 1.31 mmol)をギ酸エチル(15 mL, 186 mmol)

50

中にとった。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 230 mg, 1.28 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、aq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物274b (620 mg, 98%収率)をフォームとして得た。m/z = 481 (M+1)。

【0943】

化合物275b: 化合物274b (620 mg, 1.29 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(900 mg, 12.95 mmol)および酢酸(780 mg, 12.98 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物275b (540 mg, 88%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

10

【0944】

化合物276b: 化合物275b (540 mg, 1.13 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(650 mg, 4.70 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、aq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物276b (290 mg, 54%収率)をフォームとして得た。m/z = 478 (M+1)。

【0945】

T114: 化合物276b (290 mg, 0.61 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(96 mg, 0.34 mmol)を添加し、混合物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。反応物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T114 (125 mg, 43%収率)をフォームとして得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 0.9, 8.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.22 (tdd, J = 3.1, 6.0, 13.8 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 476 (M+1)

30

【0946】

化合物277: 1,4-ジオキサン(20 mL)中の化合物170d (0.99 g, 1.94 mmol)および二酸化セレン(0.44 g, 3.96 mmol)の混合物を、100 °Cで窒素下にて1時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物277 (0.87 g, 85%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 524 (M+1)。

【0947】

化合物278: EtOH (10 mL)中の化合物277 (0.46 g, 0.88 mmol)の溶液を、 NaBH_4 (0.033 g, 0.87 mmol)で処理した。混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物278 (0.45 g, 98%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 526 (M+1)。

40

【0948】

化合物279: CH_2Cl_2 (9 mL)中の化合物278 (0.45 g, 0.86 mmol)の0 °Cの溶液へ、 $\text{C H}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)中の(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.28 g, 1.74 mmol)の溶液を添加した。結果として生じた青色溶液を0 °Cで2時間攪拌し、次いで、aq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物279 (0.27 g, 60%収率)を淡黄

50

色泡状固体として得た。m/z = 528 (M+1)。

【0949】

化合物280：MeOH (5 mL)中の化合物279 (0.27 g, 0.51 mmol)およびaq. 3 N HCl (1.7 mL, 5.1 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、冷却し、aq. 10 % NH₄OHで塩基性化し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物280 (0.25 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 484 (M+1)。

【0950】

化合物281：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物280 (0.25 g, 0.51 mmol)の室温の溶液を、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 0.30 mL, 1.60 mmol)で処理した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物281 (0.25 g, 95%収率)を橙色泡状固体として得た。m/z = 512 (M+1)。

10

【0951】

化合物282：EtOH (5 mL)中の化合物281 (0.25 g, 0.48 mmol)および酢酸(0.28 mL, 4.89 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(0.051 g, 0.73 mmol)で処理した。混合物を60 °Cで窒素下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物282 (0.23 g, 92%収率)を橙褐色泡状固体として得た。m/z = 509 (M+1)。

20

【0952】

化合物283：MeOH (5 mL)中の化合物282 (0.23 g, 0.45 mmol)および炭酸カリウム(0.31 g, 2.24 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物283 (0.14 g, 61%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 509 (M+1)。

【0953】

T115：脱気DMF (5 mL)中の化合物283 (0.14 g, 0.28 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.043 g, 0.15 mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.22 mL, 2.72 mmol)を添加した。氷浴を取り除き、混合物を60 °Cで4時間加熱した。室温まで冷め次第、混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T115 (0.071 g, 51%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93

(s, 1H), 8.64 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.75 (d, J = 46.9 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 507 (M+1)

40

【0954】

化合物284：MeOH (15 mL)中の化合物278 (0.815 g, 1.55 mmol)およびaq. 3 N HCl (5.2 mL, 15.6 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し；残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物284 (0.69 g, 92%収

50

率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 482 (M+1)。

【0955】

化合物285：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物284 (0.69 g, 1.43 mmol)の室温の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.81 mL, 4.32 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物285 (0.707 g, 97%収率)を橙色泡状固体として得た。m/z = 510 (M+1)。

【0956】

化合物286：EtOH (25 mL)中の化合物285 (0.707 g, 1.39 mmol)および酢酸(0.80 mL, 13.99 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(0.14 g, 2.01 mmol)で処理した。混合物を60 °Cで窒素下にて2時間、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し；残渣をaq. sat. NaHCO₃溶液(50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物286 (0.43 g, 61%収率)を橙色泡状固体として得た。m/z = 507 (M+1)。

10

【0957】

化合物287：MeOH (20 mL)中の化合物286 (0.43 g, 0.85 mmol)および炭酸カリウム(0.62 g, 4.49 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し；残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、化合物287 (0.30 g, 70%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 507 (M+1)。

20

【0958】

T116：ベンゼン(10 mL)中の化合物287 (0.30 g, 0.59 mmol)の窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、DDQ (0.15 g, 0.66 mmol)を一度に添加した。反応物を80 °Cで0.5時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. Na₂CO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25%~75% EtOAcで溶出)、化合物T116 (0.047 g, 16%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H),

8.59 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 503 (M+1)

【0959】

不純な化合物288 (0.075 g)もまた、カラムから暗黄色固体として得た。サンプルをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物288 (0.028 g, 9%収率、化合物287から)を淡黄色泡状固体として得、これは依然として不純であった。m/z = 505 (M+1)。

40

【0960】

T117：無水酢酸(2 mL)中の化合物288 (0.028 g, 0.055 mmol)および酢酸ナトリウム(50 mg, 0.61 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、T117 (0.015 g, 50%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 1.4, 8.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 1.3, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (qd, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 547$ (M+1)

【 0 9 6 1 】

化合物289 : CH_2Cl_2 (400 mL)中の化合物4 (30.37 g, 145.2 mmolと仮定)およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(3.60 g, 14.32 mmol)の攪拌溶液へ、窒素下にて室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(14.6 mL, 160.0 mmol)を滴下した。混合物を一晩攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (400 mL)とaq. sat. NaHCO_3 (400 mL)とに分配した。有機抽出物をaq. sat. KH_2PO_4 (400 mL)、ブライン(400 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物289 (26.86 g, 66%収率)を粘着性無色オイルとして得た。 $m/z = 279$ (M+1)。

10

【 0 9 6 2 】

化合物290 : ベンゼン(145 mL)中の化合物289 (10.16 g, 36.49 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、30分間にわたってカリウムtert-ブトキシド(4.09 g, 36.45 mmol)を少しずつ添加した。添加後、結果として生じた暗色懸濁液を60 で30分間加熱し、0 へ冷却し、ヨードメタン(6.8 mL, 109.2 mmol)の滴下で処理した。混合物を、一晩、室温へ徐々に加温させ、aq. sat. KH_2PO_4 (200 mL)でクエンチした。有機抽出物をブライン(200 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中10% EtOAcで溶出)、化合物290 (8.60 g, 80%収率)を粘着性淡黄色オイルとして得た。 $m/z = 293$ (M+1)。

20

【 0 9 6 3 】

化合物291 : EtOH (100 mL)中の化合物290 (10.63 g, 36.35 mmol)およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.91 g, 3.62 mmol)の溶液を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をaq. 1 N HCl (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をaq. sat. NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物291 (6.32 g, 83%収率)を白色ろう状固体として得た。 $m/z = 209$ (M+1)。

30

【 0 9 6 4 】

化合物292 : ベンゼン(100 mL)中の化合物291 (6.32 g, 30.34 mmol)、エチレングリコール(17 mL, 305 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.58 g, 3.05 mmol)の溶液を、ディーン・スターク・コンディショニング・トラップで一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物292 (7.68 g, 定量的収率)を黄色ろう状固体として得た。 $m/z = 253$ (M+1)。

40

【 0 9 6 5 】

化合物293 : MeOH (60 mL)中の化合物292 (1.39 g, 5.51 mmol)および20 wt.%水酸化パラジウム/炭素(0.30 g)の混合物を、室温で7日間、水素化した(1 atm)。触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、ケタールおよびケトンの混合物(1.42 g)を得た。混合物をベンゼン(100 mL)中に溶解し、エチレングリコール(3.1 mL, 55.6 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.11 g, 0.58 mmol)で処理した。混合物をディーン・スターク・トラップで4時間還流し、次いで冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4

50

上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物293 (0.92 g, 66%収率)をゴム状白色固体として得た。m/z = 237 (M-OH)。

【0966】

化合物294 : CH₂Cl₂ (50 mL)中の化合物293 (0.92 g, 3.62 mmol)を、MgSO₄ (0.44 g, 3.66 mmol)および二クロム酸ピリジニウム(6.82 g, 18.13 mmol)で処理した。混合物を室温で窒素下にて16時間攪拌した後、追加量の二クロム酸ピリジニウム(3.41 g, 9.06 mmol)を添加した。混合物を二日目の夜の間攪拌し、濃縮した。残渣をEt₂O (50 mL)で希釈し、室温で2時間攪拌し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、化合物294 (0.81 g, 88%収率)をオフホワイト色ゴム状固体として得た。m/z = 253 (M+1)。

10

【0967】

化合物295 : EtOH (8 mL)中の化合物294 (0.61 g, 2.43 mmol)、2-フルオロベンズアルデヒド(0.33 g, 2.66 mmol)およびフッ化カリウム(40 wt.% /アルミナ, 0.53 g, 3.65 mmol)の溶液を、室温で窒素下にて一晚攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中5% EtOAcで溶出)、化合物295 (0.59 g, 68%収率)を淡黄色ろう状固体として得た。m/z = 359 (M+1)。

20

【0968】

化合物296a : EtOH (16 mL)中の化合物295 (0.59 g, 1.65 mmol)、4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(0.51 g, 2.46 mmol)および炭酸カリウム(0.68 g, 4.92 mmol)の混合物を、窒素下にて一晚還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物をCH₂Cl₂ (50 mL)中に溶解し、二酸化マンガン(88%, 0.81 g, 8.20 mmol)で処理した。混合物を室温で一晚攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物296a (0.62 g, 74%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 510 (M+1)。

30

【0969】

化合物297a : MeOH (12 mL)中の化合物296a (0.62 g, 1.22 mmol)およびaq. 3 N HCl (2.0 mL, 6.0 mmol)の溶液を、室温で一晚攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物297a (0.60 g, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 466 (M+1)。

【0970】

化合物298a : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物297a (最後の工程からの全部)の溶液を、窒素下にて室温でナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.70 mL, 3.73 mmol)で処理した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄溶液(50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物298a (0.58 g, 96%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

40

【0971】

化合物299a : EtOH (12 mL)中の化合物298a (0.58 g, 1.17 mmol)の溶液へ、酢酸(0.70 mL, 12.23 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.13 g, 1.87 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで窒素下にて2時間、室温で一晚攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物299a (0.56 g, 97%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

50

【 0 9 7 2 】

化合物300a : MeOH (11 mL)中の化合物299a (0.56 g, 1.14 mmol)および炭酸カリウム(0.79 g, 5.72 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物300a (0.41 g, 73%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 491 (M+1)。

【 0 9 7 3 】

T118 : 脱気DMF (5 mL)中の化合物300a (0.41 g, 0.84 mmol)の窒素下での0 の撹拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.13 g, 0.45 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間撹拌した後、ピリジン(0.7 mL, 8.67 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T118 (0.22 g, 54%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93

(s, 1H), 8.69 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.2, 6.6, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (tdd, J = 1.0, 6.8, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 2.9, 12.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); m/z = 489 (M+1)

【 0 9 7 4 】

化合物296b : EtOH (5 mL)中の化合物295 (0.54 g, 1.51 mmol)、2-メチル-4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(0.42 g, 1.89 mmol)および炭酸カリウム(0.63 g, 4.56 mmol)の混合物を、窒素下にて一晩還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジヒドロピリミジンを得た。粗生成物を CH_2Cl_2 (50 mL)中へ溶解し、二酸化マンガン(88%, 0.75 g, 7.59 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物296b (0.62 g, 78%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 524 (M+1)。

【 0 9 7 5 】

化合物297b : MeOH (10 mL)中の化合物296b (0.24 g, 0.45 mmol)およびaq. 3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)の溶液を、室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH_4OH で塩基性化し、 CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物297b (0.22 g, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

【 0 9 7 6 】

化合物298b : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物297b (0.22 g, 0.45 mmol)の溶液を、窒素下にて室温でナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 0.26 mL, 1.39 mmol)で処理した。混合物を2時間撹拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物298b (0.20 g, 86%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 508 (M+1)。

【 0 9 7 7 】

化合物299b : EtOH (40 mL)中の化合物298b (0.20 g, 0.39 mmol)の溶液へ、酢酸(0.23 mL, 4.02 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.042 g, 0.60 mmol)を添加し

た。混合物を60 で窒素下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物299b (0.18 g, 91%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 505 (M+1)。

【0978】

化合物300b : MeOH (10 mL)中の化合物299b (0.18 g, 0.36 mmol)および炭酸カリウム(0.24 g, 1.74 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30%~50% EtOAcで溶出)、化合物300b (0.088 g, 49%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 505 (M+1)。

10

【0979】

T119 : 脱気DMF (5 mL)中の化合物300b (0.088 g, 0.17 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.027 g, 0.094 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.14 mL, 1.73 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中10% EtOAcで溶出)、化合物T119 (0.031 g, 36%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.6

Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 4.6, 8.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.39 (dd, J = 2.8, 12.1 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); m/z = 503 (M+1)

【0980】

化合物301 : 1,4-ジオキササン(18 mL)中の化合物260b (0.90 g, 1.80 mmol)および二酸化セレン(0.40 g, 3.60 mmol)の混合物を、100 で窒素下にて1時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、化合物301 (0.92 g, 99%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 514 (M+1)。

30

【0981】

化合物302 : EtOH (18 mL)中の化合物301 (0.92 g, 1.79 mmol)の溶液を、室温でNaBH₄ (0.068 g, 1.79 mmol)で処理した。窒素下で1時間攪拌した後、混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物302 (0.92 g, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 516 (M+1)。

【0982】

化合物303 : CH₂Cl₂ (20 mL)中の化合物302 (0.92 g, 1.78 mmol)の溶液へ、0 のCH₂Cl₂ (2 mL)中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.58 g, 3.60 mmol)の溶液を添加した。結果として生じた青色溶液を0 で2時間攪拌し、次いで、aq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物303 (0.47 g, 51%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 518 (M+1)。

40

【0983】

化合物304 : MeOH (45 mL)中の化合物303 (0.47 g, 0.91 mmol)およびaq. 3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% NH₄OHで塩基性化し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で

50

洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物304 (0.43 g, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 474 (M+1)。

【0984】

化合物305：ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物304 (0.43 g, 0.91 mmol)の溶液を、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.51 mL, 2.72 mmol)で処理した。混合物を2時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物305 (0.47 g)を暗黄色オイルとして得た。m/z = 502 (M+1)。

【0985】

化合物306：EtOH (25 mL)中の化合物305 (最後の工程からの全部)および酢酸(0.51 mL, 8.92 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(0.10 g, 1.44 mmol)で処理した。混合物を60 °Cで窒素下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物306 (0.40 g, 88%収率)を橙褐色泡状固体として得た。m/z = 499 (M+1)。

10

【0986】

化合物307：MeOH (8 mL)中の化合物306 (0.40 g, 0.80 mmol)および炭酸カリウム(0.56 g, 4.05 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物307 (0.23 g, 58%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 499 (M+1)。

20

【0987】

T120：脱気DMF (5 mL)中の化合物307 (0.23 g, 0.46 mmol)の攪拌溶液へ、窒素下での0 °CのDMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.071 g, 0.25 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.37 mL, 4.59 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物T120 (0.12 g, 52%収率)を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 0.8, 8.6 Hz,

1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 5.63 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 6.3, 18.9 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 497 (M+1)

【0988】

化合物308：化合物9 (1.25 g, 4.22 mmol)をEtOH (15 mL)中に取った。8-フルオロキノリン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(0.95 g, 4.21 mmol)および炭酸カリウム(1.2 g, 8.68 mmol)を添加した。反応混合物を40 °Cで2日間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣を水(20 mL)およびEtOAc (100 mL)と混合し、65 °Cで30分間加熱した。室温へ冷却した後、有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物308 (1.6 g, 87%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 436 (M+1)。

40

【0989】

化合物309：トルエン(8 mL)中の化合物308 (1.25 g, 2.87 mmol)の溶液へ、室温でオキシ塩化リン(V)(4.4 g, 28.70 mmol)を添加した。混合物をBiotage (登録商標) Initiator (商標) マイクロ波シンセサイザー中において100 °Cで60分間加熱し、室温へ冷却

50

し、水中へ注いだ。混合物を30分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をaq. NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ケタールおよびケトンの混合物を得た。粗生成物をベンゼン(100 mL)中において混合し、エチレングリコール(1.8 g, 29.00 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(100 mg, 0.52 mmol)で処理した。混合物をディーン・スターク・トラップで16時間還流し、室温へ冷却し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物309 (950 mg, 73%収率)を淡色固体として得た。m/z = 454 (M+1)。

【0990】

化合物310：化合物309 (950 mg, 2.09 mmol)をTHF (10 mL)中にとった。シクロペンタノール(1 g, 11.61 mmol)および水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液 (400 mg, 10 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物310 (420 mg, 40%収率)を淡色固体として得た。m/z = 504 (M+1)。

10

【0991】

化合物311：化合物310 (420 mg, 0.83 mmol)の混合物をTHF (10 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (5 mL, 15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物311 (385 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 460 (M+1)。

20

【0992】

化合物312：ギ酸エチル(15 mL, 186.5 mmol)中の化合物311 (385 mg, 0.83 mmol)の混合物へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 160 mg, 0.89 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、aq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物312 (405 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 488 (M+1)。

【0993】

化合物313：化合物312 (405 mg, 0.83 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(570 mg, 8.20 mmol)およびAcOH (500 mg, 8.32 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物313 (350 mg, 87%収率)をフォームとして得た。m/z = 485 (M+1)。

30

【0994】

化合物314：化合物313 (350 mg, 0.72 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(500 mg, 3.62 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物314 (250 mg, 71%収率)をフォームとして得た。m/z = 485 (M+1)。

40

【0995】

T121：化合物314 (250 mg, 0.51 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。CH₂Cl₂ (1 mL)中の臭素(91 mg, 0.57 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌し、ピリジン(2 mL, 24.8 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。反応混合物を60 °Cで4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T121 (155 mg, 62%収率)をフォームとして得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (td, $J = 1.1, 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 5.3, 7.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 1.3, 7.7, 10.3$ Hz, 1H), 5.61 (tt, $J = 2.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 1.1, 6.8, 18.8$ Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.83 (m, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $m/z = 483$ (M+1)

【 0 9 9 6 】

化合物315 : 1,4-ジオキサン(10 mL)中の化合物296b (0.36 g, 0.69 mmol)および二酸化セレン(0.15 g, 1.35 mmol)の混合物を、100 で窒素下にて15分間加熱した。混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、化合物315 (0.32 g, 87%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。 $m/z = 538$ (M+1)。

10

【 0 9 9 7 】

化合物316 : EtOH (50 mL)中の化合物315 (0.32 g, 0.60 mmol)の溶液を、室温で NaBH_4 (0.023 g, 0.61 mmol)で処理した。窒素下で1時間攪拌した後、混合物を0 へ冷却し、aq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)でクエンチし、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物316 (0.28 g, 87%収率)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 540$ (M+1)。

20

【 0 9 9 8 】

化合物317 : CH_2Cl_2 (5 mL)中の化合物316 (0.28 g, 0.52 mmol)の溶液へ、0 の $\text{C H}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.17 g, 1.05 mmol)の溶液を添加した。結果として生じた青色溶液を0 で2時間攪拌し、aq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物317 (0.16 g, 57%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。 $m/z = 542$ (M+1)。

【 0 9 9 9 】

化合物318 : MeOH (10 mL)中の化合物317 (0.16 g, 0.30 mmol)およびaq. 3 N HCl (1 mL, 3 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を冷却し、aq. 10% $\text{N H}_4\text{OH}$ で塩基性化し、 CHCl_3 (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物318 (0.15 g, 定量的収率)を黄色オイルとして得た。 $m/z = 498$ (M+1)。

30

【 1 0 0 0 】

化合物319 : ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物318 (0.15 g, 0.30 mmol)の溶液を、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.16 mL, 0.86 mmol)を処理した。2時間攪拌した後、混合物をEtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物319 (0.14 g, 88%収率)を橙色泡状固体として得た。 $m/z = 526$ (M+1)。

【 1 0 0 1 】

化合物320 : EtOH (20 mL)中の化合物319 (0.14 g, 0.26 mmol)および酢酸(0.15 mL, 2.62 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(0.027 g, 0.39 mmol)で処理した。混合物を60 で窒素下にて2時間、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物320 (0.13 g, 93%収率)を橙色泡状固体として得た。 $m/z = 523$ (M+1)。

40

【 1 0 0 2 】

化合物321 : MeOH (5 mL)中の化合物320 (0.13 g, 0.25 mmol)および炭酸カリウム(0.17 g, 1.23 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。

50

有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物321 (0.11 g, 85%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 523 (M+1)。

【1003】

T122：脱気DMF (5 mL)中の化合物321 (0.11 g, 0.21 mmol)の攪拌溶液へ、窒素下での0 のDMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.034 g, 0.12 mmol)の溶液を滴下した。混合物を30分間攪拌した後、ピリジン(0.17 mL, 2.11 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAcで溶出)、T122 (0.057 g, 52%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H),

8.16 (m, 2H), 7.79 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 4.7, 8.5 Hz, 2H), 2.40 (dd, *J* = 2.8, 12.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); m/z = 521 (M+1)

10

【1004】

化合物322：無水THF (15 mL)中の化合物277 (530 mg, 1.01 mmol)の溶液を、窒素下にて0 へ冷却した。メチルマグネシウムブロミド(Et₂O中3.0 M溶液, 0.67 mL, 2.01 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、aq. sat. NH₄Cl中へ注いだ。水性混合物をEtOAc (2 × 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物322 (432 mg, 79%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 540 (M+1)。

20

【1005】

化合物323：CH₂Cl₂ (20 mL)中の化合物322 (432 mg, 0.80 mmol)の溶液を、室温にて二酸化マンガン(88%, 395 mg, 4.00 mmol)で処理した。窒素下で24時間攪拌した後、混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物323 (388 mg, 90%収率)を透明粘着性オイルとして得た。m/z = 538 (M+1)。

30

【1006】

化合物324：窒素下での無水THF (30 mL)中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.38 g, 3.86 mmol)の懸濁液へ、0 でカリウムt-ブトキシド(434 mg, 3.87 mmol)を攪拌しながら少しずつ添加した。添加が完了した後、混合物を室温で2時間攪拌し、再び0 へ冷却した。無水THF (10 mL)中の化合物323 (520 mg, 0.967 mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を室温で21時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (2 × 60 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中10% EtOAcで溶出)、化合物324 (478 mg, 92%収率)を粘着性オイルとして得た。m/z = 536 (M+1)。

40

【1007】

化合物325：MeOH (15 mL)およびEtOAc (15 mL)中の化合物324 (477 mg, 0.890 mmol)の溶液を、10% Pd/C (50 mg)で処理し、反応混合物を1 atm水素下にて室温で22時間攪拌した。触媒を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過することによって除去し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物325 (333 mg, 70%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 538 (M+1)。

【1008】

化合物326：THF (25 mL)中の化合物325 (403 mg, 0.749 mmol)の溶液を、aq. 3

50

N HCl (2.50 mL, 7.50 mmol)で処理し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣を0 ℃へ冷却し、aq. sat. NaHCO₃で慎重に中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物326 (370 mg, 定量的収率)を透明粘性オイルとして得た。m/z = 494 (M+1)。

【1009】

化合物327：ギ酸エチル(12 mL, 149 mmol)中の化合物326 (390 g, 0.790 mmol)の溶液を0 ℃へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.73 ml, 3.94 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物327 (384 mg, 93%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 522 (M+1)。

10

【1010】

化合物328：氷酢酸(0.43 mL, 7.52 mmol)およびEtOH (7 mL)中の化合物327 (382 mg, 0.732 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(76 mg, 1.09 mmol)で処理した。反応混合物を、60 ℃で4時間そして室温で20時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとEtOAcとに慎重に分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄白色ガラス(351 mg)を得、これをMeOHでトリチュレートし、化合物328 (237 mg, 62%収率)を淡黄色結晶性固体として得た。m/z = 519 (M+1)。

【1011】

化合物329：MeOH (15 mL)中の化合物328 (237 mg, 0.456 mmol)および炭酸カリウム(187 mg, 1.35 mmol)の懸濁液を、室温で19時間、窒素下にて攪拌し、50 ℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とEt₂Oとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH₂PO₄で中和した。中和された水性混合物をEtOAc (2 × 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物329 (176 mg, 74%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 519 (M+1)。

20

【1012】

T123：無水DMF (4 mL)中の化合物329 (176 mg, 0.339 mmol)の溶液を、窒素下にて0 ℃へ冷却し、無水DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(53 mg, 0.185 mmol)の溶液で滴下処理した。0 ℃で45分間攪拌した後、無水ピリジン(0.27 mL, 3.39 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 ℃で4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物T123 (126 mg, 72%収率)をオフホワイト色ガラスとして得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s,

1H), 8.51 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.36 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 517 (M+1)

40

【1013】

化合物330：DMSO (10 mL)中の化合物90 (605 mg, 1.34 mmol)および2-ヨードキシ安息香酸(1.50 g, 5.36 mmol)の溶液を、65 ℃で窒素下にて26時間加熱した。反応混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物330 (437

50

mg, 73%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 450 (M+1)。

【1014】

化合物331:0の窒素下での無水THF (10 mL)中の水素化カリウム(鉱油中の30%分散液, 280 mg, 2.09 mmol)の攪拌懸濁液へ、無水THF (10 mL)中の化合物330 (316 mg, 0.703 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0で30分間攪拌した後、臭化アリル(0.61 mL, 7.05 mmol)を添加した。混合物を0でさらに3時間攪拌し、aq. sat. NH₄Clクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物331 (152 mg, 44%収率)を淡黄色ガラスとして得た。m/z = 490 (M+1)。

【1015】

化合物332: MeOH (15 mL)中の化合物331 (152 mg, 0.310 mmol)および10%パラジウム炭素(約50 mg)の混合物を、1 atm水素下にて室温で24時間攪拌した。触媒をセライト(登録商標)のプラグを通して濾別し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物332 (116 mg, 76%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 494 (M+1)。

【1016】

化合物333:ギ酸エチル(10 mL, 124 mmol)中の化合物332 (115 mg, 0.232 mmol)の溶液を0へ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.21 mL, 1.13 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物333 (114 mg, 94%収率)をオフホワイト色ガラスとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。m/z = 522 (M+1)。

【1017】

化合物334:氷酢酸(0.13 mL, 2.27 mmol)およびEtOH (10 mL)中の化合物333 (113 mg, 0.218 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(23 mg, 0.331 mmol)で処理した。反応混合物を、60で4時間そして室温で24時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとEtOAcとに慎重に分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物334 (101 mg, 90%収率)をガラスとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。m/z = 519 (M+1)。

【1018】

化合物335: MeOH (10 mL)中の化合物334 (100 mg, 0.192 mmol)および炭酸カリウム(53 mg, 0.383 mmol)の混合物を、室温で17時間、窒素下にて攪拌し、続いて、50で4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とEt₂Oとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、aq. sat. KH₂PO₄で酸性化し、EtOAc (2 x 25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物335 (54 mg, 54%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 519 (M+1)。

【1019】

T124: 無水DMF (2 mL)中の化合物335 (53 mg, 0.102 mmol)の溶液を、窒素下にて0へ冷却し、無水DMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(16 mg, 0.056 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.082 mL, 1.02 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60で4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物T124 (41 mg, 78%収率)をオフホワイト色ガラスとして得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.09 (dd, J = 0.9, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1)

【 1 0 2 0 】

化合物336：化合物146 (435 mg, 0.98 mmol)をギ酸エチル(2.4 mL, 29.84 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 3.4 mL, 14.86 mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し；水で希釈し；aq. 1 N HClを使用することによってpH約7へ調節し；EtOAcで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物336 (460 mg, 99%収率)を桃色がかったフォームとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。*m/z* = 470.2 (M+1)。

10

【 1 0 2 1 】

化合物337：室温のCH₂Cl₂ (2 mL)中の化合物336 (200 mg, 0.43 mmol)およびN-メチルアニリン(0.102 mL, 0.94 mmol)の溶液へ、硫酸マグネシウム(205 mg, 1.70 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、p-トルエンスルホン酸一水和物(8.1 mg, 0.042 mmol)で処理し、室温でさらに48時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、CH₂Cl₂で溶出した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物337 (120 mg, 50%収率)を黄白色フォームとして得た。*m/z* = 559.3 (M+1)。

20

【 1 0 2 2 】

化合物338：アルゴン下でのTHF (1 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(71.7 mg, 0.64 mmol)の溶液へ、0 ℃のTHF (1 mL)中の化合物337 (119 mg, 0.21 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 ℃で10分間攪拌し、ヨードメタン(0.04 mL, 0.64 mmol)で処理した。0 ℃でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. NH₄Cl (3 mL)を添加することによってクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物338 (93 mg, 76%収率)を黄白色フォームとして得た。*m/z* = 573.2 (M+1)。

30

【 1 0 2 3 】

化合物339：EtOH (1.6 mL)中の化合物338 (90 mg, 0.157 mmol)の溶液へ、1 N aq. HCl (0.32 mL, 0.32 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(16.4 mg, 0.236 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を55 ℃で3時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物339 (43 mg, 57%収率)を白色フォームとして得た。*m/z* = 481.2 (M+1)。

40

【 1 0 2 4 】

化合物340：MeOH (0.8 mL)中の化合物339 (40 mg, 0.083 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 0.03 mL, 0.13 mmol)を添加した。反応混合物を55 ℃で2時間攪拌し、0 ℃へ冷却し、次いで、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物340 (38 mg, 95%収率)を透明フィルムとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。*m/z* = 481.2 (M+1)。

【 1 0 2 5 】

T125：化合物340 (38 mg, 0.079 mmol)を乾燥DMF (0.5 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (0.3 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(11.3 mg,

50

0.040 mmol)を添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、ピリジン(0.019 mL, 0.24 mmol)を添加した。混合物を55 で4時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T125 (24 mg, 63%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H),

8.60 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 2.7, 12.3 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 4.9, 8.1 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H); *m/z* = 479.2 (M+1)

10

【 1 0 2 6 】

化合物341 : 化合物90 (500 mg, 1.11 mmol)およびギ酸エチル(2.65 mL, 32.95 mmol)の混合物へ、窒素下にて0 でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt. %溶液, 2.55 mL, 11.14 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.86 mL, 11.10 mmol)およびEtOAcを添加した。混合物をaq. 10% NaH₂PO₄で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物341 (550 mg, 定量的収率)を淡黄色フォームとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。 *m/z* = 480.2 (M+1)。

20

【 1 0 2 7 】

化合物342 : ベンゼン中の化合物341 (550 mg, 1.11 mmol)およびN-メチルアニリン(0.126 mL, 1.16 mmol)の混合物を、ディーン・スターク・トラップで16時間加熱還流した。溶媒を蒸留によって除去した。結果として生じた粗製オイルを110 でさらに3時間加熱し ; 室温へ冷却し ; フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物342 (315 mg, 50%収率)を黄色フォームとして得た。 *m/z* = 569.2 (M+1)。

【 1 0 2 8 】

化合物343 : アルゴン下でのTHF (0.9 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(62 mg, 0.55 mmol)の溶液へ、0 のTHF (1.3 mL)中の化合物342 (105 mg, 0.18 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 で10分間攪拌し、ヨードエタン(0.045 mL, 0.56 mmol)で処理した。0 でさらに1時間攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. NH₄Clを添加することによってクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製化合物343 (112 mg)を暗緑色フォームとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。 *m/z* = 597.3 (M+1)。

30

【 1 0 2 9 】

化合物344 : EtOH (1.8 mL)中の化合物343 (112 mg, 0.18 mmol)の溶液へ、1 N aq. HCl (0.37 mL, 0.37 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(20 mg, 0.29 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を55 で18時間加熱し ; 室温へ冷却し ; aq. sat. NaHCO₃で希釈し ; EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~85% EtOAcで溶出)、化合物344 (20 mg, 22%収率、化合物342から)を褐色ガラスとして得た。 *m/z* = 505.2 (M+1)。

40

【 1 0 3 0 】

化合物345 : MeOH (0.4 mL)中の化合物344 (20 mg, 0.040 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 0.014 mL, 0.061 mmol)を添加した。反応混合物を55 で1.5時間攪拌し ; 室温へ冷却し ; aq. 10% NaH₂PO₄で希釈し ; EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物345 (17.5 mg, 88%収率)を黄色フォームとして得、これをさらに精製することなく後の工程に

50

において使用した。m/z = 505.2 (M+1)。

【1031】

T126：化合物345 (17.5 mg, 0.035 mmol)を乾燥DMF (0.2 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(5 mg, 0.017 mmol)を添加した。反応混合物を0 ℃で1時間攪拌し、ピリジン(0.009 mL, 0.11 mmol)を添加した。混合物を55 ℃で3時間加熱し；室温へ冷却し；CH₂Cl₂で希釈し；水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物T126 (10 mg, 57%収率)を黄色フォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 5.4, 9.5 Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H); m/z = 503.2 (M+1)

10

【1032】

化合物346：CH₂Cl₂ (10 mL)中の化合物172I (1 g, 2.01 mmol)および3 モレキュラーシーブ(500 mg)の混合物へ、N-メチルアニリン(0.5 g, 4.67 mmol)を添加した。混合物を室温で2日間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物346 (610 mg, 52%収率)をフォームとして得た。m/z = 587 (M+1)。

20

【1033】

化合物347：0 ℃のTHF (15 mL)中の化合物346 (610 mg, 1.04 mmol)の溶液へ、t-BuOK (350 mg, 3.12 mmol)を添加した。混合物を15分間攪拌し；ヨードメタン(450 mg, 3.17 mmol)で処理し；さらに3時間攪拌した。反応混合物をaq. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、不純な化合物347 (620 mg, 定量的収率)をフォームとして得、これを精製することなく次の工程において使用した。m/z = 601 (M+1)。

30

【1034】

化合物348：化合物347 (620 mg, 1.04 mmol)をEtOH (15 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.73 mmol)およびaq. 1 N HCl (2.1 mL, 2.1 mmol)を添加した。反応混合物を50 ℃で4時間攪拌し；室温へ冷却し；濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物348 (130 mg, 25%収率)をフォームとして得た。m/z = 509 (M+1)。

【1035】

化合物349：MeOH (10 mL)中の化合物348 (130 mg, 0.26 mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(180 mg, 1.30 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し；aq. sat. KH₂PO₄を添加することによって中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物349 (100 mg, 77%収率)をフォームとして得た。m/z = 509 (M+1)。

40

【1036】

T127およびT128：化合物349 (100 mg, 0.20 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(30 mg, 0.10 mmol)を添加した。反応混合物を0 ℃で2時間攪拌し、ピリジン(1 mL, 12.4 mmol)を添加した。混合物を60 ℃で4時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマ

50

トグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~35% EtOAcで溶出)、化合物T127 (30 mg, 30%収率)およびT128 (25 mg, 25%収率)を泡状固体として得た。

T127: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, J

= 4.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); m/z = 507 (M+1). **T128:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.19 (ddd, J = 3.2, 5.2, 13.8 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (dt, J = 6.9, 12.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); m/z = 491 (M+1)

10

【 1 0 3 7 】

T129: 室温のMeCN (5 mL)中のT76 (100 mg, 0.203 mmol)の溶液へ、過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.14 mL, 1.37 mmol)を一度に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAcと水とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物T129 (82 mg, 79%収率)を白色ガラスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 6.1, 9.4

Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 2.7, 8.0, 9.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 6.2, 12.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H); m/z = 509 (M+1)

20

【 1 0 3 8 】

T130: 室温のMeCN (5 mL)中のT53 (100 mg, 0.215 mmol)の溶液へ、過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.15 mL, 1.47 mmol)を一度に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、EtOAcと水とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20%~40% EtOAcで溶出)、化合物T130 (89 mg, 86%収率)を白色ガラスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (td, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.18

(s, 1H), 8.06 (ddd, J = 0.6, 1.7, 5.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (tt, J = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.84 (ddd, J = 6.9, 11.7, 18.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 5.8, 18.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 3H), 1.96 (dd, J = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.03 (m, 2H); m/z = 481 (M+1)

30

40

【 1 0 3 9 】

T131: 室温のMeCN (5 mL)中のT66 (156 mg, 0.329 mmol)の溶液へ、過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.17 mL, 1.66 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH_2PO_4 (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T131 (96 mg, 59%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35

(s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.89 (ddd, J = 6.8, 11.5, 18.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 5.9, 18.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 6.4, 12.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1)

【 1 0 4 0 】

T132 : 室温の MeCN (5 mL)中のT37 (100 mg, 0.210 mmol)の溶液へ、過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 135 mg, 1.19 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で希釈した。混合物をEtOAc (2 × 15 mL)で抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 35% EtOAcで溶出)、化合物T132 (25 mg, 24%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.91 (ddd, J = 7.1, 11.6, 18.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 6.0, 18.1 Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1)

【 1 0 4 1 】

T133 : 室温の MeCN (5 mL)中のT118 (95 mg, 0.194 mmol)の溶液へ、過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.11 g, 0.97 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc (50 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T133(74 mg, 76%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.07 (dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.77 (tdd, J = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (tdd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (td, J = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); *m/z* = 505 (M+1)

【 1 0 4 2 】

T134 : THF (3.5 mL)中の化合物14d (238 mg, 0.71 mmol)の溶液へ、-78 °Cのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(THF中1 M, 1.1 mL, 1.1 mmol)を添加した。混合物を-78 °Cで10分間攪拌した後、THF (3.5 mL)中のフェニルセレンクロリド(202 mg, 1.05 mmol)を添加した。混合物を-78 °Cでさらに1.5時間攪拌した。aq. sat. NH₄Cl を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、部分的に精製された生成物を得た。生成物をEtOAc (10 mL)およびTHF (3 mL)中に溶解した。過酸化水素(水中30 wt.%溶液, 0.35 mL, 3.43 mmol)を室温で添加した。反応物を1時間攪拌した。aq. 10% Na₂SO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物T134 (60 mg, 25%収率)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.76 (m, 2H), 8.33 (m, 2H), 8.21 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.88 (ddd, J = 1.1, 6.8, 16.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 336.2 (M+1)

【 1 0 4 3 】

T135 : THF (1.2 mL)中の化合物T134 (59 mg, 0.18 mmol)の溶液へ、新たに調製したLDA (THF中1 M溶液, 0.21 mL, 0.21 mmol)を添加した。混合物を0 °Cで1時間攪拌し; -78 °Cへ冷却し; HMPA (30 μL, 0.17 mmol)およびシアノギ酸メチル(17 μL, 0.21 mmol)で処理し; -78 °Cで1時間攪拌した。反応物を、aq. sat. NH₄Clを添加することによってクエンチした。混合物を室温で5分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~20%アセトンで溶出)、化合物T135 (20 mg, 29%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.17 (d,

J = 10.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 2.2, 13.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 1.1, 6.9, 18.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 7.8, 11.1, 18.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); *m/z* = 394.1 (M+1)

【 1 0 4 4 】

化合物350 : アルゴン下でのTHF (3 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(240.9 mg, 2.14 mmol)の溶液へ、0 °CのTHF (4 mL)中の化合物337 (400 mg, 0.72 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 °Cで10分間攪拌し、臭化アリル(0.19 mL, 2.20 mmol)で処理した。0 °Cでさらに2時間攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. NH₄Cl (10 mL)を添加することによってクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物350 (300 mg, 70%収率)を黄白色フォームとして得た。 *m/z* = 599.3(M+1)。

【 1 0 4 5 】

化合物351 : EtOH (5.0 mL)中の化合物350 (300 mg, 0.50 mmol)の溶液へ、aq. 1 N HCl (1.0 mL, 1.0 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(52.2 mg, 0.75 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を55 °Cで4時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物351 (160 mg, 63%収率)を白色フォームとして得た。 *m/z* = 507.2 (M+1)。

【 1 0 4 6 】

化合物352 : THF (1.38 mL)中の化合物351 (70 mg, 0.138 mmol)の溶液へ、室温で9-BBN (THF中0.5 M溶液, 1.38 mL, 0.69 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 °Cへ冷却した。水(70 μL)、aq. 3N NaOH (0.39 mL, 1.17 mmol)および30% aq. 過酸化水素(0.39 mL, 3.82 mmol)を、連続的に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈した。混合物を水およびaq. 10% Na₂SO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物352 (60 mg, 82%収率)を白色フォームとして得た。 *m/z* = 525.2 (M+1)。

【 1 0 4 7 】

化合物353 : MeOH (1.2 mL)中の化合物352 (65 mg, 0.124 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 42 μL, 0.186 mmol)を添加した。反応混合物

を55 で2時間攪拌し、0 へ冷却し、次いで、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物353 (50 mg, 77%収率)を透明フィルムとして得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。m/z = 525.2 (M+1)。

【1048】

T136 : 化合物353 (50 mg, 0.095 mmol)、DDQ (23.8 mg, 0.105 mmol)およびベンゼン(0.95 mL)の混合物を、還流状態で2時間攪拌し、室温へ冷却した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、水およびaq. sat. NaHCO₃で洗浄した。合わせた水性洗浄物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T136 (19 mg, 38%収率)を白色フォームとして得た。T136は、24%の対応する1,2-エポキシドで汚染されている。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40-2.05 (m, 7H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.04 (m, 2H); m/z = 523.2 (M+1)

【1049】

化合物354 : MeOH (1.6 mL)中の化合物351 (75 mg, 0.148 mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(33.4 mg, 0.242 mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、0 へ冷却し、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。MeOHを蒸発によって除去した。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物354 (60 mg, 80%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。m/z = 507.2 (M+1)。

【1050】

化合物355 : EtOAc (2.4 mL)中の化合物354 (60 mg, 0.118 mmol)の溶液へ、10%パラジウム炭素(20 mg)を添加した。反応混合物を水素(1 atm)下にて室温で2時間攪拌した。触媒を、セライト(登録商標)のパッドを通しての濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物355 (40 mg, 66%収率)を白色固体として得た。m/z = 509.2 (M+1)。

【1051】

T137 : 無水DMF (0.4 mL)中の化合物355 (40 mg, 0.079 mmol)の溶液を、窒素下にて0 へ冷却し、無水DMF (0.4 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(11.2 mg, 0.039 mmol)の溶液で滴下処理した。反応物を0 で2時間攪拌した後、無水ピリジン(19 μL, 0.236 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を55 で2時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物T137 (18.9 mg, 47%収率)をオフホワイト色固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 0.8, 8.0, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); m/z = 507.2 (M+1)

10

20

30

40

50

【1052】

化合物356：化合物94 (216 mg, 0.50 mmol)をピロリジン(0.319 mL, 3.88 mmol)中にとった。反応物を還流状態で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~10% MeOHで溶出)、化合物356 (241 mg, 定量的収率)を橙色オイルとして得た。m/z = 471 (M+1)。

【1053】

化合物357：化合物356 (241 mg, 0.50 mmol)をTHF (2.3 mL)およびMeOH (2.3 mL)中にとった。aq. 3 N HCl (2.3 mL, 6.9 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物357 (141 mg, 66%収率)を黄色固体として得た。m/z = 427 (M+1)。

10

【1054】

化合物358：化合物357 (141 mg, 0.33 mmol)をギ酸エチル(0.81 mL, 10.07 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 1.14 mL, 4.97 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、EtOH (4.8 mL)、aq. 6 N HCl (0.83 mL, 4.98 mmol)、および塩酸ヒドロキシルアミン(35 mg, 0.50 mmol)を、反応混合物へ添加した。反応物を55 °Cで6時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、aq. sat. KHCO₃で中和し、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物358 (118 mg, 79%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 452 (M+1)。

20

【1055】

化合物359：化合物358 (118 mg, 0.26 mmol)をMeOH (2.61 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 90 μL, 0.39 mmol)を添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物359 (100 mg, 85%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 452 (M+1)。

【1056】

T138：化合物359 (100 mg, 0.22 mmol)を乾燥DMF (2.45 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.95 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(32.3 mg, 0.11 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌し、ピロリジン(53 μL, 0.66 mmol)を添加した。反応物を55 °Cで3時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、aq. sat. NaHCO₃、aq. sat. Na₂SO₃、およびブラインで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~85% EtOAcで溶出)、化合物T138 (54.4 mg, 55%収率)を橙色の固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 1.2, 6.4, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.59 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 450 (M+1)

40

【1057】

化合物360：メチルピロリドン(0.6 mL)中の化合物179 (150 mg, 0.42 mmol)の溶液へ、1-アセチルピペラジン(268 mg, 2.09 mmol)を添加した。混合物を100 °Cで2時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物360 (183 mg, 97%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 451 (M+1)。

50

【1058】

化合物361：化合物360 (180 mg, 0.40 mmol)をギ酸エチル(0.96 mL, 11.94 mmol)中に溶解し、0℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.38 mL, 6.03 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (1.0 mL, 6.0 mmol)、EtOH (4 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(42 mg, 0.60 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55℃(油浴)で一晩加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物361 (151 mg, 79%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

10

【1059】

化合物362：化合物361 (147 mg, 0.31 mmol)をMeOH (3 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.11 mL, 0.48 mmol)を室温で添加した。反応混合物を55℃で2時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物362 (130 mg, 88%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

【1060】

T139：化合物362 (130 mg, 0.27 mmol)を無水DMF (0.7 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (0.7 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(39 mg, 0.14 mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン(66 μL, 0.82 mmol)を添加した。反応物を55℃(油浴)で4時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で4回洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物T139 (75 mg, 58%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.80 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 474 (M+1)

30

【1061】

化合物363：EtOH (15 mL)中の化合物88 (1.08 g, 3.14 mmol)、6-クロロピリジン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(900 mg, 4.69 mmol)およびK₂CO₃ (1.30 g, 9.42 mmol)を、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において120℃で3時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (31 mL)中に溶解し、DDQ (713 mg, 3.14 mmol)で処理した。反応物を室温で1時間攪拌した後、aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し；セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し；CH₂Cl₂で溶出した。濾液の有機相を分離した。水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~5% EtOAcで溶出)、化合物363 (902 g, 60%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

40

【1062】

化合物364：バイアル中の化合物363 (150 mg, 0.31 mmol)、シクロプロピルボロン酸(45 mg, 0.52 mmol)、リン酸カリウム(330 mg, 1.56 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(27 mg, 0.096 mmol)、酢酸パラジウム(12 mg, 0.054 mmol)、トルエン(2 mL)および水(0.1 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商標)マイクロ波シンセサイザー中において130℃で4時間加熱した。反応物

50

を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物364 (135 mg, 89%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 486 (M+1)。

【1063】

化合物365 : MeOH (1.8 mL)中の化合物364 (135 mg, 0.28 mmol)を、aq. 3 N HCl (0.92 mL, 2.76 mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物365 (123 mg, 定量的収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 442 (M+1)。

10

【1064】

化合物366 : 化合物365 (123 mg, 0.28 mmol)をギ酸エチル(0.67 mL, 8.33 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.63 mL, 2.75 mmol)を添加した。室温で15分間攪拌した後、混合物は半固体へ変化した。ギ酸エチル(0.67 mL, 8.33 mmol)を添加した。混合物を室温でさらに45分間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.46 mL, 2.76 mmol)、EtOH (2.7 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(30 mg, 0.43 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で3時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物366 (113 mg, 87%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

20

【1065】

化合物367 : 化合物366 (110 mg, 0.24 mmol)をMeOH (2.4 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.11 mL, 0.48 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物367 (103 mg, 94%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【1066】

30

T140 : 化合物367 (103 mg, 0.22 mmol)を無水DMF (0.6 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(32 mg, 0.11 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した後、ピリジン(54 μL, 0.67 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で4時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で4回洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物T140 (81 mg, 79%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.60 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.24 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.07 (m, 2H); m/z = 465 (M+1)

40

【1067】

化合物368 : バイアル中の化合物363 (166 mg, 0.35 mmol)、フェニルボロン酸(55 mg, 0.45 mmol)、炭酸カリウム(239 mg, 1.73 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg, 0.010 mmol)、トルエン(2 mL)、EtOH (1 mL)および水(1 mL)の混合物に、窒素を5分間スパーズした。バイアルを密封し、Biotage (登録商

50

標) マイクロ波シンセサイザー中において110 °Cで1時間加熱した。反応物を室温へ冷却した後、EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物368 (148 mg, 82%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 522 (M+1)。

【1068】

化合物369: 化合物368 (144 mg, 0.28 mmol)をTHF (1.8 mL)およびMeOH (1.8 mL)中に取った。aq. 3 N HCl (0.92 mL, 2.76 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物369 (138 mg, 定量的収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 478 (M+1)。

10

【1069】

化合物370: 化合物369 (138 mg, 0.28 mmol)をギ酸エチル(0.67 mL, 8.33 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.63 mL, 2.75 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.46 mL, 2.76 mmol)、EtOH (2.8 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(29 mg, 0.42 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で14時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物370 (115 mg, 82%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 503 (M+1)。

20

【1070】

化合物371: 化合物370 (112 mg, 0.22 mmol)をMeOH (2.2 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.10 mL, 0.44 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物371 (101 mg, 90%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 503 (M+1)。

【1071】

T141: 化合物371 (100 mg, 0.20 mmol)を無水DMF (0.5 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(28 mg, 0.098 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した。ピリジン(48 μL, 0.59 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で1.5時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で4回洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物T141 (72 mg, 72%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.77 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 0.8, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 501 (M+1)

40

【1072】

化合物372: 化合物363 (382 mg, 0.80 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(214 mg, 1.60 mmol)、リン酸カリウム(296 mg, 1.40 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(11 mg, 0.039 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(15 mg, 0.016 mmol)の混合物を、バイアル中に量り、真空下に置いた。脱気1,4-ジオキササン(7.5 mL)および水(1.5 mL)を添加した。混合物に窒素を2分間スパーズし、Biotage (

50

登録商標) マイクロ波シンセサイザー中において140 °Cで30分間加熱した。反応混合物を室温へ冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、残渣をトルエンで希釈し、再び濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物372 (240 mg, 64%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 472 (M+1)。

【1073】

化合物373: MeOH (2.1 mL)およびTHF (2.1 mL)中の化合物372 (300 mg, 0.64 mmol)を、aq. 3 N HCl (2.1 mL, 6.3 mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物373 (260 mg, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 428 (M+1)。

10

【1074】

化合物374: 化合物373 (257 mg, 0.60 mmol)をギ酸エチル(1.5 mL, 18.64 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 1.4 mL, 6.12 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (1.02 mL, 6.12 mmol)、EtOH (6 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(63 mg, 0.91 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で3時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物374 (49 mg, 18%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 453 (M+1)。

20

【1075】

化合物375: 化合物374 (46 mg, 0.10 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム(52 mg, 0.51 mmol)、EtOH (0.64 mL)および酢酸(58 μL, 1.01 mmol)の混合物を、窒素下にて60 °Cで2時間加熱した。室温へ冷却した後、混合物をトルエンおよびEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物375 (48 mg, 89%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 533 (M+1)。

【1076】

化合物376: 化合物375 (46 mg, 0.086 mmol)をMeOH (0.86 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(48 mg, 0.35 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物376 (31 mg, 67%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 533 (M+1)。

30

【1077】

T142: 化合物376 (30 mg, 0.056 mmol)を無水DMF (0.15 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (0.15 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(8 mg, 0.028 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで1時間攪拌した後、ピリジン(14 μL, 0.17 mmol)を添加した。反応物を55 °C(油浴)で2時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で4回洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエン(10 mL)との共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物T142 (22 mg, 74%収率)を白色泡状固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61

(dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 9.7, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.25 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 531 (M+1)

50

【1078】

化合物377：EtOH (40 mL)中の化合物88 (6.34 g, 18.41 mmol)、2-メチル-4-ピリジンカルボキシミドアミド塩酸塩(4.74 g, 27.62 mmol)および炭酸カリウム(6.4 g, 46.3 mmol)の混合物を、80 °Cで窒素下にて加熱した。48時間後、混合物を濾過し；濾液を濃縮し；残渣をaq. sat. KH₂PO₄溶液(100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (100 mL)中に溶解し、酸化マンガン(IV)(88%, 9.1 g, 92.1 mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物377 (6.09 g, 72%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 460 (M+1)。

10

【1079】

化合物378：CH₂Cl₂ (20 mL)中の窒素下での室温の化合物377 (1.70 g, 3.70 mmol)の溶液を、固体3-クロロ過安息香酸(77%, 0.91 g, 4.06 mmol)を少しずつ添加すること(10分間にわたって)で処理した。1時間攪拌した後、溶液をaq. 1 N NaOH (50 mL)で洗浄した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物378 (1.88 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

【1080】

化合物379：無水酢酸(20 mL)中の化合物378 (1.88 g, 3.70 mmol)の混合物を、80 °Cで窒素下にて一晩加熱した。結果として生じた暗褐色溶液を冷却し、濃縮し、aq. sat. NaHCO₃ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに非常に注意深く分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物379 (1.08 g, 56%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 518 (M+1)。

20

【1081】

化合物380：MeOH (20 mL)中の化合物379 (1.08 g, 2.09 mmol)および炭酸カリウム(1.44 g, 10.42 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて1時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し；濾液を濃縮し；残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物380 (0.91 g, 92%収率)を黄色固体として得た。m/z = 476 (M+1)。

30

【1082】

化合物381：CH₂Cl₂ (10 mL)中の化合物380 (0.45 g, 0.95 mmol)、トリエチルアミン(0.17 mL, 1.22 mmol)および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの窒素下での0 °Cの攪拌溶液へ、CH₂Cl₂ (2 mL)中の塩化メタンスルホニル(0.13 g, 1.13 mmol)の溶液を滴下した。0 °Cで4時間攪拌した後、混合物をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)で洗浄した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製化合物381 (0.47 g, 90%収率)を淡黄緑色泡状固体として得、これを精製することなく次の反応において直ちに使用した。m/z = 554 (M+1)。

【1083】

化合物382：DMF (8 mL)中の粗製化合物381 (0.47g, 0.85 mmol)およびメタンスルフィン酸ナトリウム(0.12 g, 1.18 mmol)の溶液を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物をaq. sat. KH₂PO₄ (100 mL)とEtOAc (100 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物382 (0.23 g, 49%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 538 (M+1)。

40

【1084】

化合物383：MeOH (10 mL)中の化合物382 (0.23 g, 0.43 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol)で処理した。窒素下にて室温で一晩攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)で中和し、CHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機

50

抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物383 (0.20 g, 95%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

【1085】

化合物384：ギ酸エチル(10 mL)中の化合物383 (0.17 g, 0.34 mmol)の0 (乾燥管下)の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.19 g, 1.06 mmol)を滴下した。添加後、氷浴を取り除き、混合物を室温で2時間攪拌した。結果として生じた黄色懸濁液をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、不純な化合物384 (0.17 g)を鮮黄色泡状固体として得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 522 (M+1)。

10

【1086】

化合物385：EtOH (20 mL)中の粗製化合物384 (0.17 g, 0.34 mmol)および酢酸(0.20 mL, 3.49 mmol)の窒素下での室温の攪拌溶液へ、塩酸ヒドロキシルアミン(36 mg, 0.52 mmol)を添加した。混合物を60 で2時間、そして室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をaq. sat. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物385 (77 mg, 43%収率、化合物383から)を黄色泡状オイルとして得た。m/z = 519 (M+1)。

【1087】

化合物386：MeOH (15 mL)中の化合物385 (77 mg, 0.15 mmol)および炭酸カリウム(0.10 g, 0.72 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (25 mL)とaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物386 (60 mg, 78%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 519 (M+1)。

20

【1088】

T143：脱気DMF (2 mL)中の化合物386 (60 mg, 0.12 mmol)の窒素下での0 の攪拌溶液へ、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(18 mg, 0.063 mmol)を一度に添加した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.10 mL, 1.24 mmol)を添加した。氷浴を取り除き；混合物を60 で4時間加熱し；冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)。得られた生成物をEtOAc (5 mL)中へ溶解し、水(2×5 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空乾燥し、化合物T143 (26 mg, 43%収率)を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.39 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.7, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 517 (M+1)

40

【1089】

化合物387：CH₂Cl₂ (150 mL)中の化合物380 (3.25 g, 6.83 mmol)および酸化マンガ(IV)(88%, 7.0 g, 70.85 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて2日間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物387 (2.05 g, 63%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 474 (M+1)。

【1090】

化合物388：窒素下での0 の無水THF (16 mL)中のメチルトリフェニルホスホニウム

50

ブロミド(765 mg, 2.14 mmol)の懸濁液へ、カリウムt-ブトキシド(240 mg, 2.14 mmol)を撈拌しながら少しずつ添加した。添加が完了した後、混合物を室温で2時間撈拌し; 0 °Cへ冷却し; 無水THF (5.0 mL)中の化合物387 (254 mg, 0.536 mmol)の溶液で滴下処理した。添加が完了した後、反応混合物を室温で19時間撈拌し; 水で希釈し; EtOAc (2 × 60 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、化合物388 (201 mg, 79%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 472 (M + 1)。

【1091】

化合物389: THF (15 mL)中の化合物388 (195 mg, 0.413 mmol)の溶液を、aq. 3.0 N HCl (1.38 mL, 4.14 mmol)で処理した。反応混合物を室温で23時間撈拌した後、溶媒を真空内で除去した。残渣を0 °Cへ冷却し; aq. sat. NaHCO₃で慎重に中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物389 (178 mg, 定量的収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 428 (M + 1)。

【1092】

化合物390: ギ酸エチル(10 mL)中の化合物389 (176 mg, 0.411 mmol)の溶液を0 °Cへ冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.38 mL, 2.05 mmol)で滴下処理した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で20時間撈拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物390 (168 mg, 90%収率)をオフホワイト色ガラスとして得た。m/z = 456 (M + 1)。

【1093】

化合物391: 氷酢酸(0.22 mL, 3.85 mmol)およびEtOH (6 mL)中の化合物390 (168 mg, 0.368 mmol)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(38 mg, 0.546 mmol)で処理した。反応混合物を、60 °Cで4時間そして室温で19時間、窒素下にて撈拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をaq. 10% NH₄OHとEtOAcとに慎重に分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物391 (153 mg, 92%収率)を橙色ガラスとして得た。m/z = 453 (M + 1)。

【1094】

化合物392: EtOH (10 mL)中の化合物391 (153 mg, 0.338 mmol)の溶液を、メタン sulfonic acid ナトリウム(345 mg, 3.38 mmol)および氷酢酸(0.20 mL, 3.50 mmol)で処理した。反応混合物を、60 °Cで4時間、窒素下にて撈拌した後、溶媒を真空内で除去した。残渣をaq. 10% NH₄OHとEtOAcとに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中60% EtOAcで溶出)、化合物392をオフホワイト色ガラス(66 mg, 37%収率)として得た。m/z = 533 (M + 1)。

【1095】

化合物393: MeOH (5 mL)中の化合物392 (63 mg, 0.118 mmol)および炭酸カリウム(33 mg, 0.236 mmol)の懸濁液を、室温で23時間、窒素下にて撈拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物393 (50 mg, 79%収率)を淡黄色ガラスとして得た。m/z = 533 (M + 1)。

【1096】

T144: 無水DMF (2 mL)中の化合物393 (50 mg, 0.093 mmol)の溶液を、窒素下にて0 °Cへ冷却し、無水DMF (1 mL)中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(14.6 mg, 0.051 mmol)の溶液で滴下処理した。0 °Cで30分間撈拌した後、無水ピリジン(75 μL, 0.93 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 °Cで4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中80% EtOAcで溶出)、化合物T144 (39 mg, 79

10

20

30

40

50

%収率)を淡黄色ガラスとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H),

8.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 9.7, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.26 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M + 1)

【 1 0 9 7 】

化合物395：エチレングリコール(56 mL)中の化合物394 (2.00 g, 11.22 mmol)の混合物へ、室温で

-トルエンスルホン酸一水和物(2.13 g, 11.20 mmol)を添加した。混合物を室温で35分間攪拌し、次いで、NaHCO₃ (5 g)および水(100 g)の混合物中へ注いだ。周囲温度で20分間攪拌した後、混合物をEtOAc (4 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物395 (2.12 g, 85%収率)を粘着性オイルとして得た。*m/z* = 223.1 (M+1)。

10

【 1 0 9 8 】

化合物396：テトラヒドロフラン(15 mL)中の化合物395 (1.00 g, 4.50 mmol)および水(146 μL, 8.11 mmol)の溶液を、窒素下での-78 °Cの液体アンモニア(50 mL)中のリチウム(109 mg, 15.71 mmol)の攪拌溶液へ滴下した。添加後、冷浴を取り除き；混合物を周囲温度で10分間攪拌し；-78 °Cへ冷却した。臭化アリル(3.9 mL, 45.07 mmol)を添加した。混合物を-78 °Cで1時間攪拌し；冷浴を取り除き；アンモニアを周囲温度で蒸発させた。残渣をEtOAcとaq. 10% NaH₂PO₄とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 35% EtOAcで溶出)、化合物396 (1.06 g, 89%収率)を粘着性オイルとして得た。*m/z* = 265.1 (M+1)。

20

【 1 0 9 9 】

化合物397および398：EtOH (20 mL)中の化合物396 (1.06 g, 4.01 mmol)の溶液を、0 °CのNaBH₄ (76 mg, 2.01 mmol)で処理した。混合物を0 °Cで1時間攪拌した後、追加量のNaBH₄ (20 mg, 0.53 mmol)を添加し、混合物をさらに30分間攪拌した。aq. 3 N HCl (16.4 mL, 49.2 mmol)を添加した。混合物を室温で72時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 40% EtOAcで溶出)、化合物397 (402 mg, 45%収率)および化合物398 (474 mg, 53%収率)を白色固体として得た。

30

【 1 1 0 0 】

化合物399：化合物398 (471 mg, 2.11 mmol)をEtOH (8.5 mL)中に取った。2-フルオロベンズアルデヒド(246 μL, 2.33 mmol)および酸化アルミニウム担持フッ化カリウム(5.5 mmol/g, 579 mg, 3.18 mmol)を、連続的に添加した。混合物を室温で20時間攪拌し；セライト(登録商標)のパッドを通して濾過し；EtOAcで溶出した。濾液を水で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 40% EtOAcで溶出)、化合物399 (560 mg, 80%収率)を粘着性オイルとして得た。*m/z* = 329.1 (M+1)。

40

【 1 1 0 1 】

化合物400：化合物399 (180 mg, 0.55 mmol)をEtOH (5.5 mL)中に取った。2-シクロプロピル-4-カルボキシミドアミドピリジン塩酸塩(163 mg, 0.82 mmol)およびK₂CO₃ (227 mg, 1.64 mmol)を添加した。反応混合物を一晩還流し、濃縮した。残渣をEtOAcと水とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマ

50

トグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80%アセトンで溶出)、生成物(180 mg)を黄色ガラスとして得た。化合物をCH₂Cl₂ (3.7 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 286 mg, 2.89 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物400 (145 mg, 56%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 470.2 (M+1)。

【1102】

化合物401: CH₂Cl₂ (3 mL)中の化合物400 (140 mg, 0.30 mmol)の溶液へ、室温でデス-マーチンペルヨージナン(190 mg, 0.45 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した後、aq. 10% Na₂SO₃およびaq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物401 (125 mg, 89%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 468.2 (M+1)。

10

【1103】

化合物402: 化合物401 (125 mg, 0.27 mmol)をギ酸エチル(0.65 mL, 8.08 mmol)中に溶解し、0 °Cへ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.61 mL, 2.67 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.45 mL, 2.70 mmol)、EtOH (2.7 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(28 mg, 0.40 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で16時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物402 (113 mg, 86%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 493.2 (M+1)。

20

【1104】

化合物403: 化合物402 (111 mg, 0.23 mmol)をMeOH (2.4 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 110 μL, 0.48 mmol)を室温で添加した。反応混合物を55 °Cで1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物403 (107 mg, 96%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 493.2 (M+1)。

30

【1105】

T145: トルエン(1 mL)中の化合物403 (23 mg, 0.047 mmol)の溶液へ、DDQ (12 mg, 0.053 mmol)を添加した。混合物を85 °Cで1時間加熱し; 室温へ冷却し; フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T145 (14 mg, 61%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.60 (dd, J

= 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J = 1.9, 5.3, 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 4.3, 8.7 Hz, 2H), 2.69 (td, J = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H); m/z = 491.2 (M+1)

40

【1106】

化合物404: EtOAc (5 mL)中の化合物403 (85 mg, 0.17 mmol)および10%パラジウム炭素(20 mg)を、室温で1.5時間、水素化した(バルーン圧力)。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~45% EtOAcで溶出)、化合物404 (68 mg, 80%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 495.2 (M+1)。

【1107】

T146: 化合物404 (68 mg, 0.14 mmol)を乾燥DMF (0.3 mL)中に溶解し、溶液を0

50

へ冷却した。DMF (0.4 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(20 mg, 0.070 mmol)を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した後、ピリジン(34 μ L, 0.42 mmol)を添加した。混合物を55 で2時間加熱し、室温へ冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、水で3回洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T146 (41 mg, 60%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 3.2, 4.9, 13.1 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 2.5, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 4.8, 8.1 Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 493.2 (M+1)

【 1 1 0 8 】

化合物406 : MeCN (60 mL)中の化合物405 (6.52 g, 34.64 mmol)の溶液へ、室温でトリエチルアミン(9.64 mL, 69.29 mmol)およびエチルビニルケトン(5.18 mL, 52.03 mmol)を添加した。混合物を75 で22時間加熱し、濃縮した。残渣をMeCN (2 \times 100 mL)中に溶解し、濃縮した。粗生成物を真空下で乾燥させ、次いでDMSO (20 mL)中に溶解した。p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(8.71 g, 34.66 mmol)およびD-フェニアラニン(5.72 g, 34.63 mmol)を、室温で添加した。混合物を45 で74時間加熱し、室温へ冷却した。MTBE (80 mL)、aq. sat. NH₄Cl (40 mL)および水(40 mL)を添加した。混合物を5分間攪拌した。有機相を分離した。水相をMTBE (2 \times 40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(3 \times 40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物406 (6.13 g, 70%収率)を黄色オイルとして得た。 *m/z* = 255.1 (M+1)。

【 1 1 0 9 】

化合物407 : 化合物406 (4.255 g, 16.73 mmol)の溶液へ、0 でNaBH₄ (210 mg, 5.55 mmol)を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した後、追加量のNaBH₄ (30 mg, 0.79 mmol)を添加し、混合物をさらに30分間攪拌した。aq. 10% NaH₂PO₄を添加した。混合物を5分間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物407 (3.330 g, 78%収率, 79% ee)を白色固体として得た。化合物407を50 のMTBE (30 mL)中に溶解し、ヘキサン(30 mL)で処理した。混合物を室温へ冷却し、次いで4 で16時間維持した。沈殿した固体を濾過によって収集し;ヘキサン/MTBE (2/1 v/v)で洗浄し;真空下で乾燥させ、化合物407 (1.758 g, 41%収率, 99% ee)を白色固体として得た。 *m/z* = 257.1 (M+1)。

【 1 1 1 0 】

化合物408 : ピリジン(2 mL)およびTHF (8 mL)中の化合物407 (1.003 mg, 3.92 mmol)、10%パラジウム炭素(200 mg)を、室温で16時間、水素化した(バルーン圧力)。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残存ピリジンをトルエン(2 \times 50 mL)との共沸蒸発によって除去した。粗生成物をEtOH (8 mL)中に溶解した。aq. 3 N HCl (3 mL, 9 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAcと水とに分配した。有機相を分離した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50

10

20

30

40

50

% EtOAcで溶出)、化合物408 (938 mg, 93%収率)を粘着性オイルとして得た。m/z = 241.1 (M-17)。

【1111】

化合物409：トルエン(20 mL)中の化合物408 (935 mg, 3.62 mmol)、エチレングリコール(1.01 mL, 18.11 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(69 mg, 0.36 mmol)の混合物を、ディーン・スターク・トラップで3時間還流した。室温へ冷却した後、混合物をaq. sat. NaHCO₃および水で洗浄した。水性洗浄物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物409 (1.20 g)を粘着性オイルとして得た。m/z = 285.2 (M-17)。

【1112】

化合物410：二塩基性リン酸ナトリウム(21 mg, 0.15 mmol)およびタングステン酸ナトリウム二水和物(12 mg, 0.036 mmol)を、aq. 30% H₂O₂ (0.43 mL, 4.21 mmol)中に溶解し、黄色溶液を得た。溶液を、60 のN,N-ジメチルアセトアミド(7 mL)中の化合物409 (1.20 g, 3.62 mmol)の溶液へ滴下した。混合物を90 で3時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAcを添加した。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色固体として得た。粗生成物をMTBE/ヘキサンから再結晶させ、化合物410 (837 mg, 77%収率、化合物408から)を白色固体として得た。母液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物410の第2の集まり(150 mg, 14%収率、化合物408から)を粘着性オイルとして得た。m/z = 301.1 (M+1)。

【1113】

化合物411：化合物410 (450 mg, 1.50 mmol)をEtOH (6 mL)中にとった。2-フルオロベンズアルデヒド(190 μL, 1.80 mmol)および酸化アルミニウム担持フッ化カリウム(5.5 mmol/g, 409 mg, 2.25 mmol)を、連続的に添加した。混合物を室温で1時間撹拌した後、THF (1.5 mL)を添加した。混合物をさらに60時間撹拌し続け；EtOAcで希釈し；シリカゲルのパッドを通して濾過し；EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物411 (480 mg, 79%収率)を白色固体として得た。m/z = 407.2 (M+1)。

【1114】

化合物412a：化合物411 (150 mg, 0.37 mmol)をEtOH (3.7 mL)中にとった。2-シクロプロピル-4-カルボキシミドピリジン塩酸塩(110 mg, 0.56 mmol)およびK₂CO₃ (153 mg, 1.11 mmol)を添加した。反応混合物を18時間還流し；室温へ冷却し；EtOAcで希釈し；水で洗浄した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。粗製化合物をCH₂Cl₂ (3.7 mL)中にとった。DDQ (84 mg, 0.37 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し；MTBE (30 mL)およびaq. sat. NaHCO₃ (30 mL)で希釈し；15分間撹拌した。有機相を分離し；sat. aq. NaHCO₃で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物412a (40 mg, 20%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 548.3 (M+1)。

【1115】

化合物413a：MeOH (0.7 mL)およびTHF (0.35 mL)中の化合物412a (39 mg, 0.071 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl溶液(0.24 mL, 0.72 mmol)で処理した。室温で一晩撹拌した後、混合物をEtOAcとsat. aq. NaHCO₃とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物413a (35 mg, 97%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 504.3 (M+1)。

【1116】

化合物414a：化合物413a (35 mg, 0.069 mmol)をギ酸エチル(0.17 mL, 2.11 mmol)中に溶解し、0 ℃へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.16 mL, 0.70 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.12 mL, 0.72 mmol)、EtOH (0.7 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(8 mg, 0.12 m

10

20

30

40

50

mol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で14時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物414a (28 mg, 76%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 529.2 (M+1)。

【1117】

化合物415a: 化合物414a (26 mg, 0.049 mmol)をMeOH (0.5 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 24 μL, 0.10 mmol)を室温で添加した。反応混合物を55 で1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)を添加した。混合物をEtOAc (2 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物415a (23 mg, 88%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 529.2 (M+1)。

10

【1118】

T147: 化合物415a (23 mg, 0.044 mmol)を乾燥DMF (0.22 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(6.2 mg, 0.022 mmol)を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した後、ピリジン(11 μL, 0.14 mmol)を添加した。混合物を55 で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。混合物をEtOAc (20 mL)で希釈し、水(3 × 10 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30%アセトンで溶出)、化合物T147 (18 mg, 78%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.07 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 2.5, 12.7 Hz, 1H), 2.14 (tt, J = 4.9, 8.2 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.00 (m, 2H); m/z = 527.2 (M+1)

【1119】

化合物412b: 化合物411 (150 mg, 0.37 mmol)をEtOH (3.7 mL)中に取った。4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(115 mg, 0.55 mmol)およびK₂CO₃ (153 mg, 1.11 mmol)を添加した。反応混合物を18時間還流し; 室温へ冷却し; EtOAcで希釈し; 水で洗浄した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。粗製化合物をCH₂Cl₂ (3.7 mL)中に取った。DDQ (84 mg, 0.37 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し; MTBE (30 mL)およびaq. sat. NaHCO₃ (30 mL)で希釈し; 15分間攪拌した。有機相を分離し; sat. aq. NaHCO₃で洗浄し; Na₂SO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物412b (71 mg, 35%収率)を得た。m/z = 558.2 (M+1)。

30

40

【1120】

化合物413b: MeOH (1.2 mL)およびTHF (0.6 mL)中の化合物412b (69 mg, 0.12 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl溶液(0.41 mL, 1.23 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後、混合物をEtOAcとsat. aq. NaHCO₃とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物413b (56 mg, 88%収率)を得た。m/z = 514.2 (M+1)。

【1121】

化合物414b: 化合物413b (56 mg, 0.11 mmol)をギ酸エチル(0.26 mL, 3.23 mmol)中に溶解し、0 へ冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.25 mL,

50

1.09 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、0 ℃へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.18 mL, 1.08 mmol)、EtOH (1.1 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(12 mg, 0.17 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 ℃(油浴)で14時間加熱し、濃縮した。aq. sat. NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物414b (41 mg, 70%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 539.2 (M+1)。

【1122】

化合物415b: 化合物414b (41 mg, 0.076 mmol)をMeOH (0.8 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 37 μL, 0.16 mmol)を室温で添加した。反応混合物を55 ℃で1時間攪拌し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄ (10 mL)を添加した。混合物をEtOAc (2 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物415b (27 mg, 66%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 539.2 (M+1)。

【1123】

T148: 化合物415b (27 mg, 0.050 mmol)を乾燥DMF (0.25 mL)中に溶解し、溶液を0 ℃へ冷却した。DMF (0.1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(7.2 mg, 0.025 mmol)を添加した。混合物を0 ℃で1時間攪拌した後、ピリジン(12 μL, 0.15 mmol)を添加した。混合物を55 ℃で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。混合物をEtOAc (20 mL)で希釈し、水(3 × 10 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンをトルエンとの共沸蒸発によって除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35%アセトンで溶出)、化合物T148 (23 mg, 85%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z = 537.2 (M+1)

【1124】

化合物416: 化合物188c (430 mg, 0.95 mmol)をギ酸エチル(2.29 mL, 28.5 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 3.27 mL, 14.28 mmol)を添加した。室温で4時間攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物416 (430 mg, 94%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 480.2 (M+1)。

【1125】

化合物417: 化合物416 (430 mg, 0.90 mmol)をCH₂Cl₂ (4.5 mL)中にとった。Mg SO₄ (431.8 mg, 3.59 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(17.1 mg, 0.09 mmol)およびN-メチルアニリン(0.214 mL, 1.97 mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で17時間攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物417 (327 mg, 64%収率)を黄色フォームとして得た。m/z = 569.2 (M+1)。

【1126】

化合物418: アルゴン下でのTHF (1 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(71 mg, 0.63 mmol)の溶液へ、0 ℃のTHF (1 mL)中の化合物416 (120 mg, 0.21 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 ℃で10分間攪拌し、ヨウ化メチル(39 μL, 0.63 mmol)で処理した。0 ℃でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. NH₄Cl (10 mL)を添加することによってクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、

濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物418 (71 mg, 58%収率)を黄白色フォームとして得た。 $m/z = 583.3(M+1)$ 。

【 1 1 2 7 】

化合物419 : EtOH (1.2 mL)中の化合物418 (70 mg, 0.12 mmol)の溶液へ、aq. 1 N HCl (0.24 mL, 0.24 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(12.5 mg, 0.18 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を55 °Cで4時間加熱し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物419 (44 mg, 74%収率)を白色フォームとして得た。 $m/z = 491.2 (M+1)$ 。

10

【 1 1 2 8 】

化合物420 : MeOH (0.89 mL)中の化合物419 (44 mg, 0.090 mmol)の溶液へ、ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%溶液, 30.8 μ L, 0.134 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2時間攪拌し、0 °Cへ冷却し、次いで、aq. 10% NaH₂PO₄を添加することによって中和した。混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物420 (40 mg, 91%収率)を黄白色固体として得、これをさらに精製することなく後の工程において使用した。 $m/z = 491.2 (M+1)$ 。

【 1 1 2 9 】

T149 : 無水DMF (0.5 mL)中の化合物420 (40 mg, 0.082 mmol)の溶液を、窒素下にて0 °Cへ冷却し、無水DMF (0.3 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(11.6 mg, 0.041 mmol)の溶液で滴下処理した。0 °Cで2時間攪拌した後、無水ピリジン(19.8 μ L, 0.25 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を55 °Cで2時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、部分的に純粋な生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~30% EtOAcで溶出)、T149 (13.0 mg, 33%収率)を黄色フォームとして得た。

20

¹H NMR (400 MHz,

30

CDCl₃) δ 9.16 (m, 1H), 8.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 2.9, 12.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); $m/z = 489.2 (M+1)$

【 1 1 3 0 】

化合物421 : ベンゼン(25 mL)中の化合物387 (1.09 g, 2.30 mmol)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(1.16 g, 3.47 mmol)の溶液を、窒素下にて80 °Cで加熱した。2時間後、溶液を冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、化合物421 (1.36 g)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 530 (M+1)$ 。¹H NMRスペクトルは、化合物421が(E:Z)異性体の(95:5)混合物であることを示す。

40

【 1 1 3 1 】

化合物422 : EtOAc (25 mL)中の化合物421 (1.36 g, 2.30 mmol)の溶液を、10%パラジウム炭素(0.5 g)で処理した。混合物を、室温で16時間、水素化した(バルーン圧力)。触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、化合物422 (1.23 g, 定量的収率、化合物420から)を淡黄色泡状固体として得た。 $m/z = 532 (M+1)$ 。

【 1 1 3 2 】

化合物423 : MeOH (25 mL)中の化合物422 (1.23 g, 2.31 mmol)の溶液を、aq. 3

50

N HCl (4.0 mL, 12.0 mmol)で処理した。窒素下にて室温で一晩攪拌した後、混合物を濃縮した。sat. aq. NaHCO₃溶液(50 mL)を添加し、混合物をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物423 (1.00 g, 89%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 488 (M+1)。

【 1 1 3 3 】

化合物424：ギ酸エチル(10 mL, 124.33 mmol)中の化合物423 (1.00 g, 2.06 mmol)の0 (乾燥管下)の攪拌溶液へ、ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%溶液, 2.0 mL, 10.7 mmol)を滴下した。添加後、氷浴を取り除き、混合物を室温で16時間攪拌した。結果として生じた黄色懸濁液をsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物424 (1.10 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 530 (M+1)。

10

【 1 1 3 4 】

化合物425：EtOH (20 mL)中の化合物424 (1.10 g, 2.06 mmol)および酢酸(1.2 mL, 21.0 mmol)の攪拌溶液へ、窒素下での室温の塩酸ヒドロキシルアミン(0.22 g, 3.17 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで2時間、次いで室温で一晩攪拌した。濃縮後、残渣をsat. aq. NaHCO₃溶液(50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物425 (1.06 g, 98%収率)を黄色泡状オイルとして得た。m/z = 527 (M+1)。

【 1 1 3 5 】

化合物426：MeOH (20 mL)中の化合物425 (1.06 g, 2.01 mmol)および炭酸カリウム(1.44 g, 10.42 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とsat. aq. KH₂PO₄溶液(50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物426 (1.04 g, 定量的収率)を暗褐色泡状固体として得た。m/z = 499 (M+1)。

20

【 1 1 3 6 】

T150：脱気DMF (10 mL)中の窒素下での0 (乾燥管下)の化合物426 (1.04 g, 2.01 mmol)の攪拌溶液へ、DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(0.33 g, 1.15 mmol)の溶液を滴下した。0 (乾燥管下)で30分間攪拌した後、ピリジン(1.7 mL, 21.0 mmol)を添加した。氷浴を取り除き；混合物を60 °Cで4時間加熱し；冷却し、濃縮した。残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物T150 (0.61 g, 61%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 0.8, 5.4 Hz,

1H), 8.37 (dd, J = 1.6, 5.4 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 1.2, 8.5, 9.6 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 497 (M+1)

40

【 1 1 3 7 】

T151：EtOH (10 mL)中の化合物T150 (77 mg, 0.16 mmol)およびaq. 1 N HCl (0.23 mL, 0.23 mmol)の溶液を、窒素下にて50 °Cで加熱した。16時間後、溶液を冷却し、濃縮した。残渣をaq. NaHCO₃ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T151 (28 mg, 34%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 0.8, 5.5$ Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 1.0, 8.3, 9.6$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.62 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 6.7, 13.8$ Hz, 1H), 1.79 (qd, $J = 7.0, 12.7$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $m/z = 547$ (M+Na)

【 1 1 3 8 】

T152 : 窒素下での0 の CH_2Cl_2 (5 mL)中の化合物T150 (68 mg, 0.14 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(14 mg, 0.17 mmol)およびHATU (62 mg, 0.16 mmol)の溶液を、 CH_2Cl_2 (1 mL)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(54 mg, 0.42 mmol)の溶液の滴下で処理した。反応物を、一晚、室温へ徐々に加温させ、次いで濃縮した。残渣をaq. KH_2PO_4 (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、 CHCl_3 中2% MeOHで溶出)、化合物T152 (31 mg, 43%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 1.0, 8.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.62 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $m/z = 524$ (M+1)

【 1 1 3 9 】

化合物427 : EtOH (25 mL)中の化合物391 (350 mg, 0.773 mmol)の溶液を、エチルスルフィン酸ナトリウム(897 mg, 7.73 mmol)および氷酢酸(0.45 mL, 7.86 mmol)で処理した。反応混合物を、60 で6時間、窒素下にて攪拌し、溶媒を真空内で除去した。残渣をaq. 10% NH_4OH とEtOAcとに分配した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、EtOAcで溶出)、化合物427 (123 mg, 29%収率)を橙色ガラスとして得た。 $m/z = 547$ (M+1)。

【 1 1 4 0 】

化合物428 : MeOH (10 mL)中の化合物427 (123 mg, 0.225 mmol)および炭酸カリウム(62 mg, 0.450 mmol)の混合物を、室温で26時間、窒素下にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物428 (112 mg, 91%収率)を橙色ガラスとして得、これをさらに精製することなく使用した。

【 1 1 4 1 】

T153 : 窒素下での0 へ冷却された無水DMF (4 mL)中の化合物428 (110 mg, 0.201 mmol)の溶液を、無水DMF (2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(32 mg, 0.111 mmol)の溶液で滴下処理した。0 で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.16 mL, 1.98 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 で4時間加熱した。室温まで冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中20% EtOAcで溶出)、不純な化合物T153 (69 mg)を橙色ガラスとして得た。生成物をEtOAc中に取り、水で5回洗浄し、残存5,5-ジメチルヒダントインを除去した。有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物T153 (44 mg, 40%収率)を橙色ガラスとして得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.1, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 545 (M+1)

【 1 1 4 2 】

化合物429：窒素下での室温のCH₂Cl₂ (15 mL)中の化合物136 (0.61 g, 1.39 mmol)の攪拌溶液へ、10分間にわたって3-クロロ過安息香酸(77%, 0.34 g, 1.52 mmol)を少しずつ添加した。1時間後、溶液をaq. 1 N NaOH溶液(25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物429 (0.61 g, 96%収率)を淡黄色泡状固体として得、これをさらに精製することなく使用した。*m/z* = 457 (M+1)。

10

【 1 1 4 3 】

化合物430：CH₂Cl₂ (20 mL)中の化合物429 (0.61 g, 1.34 mmol)の溶液へ、無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.2 mmol)を滴下した。室温で16時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO₃ (50 mL)およびEtOAc (50 mL)と混合した。混合物を1時間攪拌した。有機層を分離し；ブライン(50 mL)で洗浄し；MgSO₄上で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、EtOAcで溶出)、化合物430 (0.34 g, 56%収率)を黄橙色泡状固体として得た。*m/z* = 457 (M+1, 100%)

20

【 1 1 4 4 】

化合物431：窒素下での0 のCH₂Cl₂ (10 mL)中の化合物430 (0.34 g, 0.74 mmol)、トリエチルアミン(0.13 mL, 0.93 mmol)および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの攪拌溶液へ、CH₂Cl₂ (2 mL)中の塩化メタンスルホニル(0.10 g, 0.87 mmol)の溶液を滴下した。0 で15分間攪拌した後、混合物をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物431 (0.32 g, 81%収率)を淡黄緑色泡状固体として得、これを次の反応において直ちに使用した。*m/z* = 535 (M+1)。

30

【 1 1 4 5 】

化合物432：DMF (6 mL)中の化合物431 (0.32 g, 0.60 mmol)およびエチルスルフィン酸ナトリウム(77 mg, 0.66 mmol)の溶液を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物をaq. sat. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物432 (0.28 g, 88%収率)を黄褐色泡状固体として得た。*m/z* = 533 (M+1)。

【 1 1 4 6 】

化合物433：MeOH (5 mL)中の化合物432 (0.28 g, 0.53 mmol)および炭酸カリウム(0.37 g, 2.68 mmol)の混合物を、室温で窒素下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (25 mL)とaq. sat. KH₂PO₄溶液(25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中70% EtOAcで溶出)、化合物433 (0.21 g, 75%収率)を淡黄色泡状固体として得た。*m/z* = 533 (M+1)。

40

【 1 1 4 7 】

T154：窒素下での0 の脱気DMF (5 mL)中の化合物433 (0.21 g, 0.39 mmol)の攪拌溶液へ、DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(63 mg, 0.22 mmol)の溶液を滴下した。0 で30分間攪拌した後、ピリジン(0.33 mL, 4.08 mmol)を添加した。氷浴を取り除いた。混合物を60 で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣をaq. sat. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー

50

ーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中75% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、CHCl₃中2% MeOHで溶出)、化合物T154 (44 mg, 21%収率)をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H),

8.78 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.80 (qd, J = 7.1, 12.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M+1)

10

【 1 1 4 8 】

化合物434：化合物434を、報告された手順を使用して合成した(Bradshaw, et al., 2009)。化合物をキラルHPLCによって調べ、光学純度は94% eeである。*m/z* = 205 (M+1)。

【 1 1 4 9 】

化合物435：EtOH (5 mL)中の水素化ホウ素ナトリウム(16 mg, 0.42 mmol)の溶液を、EtOH (10 mL)中の化合物434 (350 mg, 1.71 mmol)の0 溶液へ添加した。反応物を0 で1時間攪拌し、酢酸(210 mg, 3.50 mmol)でクエンチした。反応混合物を室温へ加温し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 30% EtOAcで溶出)、化合物435 (250 mg, 71%収率)をオイルとして得た。*m/z* = 207 (M+1)。

20

【 1 1 5 0 】

化合物436：液体アンモニア(50 mL)を-78 で二つ口フラスコ中において凝縮させた。リチウムワイヤー(250 mg, 36.02 mmol)を少量ずつ添加した。リチウムワイヤーを溶解させた後、THF (10 mL)中の化合物435 (3.7 g, 17.94 mmol)およびt-BuOH (1.33 g, 17.94 mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を-78 で1時間攪拌した後、塩化アンモニウム(25 g)を添加し、アンモニアを蒸発させた。残渣を水で希釈し、混合物をEtOAc (2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 30% EtOAcで溶出)、化合物436 (2.05 g, 55%収率)をオイルとして得た。*m/z* = 209 (M+1)。

30

【 1 1 5 1 】

化合物437：EtOAc (35 mL)中の化合物436 (2.8 g, 13.4 mmol)および10%パラジウム炭素(100 mg)の混合物を、室温で2時間、大気圧で水素化した。触媒を、セライト(登録商標)パッドを通して濾過することによって除去した。濾液を濃縮し、化合物437 (2.81 g, 定量的収率)をオイルとして得た。*m/z* = 211 (M+1)。

【 1 1 5 2 】

化合物438：ベンゼン(100 mL)中の化合物437 (2.81 g, 13.38 mmol)、エチレングリコール(8.2 g, 132.1 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(300 mg, 1.57 mmol)の溶液を、ディーン・スターク・トラップで16時間還流した。反応混合物を冷却し、水で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 30% EtOAcで溶出)、化合物438 (3.4 g, 定量的収率)をオイルとして得た。*m/z* = 255 (M+1)。

40

【 1 1 5 3 】

化合物439：CH₂Cl₂ (150 mL)中の化合物438 (3.4 g, 13.4 mmol)およびMgSO₄ (1 g, 8.31 mmol)の攪拌混合物へ、室温で二クロム酸ピリジニウム(10.5 g, 27.9 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し；シリカゲルパッドを通して濾過し；CH₂Cl₂で溶出した。濾液を濃縮し、化合物439 (3.4 g, 定量的収率)をオイルとして得た。*m/z* = 253 (M+1)。

【 1 1 5 4 】

50

化合物440：化合物439 (3.1 g, 12.28 mmol)をEtOH (50 mL)中にとった。2-フルオロベンズアルデヒド(1.7 g, 13.7 mmol)および酸化アルミニウム担持フッ化カリウム(40 wt.%, 3.8 g, 26.16 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物440 (3.6 g, 82 %収率)をオイルとして得た。m/z = 359 (M+1)。

【1155】

化合物441a：化合物440 (500 mg, 1.39 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。2-(フルオロメチル)-4-カルボキシミドアミドピリジン塩酸塩(320 mg, 1.68 mmol)および炭酸カリウム(425 mg, 3.1 mmol)を添加した。反応混合物を4日間加熱還流し；濃縮し；水(50 mL)と混合し；aq. KH₂PO₄ (aq)で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (25 mL)中にとった。二酸化マンガン(88%, 1 g, 10 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~35% EtOAcで溶出)、化合物441a (275 mg, 40%収率)をフォームとして得た。m/z = 492 (M+1)。

10

【1156】

化合物442a：化合物441a (275 mg, 0.56 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物442a (250 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 448 (M+1)。

20

【1157】

化合物443a：化合物442a (0.25 g, 0.56 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1.1 g, 6.1 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. 12 N HCl(0.6 mL, 7.2 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.73 mmol)を添加した。混合物を50 °Cで一晩加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、混合物をaq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0~35% EtOAcで溶出)、化合物443a (250 mg, 94%収率)をフォームとして得た。m/z = 473 (M+1)。

30

【1158】

化合物444a：化合物443a (250 mg, 0.53 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(365 mg, 2.65 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物444a (170 mg, 68 %収率)をフォームとして得た。m/z = 473 (M+1)。

【1159】

T155：化合物444a (170 mg, 0.36 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.21 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間攪拌し；室温へ冷却し；次いでEtOAcとaq. NaHCO₃とに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T155 (60 mg, 35%収率)をフォームとして得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 0.9, 5.2$ Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.31 (td, $J = 1.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.52 (dddd, $J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.0, 8.3, 9.6$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 46.9$ Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (tt, $J = 4.3, 13.2$ Hz, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $m/z = 471$ (M+1)

【 1 1 6 0 】

化合物441b: 化合物440 (400 mg, 1.11 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(300 mg, 1.44 mmol)および炭酸カリウム(400 mg, 2.90 mmol)を添加した。反応混合物を2日間加熱還流し、濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合した。混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (25 mL)中にとった。二酸化マンガンを(88%, 1 g, 10 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物441b (350 mg, 62%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 510$ (M+1)。

10

【 1 1 6 1 】

化合物442b: 化合物441b (350 mg, 0.68 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物442b (310 g, 97%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 466$ (M+1)。

20

【 1 1 6 2 】

化合物443b: 化合物442b (0.31 g, 0.67 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1.28 g, 7.11 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. 12 N HCl (0.7 mL, 8.4 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(150 mg, 2.16 mmol)を添加した。混合物を50 で一晩加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物443b (290 mg, 88%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 491$ (M+1)。

30

【 1 1 6 3 】

化合物444b: 化合物443b (290 mg, 0.59 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(410 mg, 2.95 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物444b (180 mg, 62%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 491$ (M+1)。

【 1 1 6 4 】

T156: 化合物444b (180 mg, 0.36 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.21 mmol)を添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌した。ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。反応混合物を60 で4時間攪拌し; 室温へ冷却し; aq. NaHCO_3 と混合し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T156 (90 mg, 50%収率)をフォームとして得た。

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (ddd, J = 0.7, 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.62 (tdd, J = 4.2, 8.7, 13.0 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1)

【 1 1 6 5 】

化合物445：化合物342 (1.1298 g, 1.99 mmol)をTHF (9.94 mL)中に溶解し、0 へ冷却した。THF (9.94 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(0.669 g, 5.96 mmol)を添加した。反応物を0 で10分間攪拌した。臭化アリル(0.52 mL, 6.01 mmol)を次いで添加し、反応物をアルゴン下にて0 で2時間攪拌した。反応混合物をaq. sat. NH₄Clで中和し、EtOAcで2回抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~90% EtOAcで溶出)、化合物445 (0.7978 g, 66%収率)を暗橙色粘着性オイルとして得た。*m/z* = 609.2 (M+1)。

【 1 1 6 6 】

化合物446：化合物445 (0.7978 g, 1.31 mmol)をEtOH (13.6 mL)中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(0.136 g, 1.96 mmol)およびaq. 1 N HCl (2.7 mL, 2.7 mmol)を添加した。反応混合物を55 で3.5時間攪拌し；冷却し；aq. sat. K₂CO₃で中和し；EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物446 (0.5582 g, 82%収率)を、赤みがあった褐色フォームとして得た。*m/z* = 517.2 (M+1)。

【 1 1 6 7 】

化合物447：化合物446 (0.5582 g, 1.08 mmol)を乾燥CH₂Cl₂ (5.25 mL)中に溶解し、アルゴンで7分間パーズした。トリイソブチルアルミニウム(ヘキサン中1M, 5.52 mL, 5.52 mmol)を添加した。混合物を室温で45分間攪拌した後、ジヨードメタン(0.33 mL, 4.11 mmol)を滴下し、反応容器をアルミ箔で覆った。反応物を6時間攪拌した後、aq. 8% NaOH (15 mL)を0 で添加し、混合物をさらに45分間攪拌した。粗製混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物446および447の混合物を含有した粗生成物を得た。粗生成物および4-メチルモルホリン N-オキシド(0.34 g, 2.90 mmol)を、アセトン(2.9 mL)およびH₂O (0.97 mL)中に溶解した。溶液を0 へ冷却し、四酸化オスミウム(t-ブタノール中2.5 wt.%, 97 μL, 0.008 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で窒素下にて16時間攪拌し、次いで、aq. sat. Na₂SO₃の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、固体をアセトンで洗浄した。濾液をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~75%アセトンで溶出)、化合物447 (36.4 mg, 6%収率)を黄色粘着性オイルとして得た。*m/z* = 531 (M+1)。

【 1 1 6 8 】

化合物448：化合物447 (36.4 mg, 0.069 mmol)をMeOH (0.695 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 0.524 mL, 2.29 mmol)を窒素下にて添加した。55 で2.5時間攪拌した後、反応混合物をaq. sat. KH₂PO₄で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をH₂Oおよびブラインで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物448 (34.4 mg, 95%収率)を黄色固体として得た。

【 1 1 6 9 】

T157：化合物448 (34.4 mg, 0.065 mmol)を乾燥DMF (0.72 mL)中に溶解し、溶液を窒素下にて0 へ冷却した。DMF (0.28 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(10 mg, 0.035 mmol)を添加し、混合物を0 で2時間攪拌した。ピリジン(16 μ

10

20

30

40

50

L, 0.20 mmol)を添加した。反応混合物を55 °Cで2.5時間加熱し、次いで室温へ冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、aq. sat. NaHCO₃、aq. sat. Na₂SO₃、およびブラインで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物T157 (24.6 mg, 72%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.49 (m, 2H); *m/z* = 529.2 (M+1)

10

【 1 1 7 0 】

化合物449a: 化合物399 (180 mg, 0.55 mmol)をEtOH (5.5 mL)中にとった。4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(171 mg, 0.82 mmol)およびK₂CO₃ (227 mg, 1.64 mmol)を添加した。反応混合物を40時間還流し、濃縮した。残渣をEtOAc (20 mL)と水(20 mL)とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (5.5 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 434 mg, 4.39 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物449a (143 mg, 54%収率)を桃色泡状固体として得た。*m/z* = 480.2 (M+1)。

20

【 1 1 7 1 】

化合物450a: CH₂Cl₂ (3 mL)中の化合物449a (141 mg, 0.29 mmol)の溶液へ、室温でデス-マーチンペルヨージナン(187 mg, 0.44 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した後、aq. 10% Na₂SO₃ (15 mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、MTBE (30 mL)で抽出した。有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃ (2 × 15 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物450a (126 mg, 89%収率)を白色泡状固体として得た。*m/z* = 478.2 (M+1)。

【 1 1 7 2 】

化合物451a: EtOAc (5 mL)中の化合物450a (124 mg, 0.26 mmol)および10%パラジウム炭素(40 mg)を、室温で2.5時間、水素化した(バルーン圧力)。混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物451a (114 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。*m/z* = 480.2 (M+1)。

30

【 1 1 7 3 】

化合物452a: ギ酸エチル(0.31 mL, 3.85 mmol)中の化合物451a (62 mg, 0.13 mmol)の混合物へ、0 °Cでナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 0.30 mL, 1.31 mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、再び0 °Cへ冷却した。aq. 6 N HCl (0.22 mL, 1.32 mmol)、EtOH (1.3 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(14 mg, 0.20 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 °C(油浴)で2時間そして室温で60時間攪拌した。濃縮後、残渣をEtOAcで希釈し、aq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物452a (54 mg, 83%収率)を白色泡状固体として得た。*m/z* = 505.2 (M+1)。

40

【 1 1 7 4 】

化合物453a: MeOH (1 mL)中の化合物452a (52 mg, 0.10 mmol)の混合物へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 47 μL, 0.21 mmol)を添加した。混合物を55 °Cで1時間加熱し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄ (15 mL)を添加し、混合物をEtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮

50

した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 60% EtOAcで溶出)、化合物453a (48 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 505.2 (M+1)。

【 1 1 7 5 】

T158 : DMF (0.5 mL)中の化合物453a (48 mg, 0.095 mmol)の溶液へ、DMF (0.2 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(14 mg, 0.049 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した後、ピリジン(23 μ L, 0.29 mmol)を添加した。混合物を55 で1.5時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAc (25 mL)を添加し、混合物を水(3 \times 15 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 60% EtOAcで溶出)、化合物T158 (33 mg, 69%収率)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d,

$J = 4.4$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (ddd, $J = 8.6, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J = 13.1, 4.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.51 (td, $J = 12.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); m/z = 503.2 (M+1)

【 1 1 7 6 】

化合物449b : 化合物399 (180 mg, 0.55 mmol)をEtOH (5.5 mL)中に取った。5-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(171 mg, 0.82 mmol)およびK₂CO₃ (227 mg, 1.64 mmol)を添加した。反応混合物を40時間還流し、濃縮した。残渣をEtOAc (20 mL)と水(20 mL)とに分配した。有機抽出物を分離し、水相をEtOAc (2 \times 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (5.5 mL)中に取った。酸化マンガン(IV)(88%, 434 mg, 4.39 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 100% EtOAcで溶出)、化合物449b (96 mg, 37%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 480.2 (M+1)。

【 1 1 7 7 】

化合物450b : CH₂Cl₂ (2 mL)中の化合物449b (94 mg, 0.20 mmol)の溶液へ、室温でデス-マーチンペルヨージナン(125 mg, 0.29 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した後、aq. 10% Na₂SO₃ (15 mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、MTBE (30 mL)で抽出した。有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃ (2 \times 15 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 60% EtOAcで溶出)、化合物450b (78 mg, 83%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 478.2 (M+1)。

【 1 1 7 8 】

化合物451b : EtOAc (5 mL)中の化合物450b (76 mg, 0.16 mmol)および10%パラジウム炭素(25 mg)を、室温で2.5時間、水素化した(バルーン圧力)。混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 70% EtOAcで溶出)、化合物451b (60 mg, 79%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 480.2 (M+1)。

【 1 1 7 9 】

化合物452b : ギ酸エチル(0.29 mL, 3.60 mmol)中の化合物451b (58 mg, 0.12 mmol)の混合物へ、0 でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 0.28 mL, 1.22 mmol)を添加した。混合物を室温で5分間攪拌した後、追加量のギ酸エチル(0.29 mL, 3.60 mmol)を添加した。混合物を室温でさらに1.5時間攪拌し、再び0 へ冷却した。aq. 6 N HCl (0.20 mL, 1.20 mmol)、EtOH (1.2 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(13 mg, 0.

19 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 (油浴)で2時間そして室温で60時間撹拌した。濃縮後、残渣をEtOAcで希釈し、aq. sat. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物452b (57 mg, 93%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 505.2 (M+1)。

【1180】

化合物453b : MeOH (1 mL)中の化合物452b (55 mg, 0.11 mmol)の混合物へ、室温でナトリウムメトキシド(MeOH中25 wt.%, 50 μL, 0.22 mmol)を添加した。混合物を55 で1時間加熱し、室温へ冷却した。aq. 10% NaH₂PO₄ (15 mL)を添加し、混合物をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物453b (52 mg, 95%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 505.2 (M+1)。

10

【1181】

T159 : DMF (0.5 mL)中の化合物453b (52 mg, 0.103 mmol)の溶液へ、DMF (0.2 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(15 mg, 0.052 mmol)の溶液を添加した。混合物を0 で1時間撹拌した後、ピリジン(25 μL, 0.31 mmol)を添加した。混合物を55 で1.5時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAc (25 mL)を添加し、混合物を水(3 x 15 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物T159 (31 mg, 60%収率)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (ddt, J =

8.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 3.2, 4.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (tt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.62 (ddd, J = 13.2, 4.9, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (td, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H); m/z = 503.2 (M+1)

【1182】

化合物454aおよび455a : 化合物94および化合物95の混合物(300 mg, 0.69 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(290 mg, 2.10 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (55 mg, 0.075 mmol)および3-イソプロピルフェニルボロン酸(225 mg, 1.37 mmol)を添加した。反応混合物を窒素で10分間バブリングし; 90 で16時間撹拌し; 室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物454aおよび455aの混合物(270 mg, 79%収率)をフォームとして得た。m/z = 520 (454a, M+1)および476 (455a, M+1)。

30

【1183】

化合物455a : 化合物454aおよび455aの混合物(270 mg, 0.52 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物455a (250 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 476 (M+1)。

40

【1184】

化合物456a : 化合物455a (0.25 g, 0.53 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1.1 g, 6.11 mmol)を添加した。室温で2時間撹拌した後、反応混合物をaq. 12 N HCl(0.6 mL, 7.2 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.72 mmol)を次いで添加した。混合物を55 で一晩加熱した。濃縮後、残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ

50

イーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物456a (270 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 501 (M+1)。

【1185】

化合物457a: 化合物456a (270 mg, 0.54 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(400 mg, 2.89 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物457a (190 mg, 70%収率)をフォームとして得た。m/z = 501 (M+1)。

【1186】

T160: 化合物457a (190 mg, 0.38 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.21 mmol)を添加した。反応物を0℃で2時間攪拌し、ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、T160 (105 mg, 55%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H),

8.78 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.37 (dtd, *J* = 6.3, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.64 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.2, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); m/z = 499 (M+1)

【1187】

化合物454bおよび455b: 化合物94および化合物95の混合物(350 mg, 0.80 mmol)を1,4-ジオキサソ(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(345 mg, 2.50 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (75 mg, 0.10 mmol)および4-イソプロピルフェニルボロン酸(270 mg, 1.65 mmol)を添加した。反応混合物を窒素で10分間バブリングし; 90℃で16時間攪拌し; 室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物454bおよび455bの混合物(360 mg, 86%収率)をフォームとして得た。m/z = 520 (454b, M+1)および476 (455b, M+1)。

【1188】

化合物455b: 化合物454bおよび455bの混合物(360 mg, 0.69 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物455b (330 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 476 (M+1)。

【1189】

化合物456b: 化合物455b (0.33 g, 0.69 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1.3 g, 7.21 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をaq. 12 N HCl(0.7 mL, 8.40 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.73 mmol)を次いで添加した。混合物を55℃で一晩加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物456b (350 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 501 (M+1)。

【1190】

10

20

30

40

50

化合物457b：化合物456b (350 mg, 0.70 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(485 mg, 3.51 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、aq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し； MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物457b (195 mg, 56%収率)をフォームとして得た。m/z = 501 (M+1)。

【1191】

T161：化合物457b (105 mg, 0.21 mmol)を乾燥DMF (3 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(35 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応物を0℃で2時間攪拌し、ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌し、室温へ冷却し、aq. NaHCO_3 とEtOAcとに分配した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T161 (50 mg, 48%収率)をフォームとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H),

8.95 (s, 1H), 8.74 (ddd, J = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.64 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H); m/z = 499 (M+1)

【1192】

化合物454cおよび455c：化合物94および化合物95の混合物(300 mg, 0.69 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(290 mg, 2.10 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (55 mg, 0.075 mmol)および3-ピフェニルボロン酸(275 mg, 1.39 mmol)を添加した。反応混合物を窒素で10分間バブリングし；90℃で16時間攪拌し；室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物454cおよび455cの混合物(280 mg, 73%収率)をフォームとして得た。m/z = 554 (454c, M+1)および510 (455c, M+1)。

【1193】

化合物455c：化合物454cおよび455cの混合物(280 mg, 0.51 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し； MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物455c (265 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 510 (M+1)。

【1194】

化合物456c：化合物455c (250 mg, 0.49 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. 12 N HCl(0.55 mL, 6.60 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(110 mg, 1.58 mmol)を次いで添加した。混合物を55℃で一晩加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物456c (250 mg, 95%収率)をフォームとして得た。m/z = 535 (M+1)。

【1195】

化合物457c：化合物456c (250 mg, 0.47 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(325 mg, 2.35 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を、aq. sat. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し； MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製

し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物457c (195 mg, 78%収率)をフォームとして得た。m/z = 535 (M+1)。

【1196】

T162: 化合物457c (195 mg, 0.36 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.21 mmol)を添加した。反応物を0℃で2時間攪拌し、ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T162 (100 mg, 51%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H),

8.96 (s, 1H), 8.77 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.33 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); m/z = 533 (M+1)

10

【1197】

化合物454dおよび455d: 化合物94および化合物95の混合物(350 mg, 0.80 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)中に取った。炭酸カリウム(345 mg, 2.50 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (75 mg, 0.10 mmol)および4-ピフェニルボロン酸(325 mg, 1.64 mmol)を添加した。反応混合物を窒素で10分間バブリングし; 90℃で16時間攪拌し; 室温へ冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物454dおよび455dの混合物(290 mg, 65%収率)をフォームとして得た。m/z = 554 (454d, M+1)および510 (455d, M+1)。

20

【1198】

化合物455d: 化合物454dおよび455dの混合物(290 mg, 0.52 mmol)をTHF (6 mL)中に取り、aq. 3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をaq. sat. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物455d (275 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 510 (M+1)。

30

【1199】

化合物456d: 化合物455d (275 mg, 0.54 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.3 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド(メタノール中30 wt.%, 1.1 g, 6.11 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をaq. 12 N HCl(0.6 mL, 7.2 mmol)で中和した。EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.73 mmol)を次いで添加した。混合物を55℃で一晩加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物456d (260 mg, 90%収率)をフォームとして得た。m/z = 535 (M+1)。

40

【1200】

化合物457d: 化合物456d (260 mg, 0.49 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。炭酸カリウム(350 mg, 2.53 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を、aq. sat. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物457d (200 mg, 77%収率)をフォームとして得た。m/z = 535 (M+1)。

【1201】

T163: 化合物457d (200 mg, 0.37 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0

50

へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(60 mg, 0.21 mmol)を添加した。反応物を0 で2時間攪拌し、ピリジン(3 mL, 37.18 mmol)を添加した。反応混合物を60 で4時間攪拌し、室温へ冷却し、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T163 (125 mg, 63%収率)をフォームとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H),

8.96 (s, 1H), 8.76 (ddd, *J* = 8.5, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.34 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 533 (M+1)

10

【 1 2 0 2 】

化合物460：化合物460を、報告された手順を使用して化合物458から合成した(Bradshaw, et al., 2009)。マグネチックスターバーを備えた50 mL丸底フラスコに、化合物458 (7.50 g, 29.96 mmol)、触媒459 (802 mg, 1.50 mmol)および安息香酸(36 mg, 0.29 mmol)を入れた。フラスコを密封し、反応混合物を室温で5日間攪拌した。暗褐色混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル60、ヘキサン中30% EtOAcで溶出)、得られた生成物をヘキサンから再結晶させ、化合物460 (3.97 g, 57%収率, 99% ee)を灰白色固体として得た。 *m/z* = 233 (M + 1)。

20

【 1 2 0 3 】

化合物461：激しく攪拌しながら、窒素下での0 のEtOH (80 mL)中の化合物460 (3.87 g, 16.65 mmol)の溶液へ、およそ30分間にわたって、水素化ホウ素ナトリウム(189 mg, 5.00 mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、氷酢酸(1.94 mL, 33.92 mmol)の滴下によってクエンチした。氷浴を取り除き；反応混合物を室温で2時間攪拌し；溶媒を真空内で除去した。残渣をEtOAcと水とに分配した。有機相をaq. sat. NaHCO₃およびブラインで慎重に洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物461 (4.00 g, 定量的収率)をオイルとして得た。 *m/z* = 235 (M+1)。

30

【 1 2 0 4 】

化合物462：液体アンモニア(20 mL)を-78 で100 mL丸底フラスコ中へ凝縮させた。リチウムワイヤー(300 mg, 43.22 mmol)を攪拌しながら少しずつ添加し、全ての金属が30分以内に溶解した。THF (10 mL)およびt-ブタノール(1.23 g, 16.59 mmol)中の化合物461 (3.90 g, 16.64 mmol)の溶液を滴下した。添加が完了してから5分後に、反応混合物は緑色に変化し、より多くのリチウムワイヤー(143 mg, 20.60 mmol)を添加し、青色を維持した。反応混合物を-78 で30分間攪拌し、塩化アンモニウム(658 mg, 12.30 mmol)を少しずつ添加することによってクエンチした。アンモニアを蒸発させ、残渣をEtOAcと水とに分配した。有機抽出物を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中30%~50% EtOAcで溶出)、化合物462 (2.27 g, 58%収率)を透明オイルとして得た。 *m/z* = 237 (M+1)。

40

【 1 2 0 5 】

化合物463：EtOAc (10 mL)中の化合物462 (333 mg, 1.41 mmol)および10%パラジウム炭素(25 mg)の混合物を、水素下(1 atm)にて室温で3時間、水素化した。触媒を、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過することによって除去した。濾液を濃縮し、化合物463 (308 mg, 92%収率)を透明粘性性オイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。 *m/z* = 239 (M+1)。

【 1 2 0 6 】

化合物464：ベンゼン(15 mL)中の化合物463 (308 mg, 1.29 mmol)、エチレングリ

50

コール(0.72 mL, 12.90 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(25 mg, 0.13 mmol)の溶液を、ディーン・スターク・トラップで2時間還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. sat. NaHCO₃、aq. sat. KH₂PO₄およびブラインで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物464 (364 mg, 定量的収率)を黄色オイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。m/z = 283 (M+1)。

【1207】

化合物465：窒素下でのジクロロメタン(15 mL)中の化合物464 (367 mg, 1.29 mmol)の溶液を、硫酸マグネシウム(155 mg, 1.29 mmol)およびニクロム酸ピリジニウム(727 mg, 1.93 mmol)で処理した。反応混合物を室温で17時間攪拌し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に取り、室温で1時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮し、化合物465 (327 mg, 90%収率)を黄色粘着性オイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。m/z = 281 (M+1)。

10

【1208】

化合物466：イソプロパノール(10 mL)中の化合物465 (165 mg, 0.588 mmol)の溶液を、2-フルオロベンズアルデヒド(0.19 mL, 1.80 mmol)およびアルミナ担持フッ化カリウム(40 wt%, 171 mg, 1.18 mmol)で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌し；硫酸マグネシウムのプラグを通して濾過し；CH₂Cl₂で溶出した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~3% EtOAcで溶出)、化合物466 (137 mg, 60%収率)を透明オイルとして得た。m/z = 387 (M+1)。

20

【1209】

化合物467：EtOH (10 mL)中の化合物466 (134 mg, 0.346 mmol)、4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(108 mg, 0.520 mmol)および炭酸カリウム(143 mg, 1.03 mmol)の溶液を、5日間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH₂PO₄とに分配した。有機相をブラインで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。粗製ジヒドロピリミジン(CH₂Cl₂ (10 mL)中)に取り、酸化マンガン(IV)(88%, 266 mg, 2.69 mmol)で処理した。反応混合物を、室温で16時間、窒素下にて攪拌し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物467 (131 mg, 70%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 538 (M + 1)。

30

【1210】

化合物468：THF (10 mL)中の化合物467 (130 mg, 0.241 mmol)の溶液を、aq. 3 N HCl (0.80 mL, 2.40 mmol)で処理した。反応混合物を室温で24時間攪拌し；50 °Cで2時間加熱し；濃縮した。残渣を0 °Cへ冷却し、中和されるまでaq. sat. NaHCO₃で慎重に処理した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物468 (104 mg, 87%収率)を透明ガラスとして得、これをさらに精製することなく使用した。m/z = 494 (M+1)。

【1211】

化合物469：ギ酸エチル(5.0 mL, 62.16 mmol)中の化合物468 (104 mg, 0.210 mmol)の混合物を、0 °Cのナトリウムメトキシド(MeOH中5.4 M溶液, 0.39 mL, 2.10 mmol)で滴下処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し；0 °Cへ冷却し；aq. 6 N HCl (0.39 mL, 2.34 mmol)で処理した。EtOH (15 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(22 mg, 0.317 mmol)を、連続的に添加した。反応混合物を55 °Cで5時間加熱し、濃縮した。残渣をEtOAcとaq. sat. NaHCO₃とに分配した。有機抽出物を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物469 (104 mg, 95%収率)を橙色ガラスとして得、これをさらに精製することなく使用した。m/z = 519 (M+1)。

40

【1212】

化合物470：MeOH (10 mL)中の化合物469 (100 mg, 0.193 mmol)および炭酸カリウム(53 mg, 0.383 mmol)の混合物を、室温で24時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真

50

空内で除去し、残渣をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物470 (51 mg, 51%収率)をオフホワイト色粉末として得た。m/z = 519 (M+1)。

【 1 2 1 3 】

T164 : 無水DMF (3.0 mL)中の化合物470 (50 mg, 0.096 mmol)の溶液を、窒素下での0 の無水DMF (1.0 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(15 mg, 0.052 mmol)の溶液で滴下処理した。混合物を0 で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.077 mL, 0.95 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 で4時間加熱した。冷め次第、反応混合物をEtOAcとaq. sat. KH_2PO_4 とに分配した。有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し; Na_2SO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T164 (30 mg, 60%収率)を黄色ガラスとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, J =

10

4.5 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 8.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.78 (m, 5H), 1.97 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H); m/z = 517 (M+1)

20

【 1 2 1 4 】

化合物471 : EtOH (25 mL)中の化合物466 (401 mg, 1.04 mmol、(2-フルオロメチル)-イソニコチンアミジン塩酸塩(293 mg, 1.54 mmol)、および炭酸カリウム(427 mg, 3.09 mmol)の溶液を、4日間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcとsat. aq. KH_2PO_4 とに分配した。有機相をsat. aq. NaClで洗浄し; Na_2SO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。粗製ジヒドロピリミジンを CH_2Cl_2 (20 mL)中に取り、酸化マンガン(IV)(88%純粋, 793 mg, 8.03 mmol)で処理した。反応混合物を、室温で24時間、窒素下にて攪拌した。試薬をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物471 (99 mg, 18%収率)を透明ガラスとして得た。m/z = 520 (M + 1)。

30

【 1 2 1 5 】

化合物472 : THF (20 mL)中の化合物471 (168 mg, 0.323 mmol)の溶液を、3.0 N aq. HCl (1.08 mL, 3.24 mmol)で処理した。反応混合物を室温で21時間攪拌し、続いて、50 で3時間加熱し; 次いで濃縮した。残渣を0 へ冷却し、中和されるまでsat. aq. NaHCO_3 で慎重に処理した。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水、およびsat. aq. NaClで洗浄し; Na_2SO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物472 (162 mg, 定量的収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 476 (M + 1)。

【 1 2 1 6 】

化合物473 : 0 のギ酸エチル(7.0 mL, 87.03 mmol)中の化合物472 (160 mg, 0.336 mmol)の混合物を、ナトリウムメトキシド溶液(メタノール中5.4 M, 0.62 mL, 3.35 mmol)で滴下処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 へ冷却した。混合物を6.0 N aq. HCl (0.63 mL, 3.78 mmol)で処理し、pH約2へ調節した。EtOH (20 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(35 mg, 0.504 mmol)を、連続的に添加した。反応混合物を55 で4時間加熱し、濃縮した。残渣をEtOAcとsat. aq. NaHCO_3 とに分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ; 濾過し; 濃縮し、化合物473 (154 mg, 92%収率)を橙色ガラスとして得た。m/z = 501 (M + 1)。

40

【 1 2 1 7 】

化合物474 : MeOH (10 mL)中の化合物473 (154 mg, 0.307 mmol)および炭酸カリウム(85 mg, 0.614 mmol)の混合物を、室温で24時間、窒素下にて攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcとsat. aq. KH_2PO_4 とに分配した。有機相をsat. aq. NaCl

50

で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物474 (58 mg, 38%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 501 (M + 1)。

【 1 2 1 8 】

T165：無水DMF (3.0 mL)中の化合物474 (58 mg, 0.115 mmol)の溶液を、窒素下にて0 ℃へ冷却した。溶液を、無水DMF (1.0 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(18 mg, 0.063 mmol)の溶液で滴下処理した。0 ℃で30分間攪拌した後、無水ピリジン(0.093 mL, 1.15 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、反応混合物を60 ℃で4時間加熱した。冷め次第、反応混合物をEtOAcとsat. aq. KH₂PO₄とに分配した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をsat. aq. NaClで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物T165 (24 mg, 42%収率)を黄色ガラスとして得た。

m/z = 499 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, J =

5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.3, 5.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.61 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 2.74 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

【 1 2 1 9 】

化合物475：窒素下での0 ℃の無水THF (3 mL)中の化合物342 (300 mg, 0.527 mmol)の溶液へ、無水THF (5 mL)中のカリウム-t-ブトキシド(177 mg, 1.58 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 ℃で15分間攪拌し、3-クロロ-2-メチルプロペン(0.52 mL, 5.31 mmol)を滴下した。反応混合物を0 ℃でさらに2時間攪拌し、次いで、2時間にわたって室温へ加温させた。反応物をsat. aq. NH₄Clでクエンチし、混合物をEtOAc (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物475 (140 mg, 43%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 623 (M + 1)。

【 1 2 2 0 】

化合物476：EtOH (8 mL)中の化合物475 (284 mg, 0.456 mmol)の溶液を、1.0 N aq. HCl (0.912 mL, 0.912 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(48 mg, 0.691 mmol)で処理した。反応混合物を60 ℃で4時間そして室温で20時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をEtOAcと10% aq. NH₄OHとに分配した。有機相をsat. aq. NaClで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物476 (192 mg, 79%収率)を黄色ガラスとして得た。m/z = 531 (M + 1)。

【 1 2 2 1 】

化合物477：MeOH (15 mL)中の化合物476 (192 mg, 0.361 mmol)および炭酸カリウム(100 mg, 0.723 mmol)の混合物を、室温で26時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水とジエチルエーテルとに分配した。水相を氷水浴中において冷却し、sat. aq. KH₂PO₄で中和した。混合物をEtOAc (2 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をsat. aq. NaClで洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物477 (101 mg, 53%収率)を白色ガラスとして得た。m/z = 531 (M + 1)。

【 1 2 2 2 】

T166：無水トルエン(10 mL)中の化合物477 (100 mg, 0.188 mmol)の溶液を、DDQ (55 mg, 0.242 mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物T166 (53 mg, 53%収率)をガラスとして得た。

10

20

30

40

50

$m/z = 529$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (ddd, $J = 0.7, 1.4, 8.5$ Hz, 1H), 8.22 (td, $J = 0.9, 8.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.4, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 1.3, 6.9, 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.89 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 2.2, 12.0$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

【 1 2 2 3 】

化合物478：化合物440 (2.56 g, 7.14 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。2-シクロプロピルイソニコチンイミドアミド塩酸塩(1.6 g, 8.09 mmol)および炭酸カリウム(2.5 g, 18.09 mmol)を添加した。反応混合物を5日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し、aq. KH_2PO_4 で中和した。混合物を CHCl_3 で抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (200 mL)中に取り、酸化マンガン(IV)(88%, 3.5 g, 35.43 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し；濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物478 (1.48 g, 41%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 500$ ($M+1$)。 10

【 1 2 2 4 】

化合物479：化合物478 (1.48 g, 2.96 mmol)をTHF (30 mL)中に取り、3 N aq. HCl (10 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し；次いで濃縮した。残渣を10% aq. NH_4OH で中和し、 CHCl_3 で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し； MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物479 (1.36 g, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 456$ ($M+1$)。 20

【 1 2 2 5 】

化合物480：化合物479 (275 mg, 0.60 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.33 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1.2 g, 6.66 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、12 N aq. HCl(0.6 mL, 7.20 mmol)、EtOH (10 mL)および塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.7 mmol)で連続的に処理した。混合物を50 で一晩加熱し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物480 (260 mg, 90%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 481$ ($M+1$)。 30

【 1 2 2 6 】

化合物481：化合物480 (260 mg, 0.54 mmol)をMeOH (10 mL)中に溶解した。 K_2CO_3 (380 mg, 2.75 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、sat. aq. KH_2PO_4 の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し； MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物481 (165 mg, 63%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 481$ ($M+1$)。 40

【 1 2 2 7 】

T167：化合物481 (165 mg, 0.34 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に溶解し、溶液を0へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(55 mg, 0.19 mmol)を添加した。反応物を0で2時間攪拌した。ピリジン(3 mL, 37.09 mmol)を添加した。反応混合物を60で4時間攪拌し、室温へ冷却した。反応物をaq. NaHCO_3 間に分配し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T167 (60 mg, 37%収率)を黄色フォームとして得た。

$m/z = 479$ (M+1); ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.52 (ddt, $J = 1.9, 5.2, 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 1.0, 8.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.57 (tt, $J = 4.2, 13.3$ Hz, 1H), 2.21 (tt, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 1.89 (m, 5H), 1.49 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【 1 2 2 8 】

化合物482：化合物479 (1.35 g, 2.97 mmol)をギ酸エチル(20 mL, 248.65 mmol)中に取った。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 5.3 g, 29.43 mmol)を添加した。室温で4時間攪拌した後、反応混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物482 (1.43 g, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 484$ (M+1)。

10

【 1 2 2 9 】

化合物483： CH_2Cl_2 (15 mL)中の化合物482 (1 g, 2.07 mmol)および3 モレキュラーシーブ(500 mg)の混合物へ、N-メチルアニリン(0.66 g, 6.16 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(38 mg, 0.20 mmol)を添加した。室温で2日間攪拌した後、反応混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物483 (0.93 g, 78%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 573$ (M+1)。

20

【 1 2 3 0 】

化合物484：化合物483 (780 mg, 1.36 mmol)を、0 のTHF (15 mL)中に取った。リチウムジイソプロピルアミド(シクロヘキサン中1.5 M, 1.1 mL, 1.65 mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌した後、臭化アリル(500 mg, 4.13 mmol)を滴下した。混合物をさらに3時間攪拌し；aq. KH_2PO_4 で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物484 (230 mg, 28%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 613$ (M+1)。

【 1 2 3 1 】

化合物485：化合物484 (290 mg, 0.47 mmol)をEtOH (15 mL)中に取った。塩酸ヒドロキシルアミン(70 mg, 1.01 mmol)および1 N aq. HCl (1 mL, 1.0 mmol)を添加した。反応混合物を55 で16時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物485 (110 mg, 45%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 521$ (M+1)。

30

【 1 2 3 2 】

化合物486：化合物485 (110 mg, 0.21 mmol)をMeOH (10 mL)中に取った。 K_2CO_3 (150 mg, 1.09 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し；sat. aq. KH_2PO_4 の添加によって中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物486 (110 mg, 定量的収率)を得た。 $m/z = 521$ (M+1)。

40

【 1 2 3 3 】

化合物487：化合物486 (110 mg, 0.21 mmol)を、室温で16時間、10%パラジウム炭素(35 mg)上でEtOAc (10 mL)中において、大気圧で水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、化合物487 (110 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 523$ (M+1)。

【 1 2 3 4 】

T168：化合物487 (110 mg, 0.21 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に取り、0 へ冷却

50

した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(35 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応物を0 で2時間攪拌し、次いでピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。混合物を60 で4時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T168 (55 mg, 50%収率)を淡黄色フォームとして得た。

$m/z = 521$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (ddd, $J = 3.3, 5.1, 13.0$ Hz, 1H), 2.40 (dt, $J = 3.5, 12.9$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 4.8, 8.3, 13.1$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

10

【 1 2 3 5 】

化合物488 : 0 のTHF (15 mL)中の化合物483 (300 mg, 0.52 mmol)の溶液へ、リチウムジイソプロピルアミド(シクロヘキサン中1.5 M, 0.42 mL, 0.63 mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いでヨードメタン(250 mg, 1.76 mmol)を滴下した。混合物をさらに3時間攪拌し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物488 (280 mg, 91%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 587$ (M+1)。

20

【 1 2 3 6 】

化合物489 : 化合物488 (280 mg, 0.48 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(70 mg, 1.01 mmol)および1 N aq. HCl (1 mL, 1 mmol)を添加した。反応混合物を55 で16時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 を洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物489 (180 mg, 76%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

【 1 2 3 7 】

化合物490 : 化合物489 (180 mg, 0.36 mmol)をMeOH (10 mL)中にとった。 K_2CO_3 (250 mg, 1.81 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し; sat. aq. KH_2PO_4 の添加によって中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物490 (175 mg, 97%収率)を得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

30

【 1 2 3 8 】

T169 : 化合物490 (175 mg, 0.35 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に取り、0 へ冷却した。DMF (0.5 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(56 mg, 0.196 mmol)を添加した。反応物を0 で2時間攪拌し、次いでピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。混合物を60 で4時間攪拌し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、T169 (140 mg, 80%収率)を淡黄色フォームとして得た。

40

$m/z = 493$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 0.7, 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.0, 8.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72 (qd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (tdd, $J = 3.5, 7.3, 14.1$ Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.09 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

【 1 2 3 9 】

化合物491を、そのエナンチオマーの合成について報告されたものと同じ手順を使用し

50

て合成した(WO 2012/083306A2)。

【1240】

化合物492：化合物491 (1 g, 4.46 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。2-フルオロベンズアルデヒド(0.61 g, 4.92 mmol)およびKF/Al₂O₃ (40 wt.%, 1 g, 6.89 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し；CH₂Cl₂で希釈し；濾過した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサンと混合した。沈殿した生成物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させ、化合物492 (1.4 g, 95%収率)をオフホワイト色固体として得た。m/z = 331 (M+1)。

【1241】

化合物493a：化合物492 (430 mg, 1.30 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。キノリン-4-カルボキシミドアミドHCl塩(310 mg, 1.49 mmol)および炭酸カリウム(400 mg, 2.89 mmol)を添加した。反応混合物を2日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し；aq. KH₂PO₄で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88% , 1.2 g, 12.15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物493a (290 mg, 46%収率)をフォームとして得た。m/z = 482 (M+1)。

【1242】

化合物494a：化合物493a (290 mg, 0.60 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO₃で中和し、混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物494a (250 mg, 95%収率)をフォームとして得た。m/z = 438 (M+1)。

【1243】

化合物495a：化合物494a (240 mg, 0.55 mmol)をギ酸エチル(5 mL, 62.16 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し；aq. KH₂PO₄で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物495a (250 mg, 98%収率)をフォームとして得た。m/z = 466 (M+1)。

【1244】

化合物496a：化合物495a (250 mg, 0.54 mmol)をEtOH中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)および12 N aq. HCl (2滴)を添加した。反応混合物を55 °で一晩攪拌し；室温へ冷却し；濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物496a (250 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 463 (M+1)。

【1245】

化合物497a：化合物496a (250 mg, 0.54 mmol)をMeOH中にとった。K₂CO₃ (0.4 g, 2.89 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し；sat. aq. KH₂PO₄の添加によって中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物497a (210 mg, 84%収率)をフォームとして得た。m/z = 463 (M+1)。

【1246】

T170：化合物497a (210 mg, 0.45 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に取り、0 °へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(75 mg, 0.26 mmol)を添加した。反応物を0 °で2時間攪拌し、次いでピリジン(1 ml, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 °で4時間攪拌し；室温へ冷却し；aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAcで溶出)、化合物T170 (150 mg, 72 %収率)をオフホワイト色フォームとして得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 0.6, 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 3.5, 12.2, 15.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.53 (dt, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

【 1 2 4 7 】

化合物493b：化合物492 (500 mg, 1.51 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。2-(フルオロメチル)イソニコチンイミドアミドHCl塩(435 mg, 2.29 mmol)および炭酸カリウム(550 mg, 3.98 mmol)を添加した。反応混合物を4日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し；aq. KH₂PO₄で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂ (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)₂ (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物493b (260 mg, 37%収率)をフォームとして得た。m/z = 464 (M+1)。

10

【 1 2 4 8 】

化合物494b：化合物493b (260 mg, 0.56 mmol)をTHF (5 mL)中にとった。3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物494b (240 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 420 (M+1)。

20

【 1 2 4 9 】

化合物495b：化合物494b (240 mg, 0.56 mmol)をギ酸エチル(5 mL, 62.16 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し；aq. KH₂PO₄で中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物495b (250 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。m/z = 448 (M+1)。

【 1 2 5 0 】

化合物496b：化合物495b (250 mg, 0.56 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(100 mg, 1.44 mmol)および12 N aq. HCl (2滴)を添加した。反応混合物を55 °Cで一晩攪拌し；室温へ冷却し；濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物496b (230 mg, 92%収率)をフォームとして得た。m/z = 445 (M+1)。

30

【 1 2 5 1 】

化合物497b：化合物496b (230 mg, 0.52 mmol)をMeOH (10 mL)中にとった。K₂CO₃ (0.4 g, 2.89 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し；sat. aq. KH₂PO₄の添加によって中和し；EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物497b (200 mg, 87%収率)をフォームとして得た。m/z = 445 (M+1)。

40

【 1 2 5 2 】

T171：化合物497b (190 mg, 0.43 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に取り、0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(68 mg, 0.24 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌した。ピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 °Cで4時間攪拌し、次いで、aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、T171 (103 mg, 54%収率)を白色フォームとして得た。

50

$m/z = 443$

(M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.37 (td, $J = 1.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (dddd, $J = 1.8, 5.2, 7.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 46.8$ Hz, 2H), 3.04 (ddd, $J = 3.6, 12.2, 15.8$ Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.45 (dt, $J = 6.3, 12.8$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

【 1 2 5 3 】

化合物493c : 化合物492 (500 mg, 1.51 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。2-メチル-8-フルオロ-キノリン-4-カルボキシミドアミドHCl塩(550 mg, 2.29 mmol)および炭酸カリウム(550 mg, 3.98 mmol)を添加した。反応混合物を5日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 1.5 g, 15.18 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物493c (560 mg, 72%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 514$ (M+1)。

10

【 1 2 5 4 】

化合物494c : 化合物493c (0.56 g, 1.09 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣を飽和aq. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物494c (515 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 470$ (M+1)。

20

【 1 2 5 5 】

化合物495c : 化合物494c (515 mg, 1.09 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.32 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 2 g, 11.11 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物495c (545 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 498$ (M+1)。

【 1 2 5 6 】

化合物496c : 化合物495c (545 mg, 1.09 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(0.16 g, 2.30 mmol)および12 N aq. HCl (3滴)を添加した。反応混合物を55 °で一晩攪拌し; 室温へ冷却し; 濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物496c (0.53 g, 98%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

30

【 1 2 5 7 】

化合物497c : 化合物496c (530 mg, 1.07 mmol)をMeOH (20 mL)中にとった。 K_2CO_3 (0.75 g, 5.42 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し; 飽和 KH_2PO_4 の添加によって中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物497c (360 mg, 68%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 495$ (M+1)。

40

【 1 2 5 8 】

T172 : 化合物497c (350 mg, 0.71 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に取り、0 °へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(112 mg, 0.39 mmol)を添加した。反応物を0 °で2時間攪拌した後、ピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 °で4時間攪拌し、次いで、aq. NaHCO_3 とEtOAcとに分配した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T172 (170 mg, 49%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。

50

$m/z = 493$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.49 (td, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (dddd, $J = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.09 (ddd, $J = 3.5, 12.2, 15.7$ Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (dt, $J = 6.5, 12.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

【 1 2 5 9 】

化合物493d: 化合物492 (500 mg, 1.51 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。5-キノリンカルボキシミドアミドHCl塩(400 mg, 1.93 mmol)および炭酸カリウム(550 mg, 3.98 mmol)を添加した。反応混合物を5日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 1.5 g, 15 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物493d (500 mg, 69%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 482$ (M+1)。

10

【 1 2 6 0 】

化合物494d: 化合物493d (500 mg, 1.04 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO_3 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物494d (455 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 438$ (M+1)。

20

【 1 2 6 1 】

化合物495d: 化合物494d (455 mg, 1.04 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.33 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1.9 g, 10.55 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物495d (480 mg, 99%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 466$ (M+1)。

【 1 2 6 2 】

化合物496d: 化合物495d (480 mg, 1.03 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(145 mg, 2.09 mmol)および12 N aq. HCl (3滴)を添加した。反応混合物を55 °Cで一晩攪拌し; 室温へ冷却し; 濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物496d (0.47 g, 98%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 463$ (M+1)。

30

【 1 2 6 3 】

化合物497d: 化合物496d (470 mg, 1.02 mmol)をMeOH (20 mL)中にとった。 K_2CO_3 (700 mg, 5.07 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し; sat. aq. KH_2PO_4 の添加によって中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物をラインで洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物497d (300 mg, 64%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 463$ (M+1)。

40

【 1 2 6 4 】

T173: 化合物497d (300 mg, 0.65 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に取り、0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(105 mg, 0.37 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 °Cで4時間攪拌し、次いで、aq. NaHCO_3 とEtOAcとに分配した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T173 (225 mg, 75%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。

50

$m/z = 461$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 1.7, 4.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.1, 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.08 (ddd, $J = 3.4, 12.2, 15.6$ Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.52 (dt, $J = 6.5, 12.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

【 1 2 6 5 】

化合物493e: 化合物492 (500 mg, 1.51 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。2-(シクロプロピル)イソニコチンイミドアミドHCl塩(380 mg, 1.92 mmol)および炭酸カリウム(550 mg, 3.98 mmol)を添加した。反応混合物を5日間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を水(50 mL)と混合し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (20 mL)中にとった。酸化マンガン(IV)(88%, 1.5 g, 15.18 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物493e (370 mg, 52%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 472$ (M+1)。

10

【 1 2 6 6 】

化合物494e: 化合物493e (370 mg, 0.78 mmol)をTHF (5 mL)中に取り、3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮し、化合物494e (340 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 428$ (M+1)。

20

【 1 2 6 7 】

化合物495e: 化合物494e (340 mg, 0.78 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.33 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1.5 g, 8.33 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し; aq. KH_2PO_4 で中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物495e (355 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 456$ (M+1)。

【 1 2 6 8 】

化合物496e: 化合物495e (355 mg, 0.78 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(120 mg, 1.73 mmol)および12 N aq. HCl (3滴)を添加した。反応混合物を55 °Cで一晩攪拌し; 室温へ冷却し; 濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、次いでaq. NaHCO_3 で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物496e (350 mg, 99%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 453$ (M+1)。

30

【 1 2 6 9 】

化合物497e: 化合物496e (350 mg, 0.77 mmol)をMeOH (15 mL)中にとった。 K_2CO_3 (600 mg, 4.34 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し; sat. aq. KH_2PO_4 の添加によって中和し; EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し; MgSO_4 で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物497e (320 mg, 91%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 453$ (M+1)。

40

【 1 2 7 0 】

T174: 化合物497e (320 mg, 0.71 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に取り、0 °Cへ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(115 mg, 0.40 mmol)を添加した。反応物を0 °Cで2時間攪拌した後、ピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 °Cで4時間攪拌し、次いで、aq. NaHCO_3 とEtOAcとに分配した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、化合物T174 (140 mg, 44%収率)を淡黄色フォームとして得た。

50

$m/z = 451$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 1.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.03 (ddd, $J = 3.6, 12.2, 15.8$ Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.45 (dt, $J = 6.3, 12.7$ Hz, 1H), 2.21 (tt, $J = 4.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (m, 4H)

【 1 2 7 1 】

化合物498 : 95% aq. EtOH中の化合物3 (1.00 g, 5.20 mmol)、および5% Pd/C (100 mg)の混合物を、室温で3~4時間、水素化した(水素パルーン)。出発物質が完全に消費された。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、セライト(登録商標)パッドをEtOAcで溶出した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶出)、化合物498 (521 mg, 52% 収率)を白色固体として得た。 $m/z = 195.1$ (M+1)

10

【 1 2 7 2 】

化合物499 : 化合物498 (3.00 g, 15.44 mmol)およびエチレングリコール(2.22 g, 35.77 mmol)、2-エチル-2-メチル-1,3-ジオキソラン(15 mL)の混合物へ、15 でp-トルエンスルホン酸一水和物(505 mg, 2.66 mmol)を添加した。反応物を15 で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (300 mL)で希釈し、10% aq. NaHCO_3 (100 mL)で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、石油エーテル中5% EtOAcで溶出)、化合物499 (3.20 g, 13.43 mmol, 87%収率)を白色固体として得た。 $m/z = 239.1$ (M+1)

20

【 1 2 7 3 】

化合物500 : 化合物499 (2 g, 8.39 mmol)をEtOH (35 mL)中にとった。2-フルオロペンズアルデヒド(1.2 g, 9.67 mmol)およびKF/ Al_2O_3 (40 wt.%, 2 g, 13.77 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサンと混合した。沈殿した固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥させ、化合物500 (2.75 g, 95%収率)をオフホワイト色固体として得た。 $m/z = 345$ (M+1)。

【 1 2 7 4 】

化合物501 : 化合物500 (0.6 g, 1.74 mmol)をEtOH (20 mL)中にとった。4-キノリンカルボキシミドアミド塩酸塩(455 mg, 2.2 mmol)および炭酸カリウム(0.6 g, 4.34 mmol)を添加した。反応混合物を3日間加熱還流した。反応混合物を水(20 mL)と混合し、aq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (25 mL)中にとった。 MnO_2 (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物501 (0.45 g, 52%収率)をフォームとして得た。 $m/z = 496$ (M+1)。

30

【 1 2 7 5 】

化合物502 : 化合物501 (0.45 g, 0.91 mmol)をTHF (55 mL)中にとった。3 N aq. HCl (3 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO_3 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物502 (0.41 g, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 452$ (M+1)。

40

【 1 2 7 6 】

化合物503 : 化合物502 (0.41 g, 0.91 mmol)をギ酸エチル(10 mL, 124.32 mmol)中にとった。ナトリウムメトキシド溶液(MeOH中30 wt.%, 1.8 g, 10.00 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をaq. KH_2PO_4 で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物503 (435 mg, 定量的収率)をフォームとして得た。 $m/z = 480$ (M+1)。

【 1 2 7 7 】

化合物504 : 化合物503 (435 mg, 0.91 mmol)をEtOH (15 mL)中にとった。塩酸ヒドロキシルアミン(0.15 g, 2.16 mmol)および12 N aq. HCl (2滴)を添加した。反応混

50

化合物を55 で一晩攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、aq. NaHCO₃で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物504 (0.3 g, 69%収率)をフォームとして得た。m/z = 477 (M+1)。

【1278】

化合物505および506：化合物504 (0.71 g, 1.49 mmol)をMeOH (15 mL)中にとった。K₂CO₃ (1.03 g, 7.45 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を、sat. aq. KH₂PO₄の添加によって中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物505 (0.43 g, 61%収率)および化合物506 (0.1 g, 14%収率)を泡状固体として得た。m/z = 477 (M+1)。

10

【1279】

T175：化合物505 (0.43 g, 0.90 mmol)を乾燥DMF (4 mL)中に取り、0 ℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(145 mg, 0.51 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で2時間攪拌した。ピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を次いで添加し、混合物を60 ℃で4時間攪拌した。室温へ冷却した後、混合物をaq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T175 (195 mg, 45%収率)を黄色フォームとして得た。

m/z = 475 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 4.5,

1H), 8.67 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (ddd, J = 6.1, 12.3, 18.4 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.58 (qd, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 3.4, 12.9 Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

20

【1280】

T176：化合物506 (0.1 g, 0.21 mmol)を乾燥DMF (2 mL)中に取り、0 ℃へ冷却した。DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(35 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応物を0 ℃で2時間攪拌し、次いでピリジン(1 mL, 12.36 mmol)を添加した。反応混合物を60 ℃で4時間攪拌し；室温へ冷却し；aq. NaHCO₃とEtOAcとに分配した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶出)、化合物T176 (17 mg, 17%収率)をオフホワイト色フォームとして得た。

m/z = 475 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J

= 4.5 Hz, 1H), 8.75 (ddd, J = 0.6, 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 2.4, 4.3, 17.5 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H)

30

40

【1281】

化合物507：CH₂Cl₂ (100 mL)中の化合物380 (1.78 g, 3.74 mmol)および酸化マンガニン(IV)(88%, 3.7 g, 37.45 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて16時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物507 (1.13 g, 63%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 474 (M+1)。

【1282】

化合物508：ベンゼン(25 mL)中の化合物507 (1.13 g, 2.39 mmol)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(1.20 g, 3.48 mmol)の溶液を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル

50

、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物508 (1.26 g, 99%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 530 (M+1)。

【1283】

化合物509 : EtOAc (50 mL)中の化合物508 (1.26 g, 2.38 mmol)および10%パラジウム炭素(0.13 g)の混合物を、室温で16時間、水素化した(バルーン圧力)。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、化合物509 (1.17 g, 93%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 532 (M+1)。

【1284】

化合物510 : THF (50 mL)中の化合物509 (1.17 g, 2.20 mmol)および3 N aq. HCl (7.3 mL, 21.9 mmol)の溶液を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を冷却し、sat. aq. NaHCO₃ (30 mL)およびsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)を連続的に添加することによって、pH約6へ調節した。混合物をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物510 (1.09 g)を黄色泡状固体として得た。化合物510は、93/7比でのカルボン酸(R = H)およびメチルエステル(R = Me)の混合物である。m/z = 474 (R = H, M+1)および488 (R = Me, M+1)。

10

【1285】

化合物511 : ギ酸エチル(20 mL, 248.65 mmol)中の化合物510 (1.09 g, 2.20 mmol)の溶液を、ナトリウムエトキシド(EtOH中21wt.%, 4.1 mL, 10.98 mmol)で処理した。混合物を、室温でN₂下にて一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とsat. aq. KH₂PO₄溶液(50 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物511 (1.06 g, 96%収率、509から)を黄褐色固体として得た。m/z = 502 (M+1)。

20

【1286】

化合物512 : EtOH (25 mL)中の化合物511 (1.06 g, 2.11 mmol)、酢酸(1.26 mL, 22.01 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.23 g, 3.31 mmol)の溶液を、60 °Cで2時間、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. NaHCO₃ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物512 (1.08 g, 97%収率)を褐色泡状固体として得た。m/z = 527 (M+1)。

30

【1287】

化合物513 : トルエン(2 mL)中の塩化アンモニウム(53 mg, 0.99 mmol)のN₂下での0.1 Mの攪拌溶液へ、トリメチルアルミニウム(ヘプタン中1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)を滴下した。添加後、氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間攪拌した。トルエン(2 mL)中の化合物512 (0.17 g, 0.32 mmol)の溶液を次いで滴下した。混合物を72時間攪拌し ; 冷却し ; MeOH (20 mL)の滴下でクエンチした。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. ロッシェル塩(25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物513 (86 mg, 54%収率)を黄色オイルとして得た。m/z = 498 (M+1)。

40

【1288】

化合物514 : MeOH (20 mL)中の化合物513 (0.31 g, 0.62 mmol)および炭酸カリウム(0.43 g, 3.11 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物514 (0.22 g, 71%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 498 (M+1)。

【1289】

T177 : 脱気DMF (4 mL)中の化合物514 (0.19 g, 0.38 mmol)のN₂下での0.1 Mの攪拌溶液へ、脱気DMF (1 mL)中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(54 mg, 0.19 mmol)

50

mol)の溶液を滴下した。混合物を0 で30分間攪拌した。ピリジン(0.31 mL, 3.83 mmol)を添加した。混合物を60 で4時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中10% MeOHで溶出)、化合物T177 (83 mg, 44%収率)を黄褐色泡状固体として得た。

m/z = 496 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* =

0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dddd, *J* = 1.9, 5.3, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.63 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

10

【 1 2 9 0 】

化合物515: CH₃CN (10 mL)中の化合物381 (1.28 g, 2.31 mmolと仮定)の溶液を、18-クラウン-6 (0.90 g, 3.41 mmol)、続いてシアン化カリウム(0.19 g, 2.92 mmol)で処理した。混合物を50 でN₂下にて一晩加熱し; 冷却し; 次いで、1 N aq. NaOH (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物515 (0.92 g, 82%収率)を橙黄色固体として得た。m/z = 485 (M+1)。

20

【 1 2 9 1 】

化合物516: アンモニア(MeOH中7 N, 50 mL)中の化合物515 (0.92 g, 1.90 mmol)の懸濁液を、W2ラネーニッケル[1.5 g, MeOH (50 mL)で洗浄]で処理した。混合物を、室温で16時間、水素化し(バルーン圧力)、濾過した。濾液を濃縮し、化合物516 (0.82 g, 88%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 489 (M+1)。

【 1 2 9 2 】

化合物517: 無水酢酸(10 mL, 105.78 mmol)中の化合物516 (0.82 g, 1.68 mmol)および酢酸ナトリウム(1.38 g, 16.82 mmol)の懸濁液を、室温でN₂下にて一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中2.5% MeOHで溶出)、化合物517 (0.89 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 531 (M+1)。

30

【 1 2 9 3 】

化合物518: THF (20 mL)中の化合物517 (0.89 g, 1.68 mmol)および3 N aq. HCl (6 mL, 18 mmol)の溶液を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し; 冷却し; sat. aq. NaHCO₃ (50 mL)で注意深く塩基性化し; EtOAc (50 mL)で抽出した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮し、化合物518 (0.68 g, 83%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 487 (M+1)。

40

【 1 2 9 4 】

化合物519: 密封可能バイアル中において、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10 mL, 75.28 mmol)中の化合物518 (0.68 g, 1.40 mmol)の溶液を、N₂でフラッシュした。バイアルを密封した。混合物を100 で4日間加熱し; 冷却し; 濃縮し、化合物519 (0.96 g)を褐色泡状固体として得た。m/z = 542 (M+1)。

【 1 2 9 5 】

化合物520: EtOH (20 mL)中の化合物519 (0.96 g, 1.40 mmol)、酢酸(0.80 mL, 13.97 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(0.14 g, 2.01 mmol)の溶液を、60 で2時間、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. NaHCO₃ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し

50

; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物520 (0.42 g, 59%収率、518から)を暗黄色泡状固体として得た。m/z = 512 (M+1)。

【1296】

化合物521: MeOH (20 mL)中の化合物520 (0.42 g, 0.82 mmol)および炭酸カリウム(0.57 g, 4.12 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、化合物521 (0.26 g, 62%収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 512 (M+1)。

10

【1297】

T178: 脱気DMF (4 mL)中の化合物521 (0.26 g, 0.51 mmol)のN₂下での0 の攪拌溶液へ、脱気DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(89 mg, 0.31 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 で30分間攪拌した。ピリジン(0.42 mL, 5.19 mmol)を添加した。混合物を60 で4時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、CHCl₃中5% MeOHで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって再び精製し(シリカゲル、1/4/4比のMeOH/EtOAc/CH₂Cl₂で溶出)、化合物T178 (53 mg, 20%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

20

m/z = 510 (M+1); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 1.1, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 3.73 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 5.5, 7.1 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.63 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

【1298】

化合物522: 密封可能バイアル中において、EtOH (10 mL)中の3-プロモイソニコチンイミドアミド塩酸塩(1.00 g, 4.23 mmol)、化合物88 (1.75 g, 5.08 mmol)および炭酸カリウム(1.75 g, 12.66 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて2時間攪拌した。バイアルを密封した。混合物を80 で一晩加熱し; 冷却し; 濾過した。濾液を濃縮し、残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)とEtOAc (50 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮し、ジヒドロピリミジン(2.48 g)を黄色泡状固体として得た。CH₂Cl₂ (50 mL)中のジヒドロピリミジン(2.48 g)および酸化マンガ(IV)(88%, 2.1 g, 21.26 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて16時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物522 (1.35 g, 51%収率)を淡黄色固体として得た。m/z = 524/526 (M+1)。

30

40

【1299】

化合物523: 密封可能バイアル中において、化合物522 (0.40 g, 0.76 mmol)、フェニルボロン酸(0.18 g, 1.48 mmol)、リン酸カリウム(0.48 g, 2.26 mmol)、1,4-ジオキサ(6.4 mL)およびDMF (1.6 mL)の混合物を脱気した。混合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (88 mg, 0.076 mmol)で処理し、再び脱気した。バイアルを密封し、100 で16時間加熱した。混合物を室温へ冷却し; EtOAc (50 mL)で希釈し; 1 N aq. NaOH (50 mL)で洗浄した。有機抽出物をsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)およびsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し; MgSO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物523 (0.48 g, 定量的収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 522 (M+1)。

50

【1300】

化合物524：MeOH (50 mL)中の化合物523 (0.48 g, 0.76 mmol)および3 N aq. HCl (2.5 mL, 7.5 mmol)の溶液を、室温でN₂下にて16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を冷却し、pH 9~10へ10% aq. NH₄OHで塩基性化した。混合物をCHCl₃ (50 mL)で抽出した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物524 (0.42 g, 定量的収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。m/z = 478 (M+1)。

【1301】

化合物525：ギ酸エチル(20 mL, 248.65 mmol)中の化合物524 (0.42 g, 0.76 mmol)の溶液を、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%, 0.75 mL, 4.04 mmol)で処理した。混合物を、室温でN₂下にて一晩攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL)とsat. aq. KH₂PO₄ (50 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (50 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物525 (0.42 g, 定量的収率)を黄色泡状固体として得た。m/z = 506 (M+1)。

10

【1302】

化合物526：EtOH (20 mL)中の化合物525 (0.42 g, 0.76 mmol)、酢酸(0.45 mL, 7.86 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(80 mg, 1.15 mmol)の溶液を、60 °Cで2時間、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. NaHCO₃ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し、濃縮し、化合物526 (0.39 g, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 503 (M+1)。

20

【1303】

化合物527：MeOH (20 mL)中の化合物526 (0.39 g, 0.76 mmol)および炭酸カリウム(0.52 g, 3.76 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに注意深く分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物527 (0.38 g, 定量的収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 503 (M+1)。

【1304】

T179：脱気DMF (5 mL)中の化合物527 (0.38 g, 0.76 mmol)のN₂下での0.1 Mの攪拌溶液へ、脱気DMF (2 mL)中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(0.11 g, 0.39 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0.1 Mで30分間攪拌した。ピリジン(0.61 mL, 7.54 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T179 (0.20 g, 53%収率)を淡黄色泡状固体として得た。

30

m/z = 501 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 5.1

Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 0.7, 5.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.81 (ddd, J = 7.0 Hz, 11.2, 18.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.3, 18.2 Hz, 1H), 2.45 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (dq, J = 6.7, 12.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)

40

【1305】

化合物528：密封可能バイアル中において、化合物522 (0.40 g, 0.76 mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(0.34 g, 2.30 mmol)、リン酸カリウム(0.48 g, 2.26 mmol)、RuPhos (35 mg, 0.075 mmol)、トルエン(6.4 mL)および水(1.6 mL)の混合物を脱気した。酢酸パラジウム(II) (8 mg, 0.036 mmol)を添加した。混合物を再び脱気した。バイアルを密封し、100 °Cで16時間加熱した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc (50 mL)で希釈し、sat. aq. KH₂PO₄溶液(50 mL)で洗浄した。有機抽出物をsat. aq. NaCl溶液(50 mL)で洗浄し；MgSO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラム

50

クロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物528 (0.18 g, 49%収率)を黄色固体として得た。m/z = 486 (M+1)。

【1306】

化合物529 : MeOH (20 mL)中の化合物528 (0.18 g, 0.37 mmol)および3 N aq. HCl (1.25 mL, 3.75 mmol)の溶液を、室温でN₂下にて16時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を冷却し、pH 9~10へ10% aq. NH₄OH溶液で塩基性化した。混合物をCHCl₃ (25 mL)で抽出した。有機抽出物をsat. aq. NaCl溶液(25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮し、化合物529 (0.20 g, 定量的収率)を淡橙色泡状固体として得た。m/z = 442 (M+1)。

【1307】

化合物530 : ギ酸エチル(10 mL, 124.33 mmol)中の化合物529 (0.20 g, 0.37 mmol)の溶液を、ナトリウムメトキシド(MeOH中30 wt.%溶液, 0.35 mL, 1.89 mmol)で処理した。混合物を、室温でN₂下にて一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (25 mL)とsat. aq. KH₂PO₄溶液(25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl溶液(25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物530 (0.17 g, 98%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 470 (M+1)。

【1308】

化合物531 : EtOH (10 mL)中の化合物530 (0.17 g, 0.36 mmol)、酢酸(0.21 mL, 3.67 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(39 mg, 0.56 mmol)の溶液を、60 °Cで2時間、次いで室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をsat. aq. NaHCO₃溶液(25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl溶液(25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物531 (0.16 g, 95%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【1309】

化合物532 : MeOH (20 mL)中の化合物531 (0.16 g, 0.34 mmol)および炭酸カリウム(0.24 g, 1.74 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて一晩撹拌した。サンプルを濃縮し、残渣をsat. aq. KH₂PO₄溶液(25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl溶液(25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し、濃縮し、化合物532 (0.15 g, 94%収率)を黄褐色泡状固体として得た。m/z = 467 (M+1)。

【1310】

T180 : 脱気DMF (3 mL)中の化合物532 (0.15 g, 0.32 mmol)のN₂下での0 °Cの撹拌溶液へ、脱気DMF (1 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(46 mg, 0.16 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで30分間撹拌した。ピリジン(0.26 mL, 3.21 mmol)を添加した。混合物を60 °Cで4時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をsat. aq. KH₂PO₄ (25 mL)とEtOAc (25 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (25 mL)で洗浄し ; MgSO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAcで溶出)、化合物T180 (46 mg, 31%収率)をオフホワイト色固体として得た。

m/z = 465 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, J =

5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.50 (tt, J = 5.5, 8.6 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7; 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)

【1311】

化合物533 : アルゴン下での0 °CのTHF (0.7 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(72.3 mg, 0.644 mmol)の撹拌溶液へ、THF (1.5 mL)中の化合物337 (120 mg, 0.215 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0 °Cで10分間撹拌した後、ヨウ化エチル(0.052 mL, 0.647 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで1時間撹拌し、次いで、sat. aq. NH₄Clで

10

20

30

40

50

クエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶出)、化合物533 (80 mg, 63%収率)を黄白色フォームとして得た。
m/z = 587.3 (M +1)。

【 1 3 1 2 】

化合物534 : EtOH (1.4 mL)中の化合物533 (80 mg, 0.136 mmol)の攪拌溶液へ、1 N aq. HCl溶液(0.273 mL, 0.273 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(14.2 mg, 0.204 mmol)を添加した。反応混合物を60 °Cで3時間攪拌した。室温へ冷却した後、混合物をsat. aq. NaHCO₃溶液(10 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~40%アセトンで溶出)、化合物534 (25 mg, 37%収率)を黄白色フォームとして得た。m/z = 495.2 (M +1)。

10

【 1 3 1 3 】

化合物535 : MeOH (0.5 mL)中の化合物534 (25 mg, 0.051 mmol)および炭酸カリウム(10.5 mg, 0.076 mmol)の混合物を、室温でN₂下にて16時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をEtOAc (10 mL)で希釈した。混合物を1 N aq. HCl溶液(10 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗製化合物535 (23 mg, 92%収率)を淡黄色泡状固体として得た。m/z = 495.2 (M+1)。

【 1 3 1 4 】

T181 : 脱気DMF (0.7 mL)中のN₂下での0 °Cの化合物535 (23 mg, 0.047 mmol)の攪拌溶液へ、DMF (0.7 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(6.7 mg, 0.023 mmol)の溶液を滴下した。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。ピリジン(0.011 mL, 0.136 mmol)を添加した。混合物を55 °Cで一晩加熱し ; 室温へ冷却し ; 水(10 mL)とEtOAc (10 mL)とに分配した。有機抽出物をsat. aq. NaCl (10 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって複数回精製し(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶出)、化合物T181 (15 mg, 65%収率)をオフホワイト色泡状固体として得た。

20

m/z = 493.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.60

(m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 4.4, 10.2 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 4.6, 7.6 Hz, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

30

【 1 3 1 5 】

化合物536 : エチレングリコール(200 mL, 3.59 mol)中の化合物3 (50 g, 260.08 mmol)の溶液へ、p-トルエンスルホン酸一水和物(15 g, 78.86 mmol)を添加した。混合物を15 °Cで40時間攪拌した。混合物をEtOAc (800 mL)と10% aq. NaHCO₃ (100 mL)とに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、6/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、化合物536 (41 g, 67%収率)を無色オイルとして得た。m/z = 237.2 (M+1)。

40

【 1 3 1 6 】

化合物537 : 液体アンモニア(100 g, 5.87 mol)を-78 °Cで反応フラスコ中において凝縮させた。リチウムワイヤー(2.50 g, 360.23 mmol)を添加した。濃青色溶液が得られるまで、混合物を攪拌した。THF (100 mL)中の化合物536 (20.5 g, 86.75 mmol)および水(1.50 g, 83.26 mmol)の溶液を次いで添加した。反応物を-30 °Cで1時間攪拌し、次いで、aq. 塩化アンモニウムの添加でクエンチした。混合物を20 °Cへ加温し、アンモニアを蒸発させ、次いでEtOAc (500 mL)で抽出した。有機抽出物を水(100 mL)で洗浄し ; Na₂SO₄で乾燥させ ; 濾過し ; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、10/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、化合物537 (14 g, 68%収率)を無

50

色オイルとして得た。m/z = 239 (M+1)。

【1317】

化合物538 : Et₂O (300 mL)中の化合物537 (26 g, 109.10 mmol)の溶液へ、-78 で水素化アルミニウムリチウム(1.24 g, 32.67 mmol)を添加した。反応混合物を-78 で1時間攪拌し、次いで、10% aq. NH₄Cl (20 mL)を注意深く添加することによってクエンチした。混合物をEtOAc (500 mL)で希釈し、水(200 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物538 (エピマーの6/1混合物, 23 g, 88% 収率)を無色オイルとして得た。m/z = 223.2 (M-OH)。

【1318】

化合物539 : CH₂Cl₂ (300 mL)中の化合物538 (23 g, 95.70 mmol)の溶液へ、15 で塩化ベンゾイル(25.41 g, 180.77 mmol)およびピリジン(25 mL, 309.10 mmol)を添加し、16時間攪拌した。混合物をEtOAc (800 mL)で希釈し、水(200 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、15/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物539 (38 g)を無色オイルとして得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。m/z = 345 (M+1)。

【1319】

化合物540 : EtOH (200 mL)中の化合物539 (38 g, 95.70 mmol)の溶液へ、3 N aq. HCl (100 mL, 300 mmol)を添加した。20 で1時間攪拌した後、混合物をEtOAc (500 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、15/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、化合物540および541の混合物(30 g)を得た。生成物を40 の石油エーテル(100 mL)中に溶解し、20 へ冷却し、1時間維持した。沈殿した固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、化合物540 (19.2 g, 67%収率、538から)を白色固体として得た。m/z = 179 (M-OBz)。

【1320】

化合物542 : Et₂O (600 mL)中の化合物540 (17.2 g, 57.26 mmol)の溶液へ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(49.45 g, 348.41 mmol)およびジアゾ酢酸エチル(38.15 g, 334.35 mmol)をN₂下にて0 で連続的に添加した。反応混合物を25 で16時間攪拌し；0 へ冷却し；10% aq. NaHCO₃ (100 mL)でクエンチした。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、30/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物542 (22 g)を得、これを石油エーテル(100 mL)およびEtOAc (3 mL)の混合物で15 にて1時間でトリチュレートした。固体を濾過によって収集し；石油エーテル(10 mL)で洗浄し；真空中で乾燥させ、化合物542 (13.4 g, 61%収率)を白色固体として得た。母液を減圧下で濃縮した。残渣(6.5 g)を石油エーテル(20 mL)中に溶解し、-30 で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、化合物542の第2の集まり(1.7 g, 8%収率)を白色固体として得た。m/z = 387 (M+1)。

【1321】

化合物543 : 2,4,6-コリジン(50 mL)中の化合物542 (10 g, 25.87 mmol)、ヨウ化リチウム(15 g, 112.07 mmol)および水(5 g, 277.54 mmol)の混合物を、150 で2時間N₂下にて攪拌した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc (500 mL)で希釈し、水(300 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、20/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、化合物543 (8.1 g, 97%収率)を黄色固体として得た。m/z = 193 (M-OBz)。

【1322】

化合物544 : EtOH (200 mL)中の化合物543 (8.1 g, 25.76 mmol)の溶液へ、2 M aq. NaOH (30 mL, 60 mmol)を添加した。混合物を15 で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (500 mL)で抽出した。有機抽出物を1 N aq. HCl (100 mL)および10% aq. NaHCO₃ (100 mL)で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、6/1 石油エーテル/EtOAcで溶出)、化合物544 (4.8 g, 89%収率)を白色固体として得た。m/z = 193 (M-OH)。

【1323】

化合物545：室温のN₂下でのCH₂Cl₂ (16 mL)中の化合物544 (1.7 g, 8.08 mmol)の溶液へ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.22 mL, 24.23 mmol)およびメトキシメチルクロリド(1.23 mL, 16.19 mmol)を連続的に添加した。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を1 N aq. HCl (20 mL)で処理した。有機相を分離し、1 N aq. HCl (2 × 20 mL)で洗浄した。合わせた水性洗浄物をEtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮し、化合物545 (2.0 g, 97%収率)を白色固体として得た。m/z = 193 (M-OMOM)。

10

【1324】

化合物546：室温のt-BuOH (5 mL)中の化合物545 (712 mg, 2.80 mmol)の溶液へ、ベンズアルデヒド(512 mg, 5.04 mmol)を添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、カリウムtert-ブトキシド(393 mg, 3.50 mmol)で処理した。フラスコネックをt-BuOH (2 mL)でリンスした。反応混合物を20時間還流し、次いで室温へ冷却した。混合物をMTBE (40 mL)で希釈し、水(3 × 20 mL)で洗浄した。合わせた水性洗浄物をMTBE (20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物546 (290 mg, 30%収率)を黄色半固体として得た。m/z = 343.2 (M+1)。

【1325】

20

化合物547a：カリウムtert-ブトキシド(138 mg, 1.23 mmol)および2-メチルイソニコチンイミドアミド塩酸塩(105 mg, 0.61 mmol)を、マイクロ波バイアル中に量った。1,4-ジオキサン(2.8 mL)中の化合物546 (32 mol% 化合物545, 140 mg, 0.30 mmolを含有)を添加した。混合物をBiotageマイクロ波中において200 °Cで1時間加熱した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc (40 mL)と水(40 mL)とに分配した。有機抽出物を分離し、水(20 mL)で洗浄した。合わせた水性洗浄物をEtOAc (2 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物547a (65 mg, 47%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 458.3 (M+1)。

【1326】

30

化合物548a：THF (1.3 mL)中の化合物547a (132 mg, 0.29 mmol)の溶液へ、水(0.4 mL)および12 N aq. HCl (0.15 mL, 1.80 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した後、MTBE (40 mL)および1 N aq. NaOH (2 mL)を添加した。混合物をsat. aq. NaHCO₃ (20 mL)で洗浄した。水性洗浄物をEtOAc (3 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物548a (103 mg, 86%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 414.2 (M+1)。

【1327】

化合物549a：CH₂Cl₂ (2.5 mL)中の化合物548a (100 mg, 0.24 mmol)の溶液へ、室温でデス-マーチンペルヨージナン(210 mg, 0.50 mmol)を添加した。反応物を室温で7時間攪拌した後、aq. 10% Na₂SO₃ (10 mL)を添加した。室温で5分間攪拌した後、混合物をCH₂Cl₂ (3 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をaq. sat. NaHCO₃ (15 mL)で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~60%アセトンで溶出)、化合物549a (96 mg, 96%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 412.2 (M+1)。

40

【1328】

化合物550a：ギ酸エチル(0.55 mL, 6.84 mmol)中の化合物549a (94 mg, 0.23 mmol)の攪拌溶液へ、0 のナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.52 mL, 2.27 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 °Cへ冷却した。12 N aq. HCl (0.21 mL, 2.52 mmol)、EtOH (1.8 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(24 mg, 0.35 mmol)を添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、0 °Cへ冷却した。反応混合物を1 N aq. HCl (20 mL)で処理した。有機相を分離し、1 N aq. HCl (2 × 20 mL)で洗浄した。合わせた水性洗浄物をEtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ；濾過し；濃縮した。残渣をラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶出)、化合物550a (94 mg, 96%収率)を白色固体として得た。m/z = 412.2 (M+1)。

50

ol)を、連続的に添加した。混合物を55 で5時間加熱し、濃縮した。sat. aq. NaHCO₃ (10 mL)を添加した。混合物をCH₂Cl₂ (3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物550a (80 mg, 80%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 437.2 (M+1)。

【1329】

化合物551a: 化合物550a (75 mg, 0.17 mmol)をMeOH (1.7 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.080 mL, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を55 で2時間攪拌し、室温へ冷却した。MTBE (10 mL)および10% aq. NaH₂PO₄ (10 mL)を添加した。混合物をEtOAc (20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗淨し; Na₂SO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物551a (69 mg, 92%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 437.2 (M+1)。

【1330】

T182: 化合物551a (68 mg, 0.16 mmol)を無水DMF (0.38 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.4 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(23 mg, 0.080 mmol)を添加した。反応物を0 で1時間攪拌した。ピリジン(0.038 mL, 0.47 mmol)を添加した。反応物を55 で2.5時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAc (20 mL)を添加した。混合物を水(3 × 15 mL)で洗淨した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存ピリジンを、ロータリーエバポレーター上におけるトルエンとの共沸蒸発によって除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物T182 (58 mg, 85%収率)を白色泡状固体として得た。

m/z = 435.2 (M+1); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 5.2, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (dq, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.36 (td, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

【1331】

化合物547b: カリウムtert-ブトキシド(157 mg, 1.40 mmol)およびキノリン-5-カルボキシミドアミド塩酸塩(146 mg, 0.70 mmol)を、マイクロ波バイアル中に量った。1,4-ジオキサン(3.2 mL)中の化合物546 (42 mol% 化合物545, 160 mg, 0.30 mmolを含む)を添加した。混合物をBiotageマイクロ波中において200 で1時間加熱した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc (15 mL)と水(15 mL)とに分配した。有機抽出物を分離し、水(15 mL)で洗淨した。合わせた水性洗淨物をEtOAc (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶出)、部分的に精製された化合物547b (90%純粋, 45 mg, 27%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 494.2 (M+1)、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1332】

化合物548b: THF (1.1 mL)中の化合物547b (90%純粋, 106 mg, 0.19 mmol)の溶液へ、水(0.2 mL)および12 N aq. HCl (0.19 mL, 2.28 mmol)を室温で連続的に添加した。混合物を室温で7時間攪拌した後、MTBE (20 mL)および1 N aq. NaOH (2.4 mL)を添加した。混合物をsat. aq. NaHCO₃ (20 mL)で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物548b (73 mg, 84%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 450.2 (M+1)。

【1333】

10

20

30

40

50

化合物549b: CH₂Cl₂ (1.6 mL)中の化合物548b (73 mg, 0.16 mmol)の溶液へ、室温でデス-マーチンペルヨージナン(138 mg, 0.33 mmol)を添加した。反応物を室温で5時間攪拌した後、追加量のデス-マーチンペルヨージナン(69 mg, 0.16 mmol)を添加した。反応物を室温でさらに2時間攪拌し、10% aq. Na₂SO₃ (10 mL)および10% aq. NaHCO₃ (10 mL)でクエンチした。室温で5分間攪拌した後、混合物をCH₂Cl₂ (3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ; 濾過し; 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物549b (59 mg, 81%収率)を白色フォームとして得た。m/z = 448.2 (M+1)。

【1334】

化合物550b: ギ酸エチル(0.31 mL, 3.85 mmol)中の化合物549b (57 mg, 0.13 mmol)の攪拌溶液へ、0 のナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.29 mL, 1.27 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、0 へ冷却した。12 N aq. HCl (0.12 mL, 1.44 mmol)、EtOH (1.2 mL)、および塩酸ヒドロキシルアミン(14 mg, 0.20 mmol)を、連続的に添加した。混合物を55 で5時間加熱し、濃縮した。残渣をEtOAc (20 mL)とsat. aq. NaHCO₃ (20 mL)とに分配した。水相を分離し、EtOAc (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶出)、化合物550b (49 mg, 81%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 473.2 (M+1)。

【1335】

化合物551b: 化合物550b (48 mg, 0.10 mmol)をMeOH (1.0 mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中25 wt.%, 0.047 mL, 0.21 mmol)を添加した。反応混合物を55 で1時間攪拌し、室温へ冷却した。混合物をCH₂Cl₂ (20 mL)と10% aq. NaH₂PO₄ (10 mL)とに分配した。水相を分離し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し; Na₂SO₄で乾燥させ; 濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物551b (39 mg, 81%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 473.2 (M+1)。

【1336】

T183: 化合物551b (38 mg, 0.080 mmol)を無水DMF (0.2 mL)中に溶解し、溶液を0 へ冷却した。DMF (0.2 mL)中の1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(11.5 mg, 0.040 mmol)を添加した。反応物を0 で1時間攪拌した。ピリジン(0.032 mL, 0.40 mmol)を添加した。反応物を55 で2時間加熱し、室温へ冷却した。EtOAc (20 mL)を添加した。混合物を水(3 × 20 mL)で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶出)、化合物T183 (28 mg, 74%収率)を白色泡状固体として得た。m/z = 471.2

(M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (ddd, J = 8.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.51 (dq, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【1337】

T184: 化合物T50 (140 mg, 0.319 mmol)、ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ピス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II) (13.1 mg, 0.031 mmol)、EtOH (3 mL)および水(3 mL)の混合物を、空気にオープンな状態で4時間還流した。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過することによって除去した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、化合物T184 (86 mg, 59%収率)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

$m/z = 457.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 5.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.07 – 2.88 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.24 (td, $J = 12.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

【 1 3 3 8 】

T185 : 化合物131 (91 mg 0.207 mmol)、ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸-kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II) (8.5 mg, 0.020 mmol)、EtOH (2 mL)および水(2 mL)の混合物を、空気にオープンな状態で4時間還流した。触媒をセライトのパッドを通して濾過することによって除去した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出)、部分的に精製された生成物を得、これを5分間還流状態でEtOAcによってトリチュレートし、次いで室温へ冷却した。固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、化合物T185 (20 mg, 21%収率)を白色固体として得た。

$m/z = 459.2$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 8.63 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.13 (ddd, $J = 5.2, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.36 (bs, 3H), 3.04 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (dd, $J = 14.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 11.7, 10.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.49 (qd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)

【 1 3 3 9 】

実施例2 : 生物活性方法および材料

A . AREc32ルシフェラーゼレポーターアッセイ

AREc32ルシフェラーゼレポーターアッセイは、培養された哺乳動物細胞におけるNrf2転写因子の内因活性の定量的評価を可能にする。AREc32細胞は、ラットGSTA2抗酸化剤応答エレメント(ARE)配列の8つのコピーの下流に位置するホタルルシフェラーゼ遺伝子を含むレポーター構築物を安定にトランスフェクトしたMCF-7ヒト乳癌細胞に由来する(Wang et al., 2006; CXR Biosciences)。活性のNRF2はARE配列に結合し、ホタルルシフェラーゼ遺伝子の発現を増加させる。試験化合物のNRF2活性化の潜在性を評価するために、AREc32細胞を、DMEM+10% FBS+0.8mg/mL Geneticin中で20,000細胞/ウェルの密度にて黒色の96ウェルプレートに3連でプレティングし、5%のCO₂を含む加湿雰囲気において37 °Cでインキュベートした。翌日、DMSO(ビヒクル)または試験化合物(0.4 ~ 200nMまたは2 ~ 1000nMの濃度範囲)で19時間にわたり細胞を処置した。ONE-Gloルシフェラーゼアッセイ(Promega)を使用してルシフェラーゼ活性を決定した。BMG Phasstarマイクロプレートリーダーで発光シグナルを測定した。試験化合物処置ウェルの平均発光値をDMSO処置ウェルの値に正規化し、誘導倍率(fold-induction)として表した。Windows版GraphPad Prismバージョン6.00(GraphPad Software, La Jolla California USA)を使用してデータを分析した。可変勾配を使用するログ(アゴニスト)対応答を用いた非線形回帰曲線を使用してデータを当てはめた。該当する場合、DMSOと比較して50倍の最大閾値を設定した。EC_{2x}値を曲線から内挿した。EC_{2x}は、GST AREルシフェラーゼレポーター活性を2倍増加させるのに必要な試験化合物の濃度に相当する。

【 1 3 4 0 】

B . ROR アッセイおよび細胞生存率

ROR アッセイ系をIndigo Biosciencesから購入した。この核内受容体アッセイは、ハイブリッド形態のヒトRAR関連オーファン受容体 (ROR)を高レベルで発現するように操作されているヒト細胞株を利用する。天然のROR 受容体のN末端DNA結合ドメイン(DBD)を酵母GAL4-DBDと置換して、GAL4-ROR ハイブリッド核内受容体を生成した。レポーター細胞株に、GAL4上流活性化配列(UAS)の制御下でカプトムシルシフェラーゼ遺

伝子をコードするプラスミドをトランスフェクトする。GAL4は、UASに結合し、下流標的遺伝子の転写を増加させる。GAL4-ROR ハイブリッドは構成的活性型である。したがって、このレポーターアッセイ系の原理応用は、ヒトROR に対するインバースアゴニスト活性を数量化するために試験化合物をスクリーニングすることである。試験化合物のROR インバースアゴニスト活性を評価するために、レポーター細胞を白色の96ウェルプレートに3連でプレATINGし、5%のCO₂を含む加湿雰囲気において37 °Cで23時間にわたり、DMSO(ビヒクル)または試験化合物(0.4~200nMまたは2~1000nMの濃度範囲)で処置した。このインキュベーションの後、ルシフェリンをウェルに加え、BMG Pherastarマイクロプレートリーダーを使用して発光シグナルを測定することにより、ルシフェラーゼ活性を決定した。生細胞マルチプレックスアッセイ(Indigo Biosciences)を使用して生存率を決定した。試験化合物試料の値をDMSO処置試料の値に正規化した。Windows版GraphPad Prismバージョン6.00(GraphPad Software、La Jolla California USA)を使用してデータを分析した。可変勾配を使用するログ(阻害剤)対正規化された応答を用いた非線形回帰分析を適用してデータをフィッティングし、ROR の阻害IC₅₀値および細胞生存率を決定した。

【1341】

C. 分化した初代ヒトT細胞からのIL-17放出および細胞生存率

初代ヒト凍結保存CD4+T細胞(Lonza、ドナー番号0000402103)を製造元の推奨に従ってLymphocyte Growth Medium-3(LGM-3、Lonza)にプレATINGし、5%のCO₂を含む加湿雰囲気において37 °Cでおよそ3時間にわたって回復させた。回復ステップの後、細胞を遠心処理によって収集し、DMSO(ビヒクル)または試験化合物(2~500nMまたは4~1000nMの濃度範囲)を含んだLGM-3培地中で約140,000細胞/ウェルの密度にて96ウェルプレートに再度プレATINGした。各試験条件に対して3連のウェルをプレATINGした。DMSO(最終濃度 0.1%)をビヒクルとして使用した。プレATING直後、Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28(Life Technologies、1:2.5のビーズ対細胞比)を加えることによってCD4+T細胞を活性化させ、次のサイトカイン：形質転換増殖因子-α(TGF-α、5ng/mL)、IL-6(20ng/mL)、IL-23(20ng/mL)、およびIL-1(10ng/mL)の混合物を加えることによってTh17細胞に分化させた。未分化の対照細胞にはサイトカインIL-2(50ng/mL)のみを与えた。ヒト組換えサイトカインは全てR&D Systemsから購入した。5%のCO₂を含む加湿雰囲気において37 °Cで46時間のインキュベーションの後、プレートを250×gで3分間遠心処理し、上清の半分をIL-17Aアッセイ(以下参照)で使用するため新しいプレートに移した。細胞生存率は、CyQuant Direct Assay(Life Technologies)を使用して元々のプレートで評価した。試験化合物試料のCyQuant値をDMSO処置試料の値に正規化した。均質時間分解蛍光(HTRF)アッセイ(Cisbio Bioassays)を製造元のプロトコルに従って使用して、上清中のIL-17Aの濃度を測定した。このアッセイは、低容量の白一色の384ウェルプレート(Greiner Bio-One)において室温で行った。試料および標準物質(段階希釈したヒト組換えIL-17A(0~5,000pg/mLの濃度範囲、Cisbio Bioassays)を抗ヒトIL-17A抗体複合体とともに16時間インキュベートし、Pherastar FSマイクロプレートリーダー(BMG Labtech)をHTRFモード(337nmでの励起ならびに665nmおよび620nmでの発光)で使用して蛍光を測定した。IL-17Aの濃度を各ウェルからの上清の2連のアリコートで評価し、1つの試験条件当たり合計6つの読み取り値を得た。665nm/620nmのシグナル比を計算し、各試料中のIL-17Aの濃度を標準曲線からの内挿によって決定した。試験化合物試料のIL-17A値をDMSO処置試料の値に正規化した。Windows版GraphPad Prismバージョン6.00(GraphPad Software、La Jolla California USA)を使用してデータを分析した。可変勾配を使用するログ(阻害剤)対正規化された応答を用いた非線形回帰分析を適用してデータをフィッティングし、IL-17Aレベルの阻害IC₅₀値および細胞生存率を決定した。

【1342】

(表1) hIL17阻害、ROR 阻害、およびNRF2活性化アッセイにおける化合物活性

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T1		603	N/A	487
T2		120	N/A	247
T3		124	N/A	232

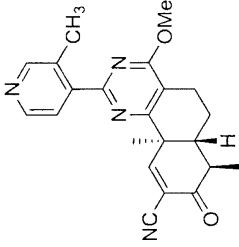
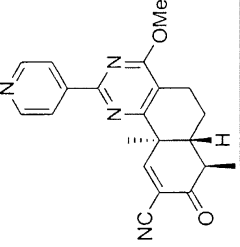
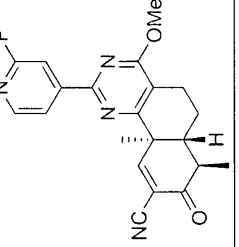
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T4		142	N/A	449
T5		178	N/A	365
T6		152	N/A	341

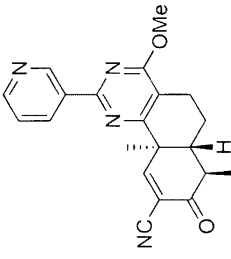
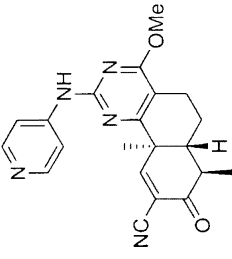
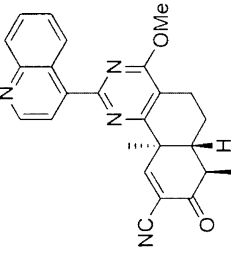
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T7		176	N/A	388
T8		299	185	534
T9		114	67	510

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T10		N/A	N/A	N/A
T11		>2000	N/A	2438
T12		N/A	N/A	N/A

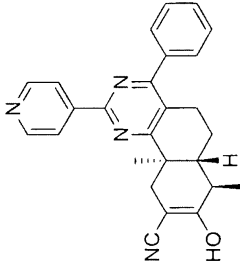
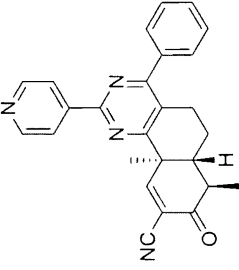
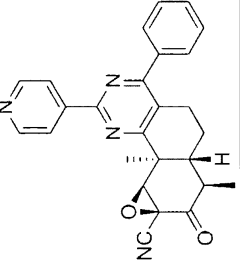
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T13		748	476	>2000
T14		71	84	281
T15		117	N/A	738

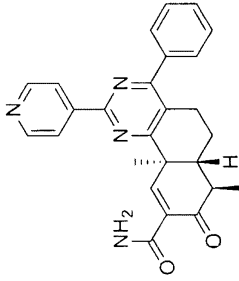
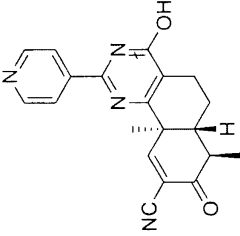
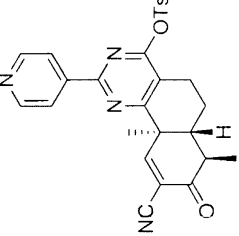
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T16		305	223	1000
T17		>2000	N/A	839
T18		100	N/A	381

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T19		143	N/A	741
T20		425	N/A	608
T21		233	N/A	443

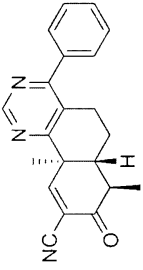
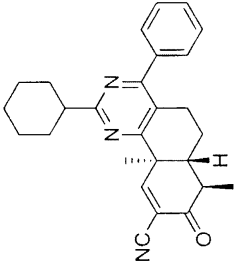
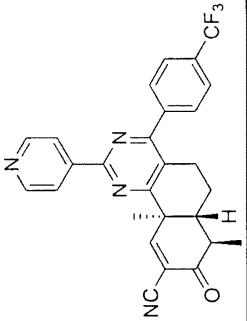
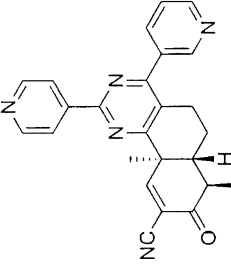
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T22		608	N/A	90
T23		255	40	144
T24		399	N/A	171
T25		278	N/A	449

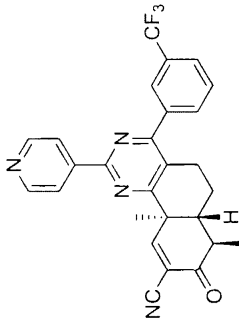
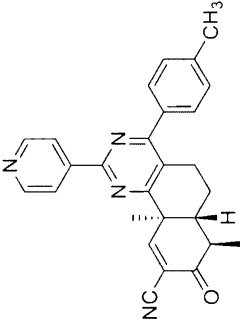
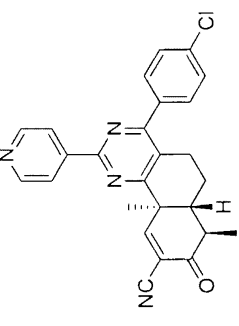
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T26		220	N/A	267
T27		145	N/A	181
T28		190	N/A	141

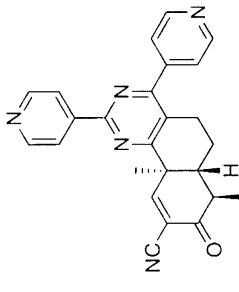
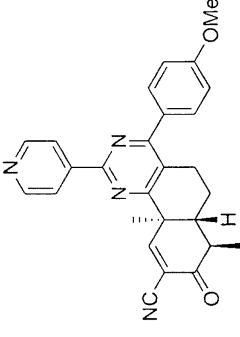
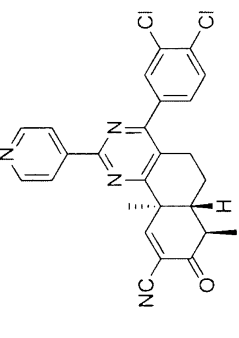
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T29		337	N/A	484
T30		165	N/A	136
T31		228	N/A	186

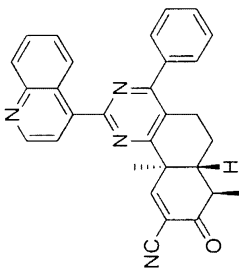
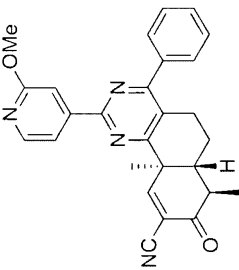
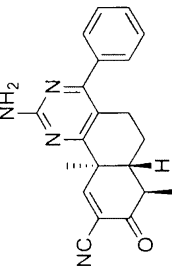
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T32		54	68	272
T33		126	40	480
T34		482	N/A	469

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR _γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T35		287	N/A	575
T36		161	125	484
T37		52	32	351

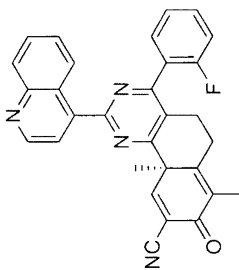
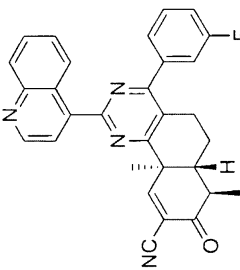
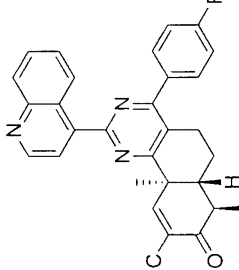
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T38		504	374	>2000
T39		87	63	427
T40		67	63	273

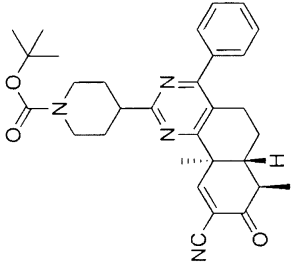
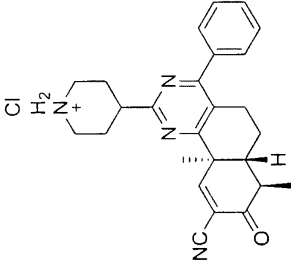
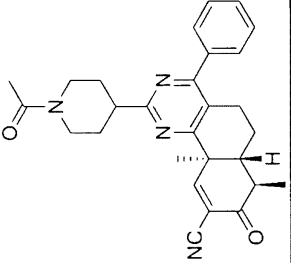
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR _γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T44		85	60	596
T45		723	1057	>2000
T46		116	177	735

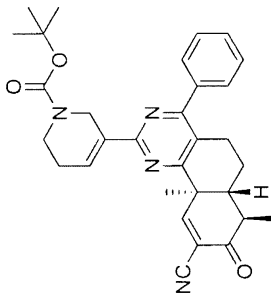
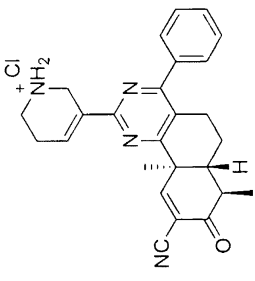
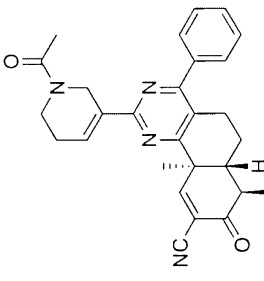
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T47		238	38	622
T48		171	225	460
T49		121	181	491

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T50		49	40	256
T51		50	47	364
T52		50	35	272

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T53		69	33	380
T54		89	31	483
T55		1117	590	>2000

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T56		51	46	193
T57		113	77	419
T58		91	69	155

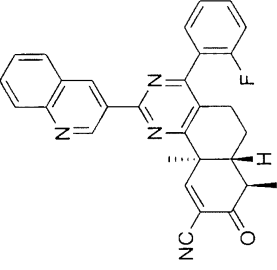
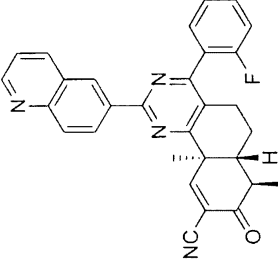
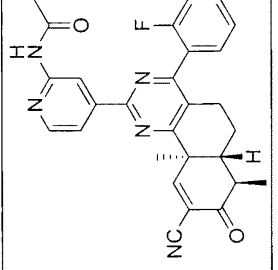
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T59		155	34	311
T60		195	N/A	380
T61		112	60	461

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T62		130	39	401
T63		42	21	259
T64		114	35	425

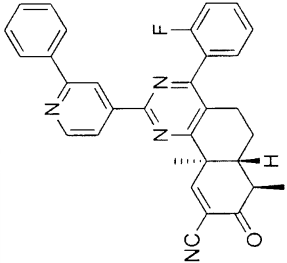
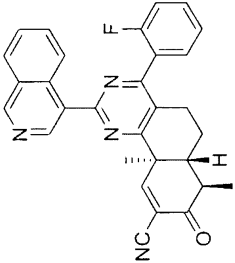
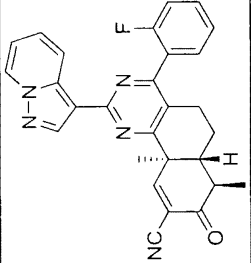
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T65		129	29	463
T66		64	39	190
T67		108	63	208

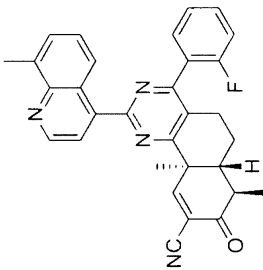
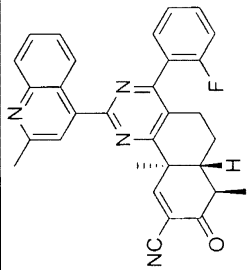
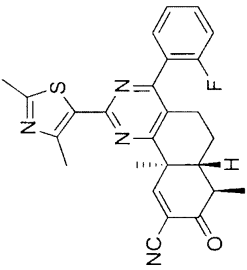
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T68		121	31	253
T69		49	20	227
T70		153	61	391

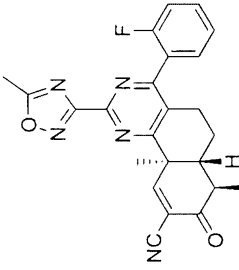
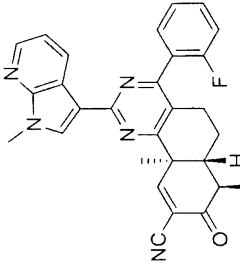
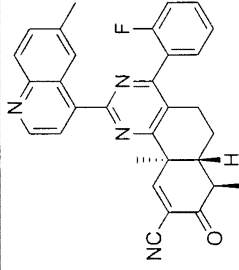
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T71		229	198	780
T72		135	N/A	374
T73		141	69	407

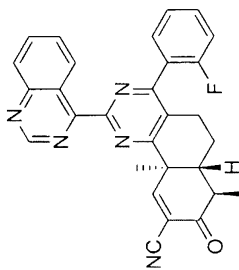
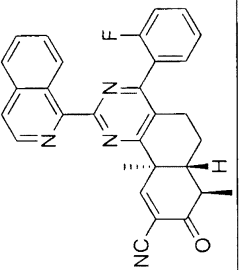
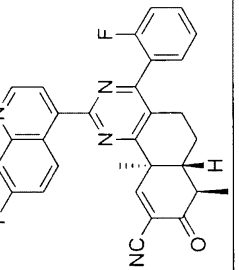
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T74		57	49	507
T75		82	42	552
T76		82	35	315

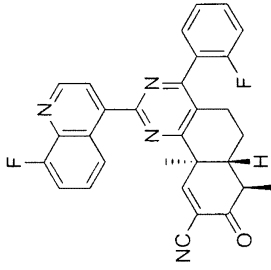
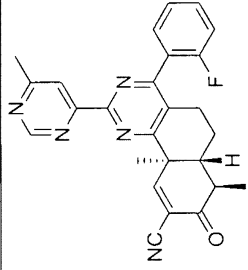
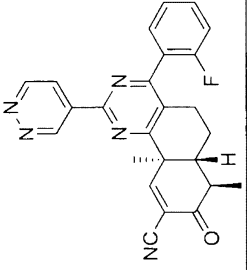
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T77		82	31	264
T78		184	89	629
T79		77	143	109

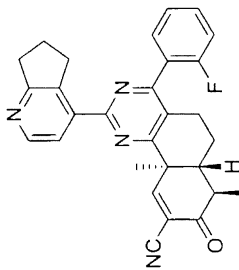
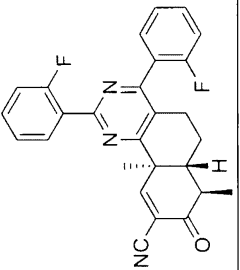
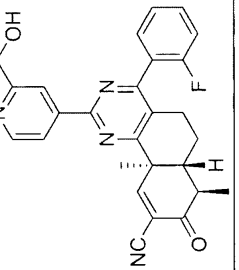
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T80		82	58	312
T81		247	N/A	705
T82		169	N/A	480

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T83		72	35	484
T84		73	36	321
T85		88	38	307

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T86		112	33	276
T87		88	109	245
T88		99	N/A	177

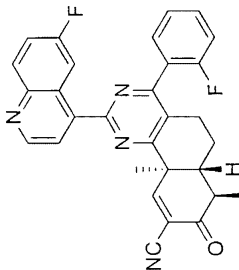
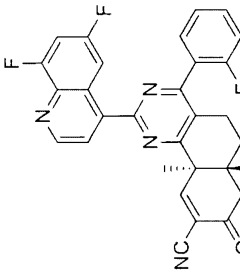
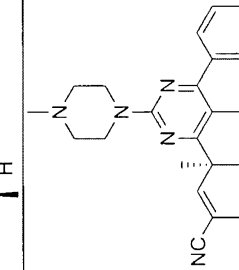
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T89		87	62	274
T90		90	37	301
T91		323	265	552

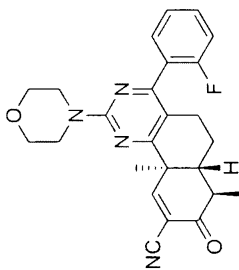
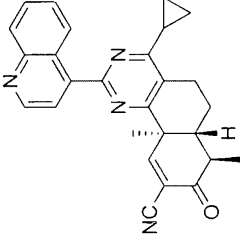
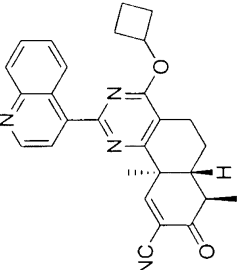
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T92		164	97	491
T93		67	101	283
T94		52	58	321

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T95		61	68	430
T96		135	58	492
T97		80	35	330

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T98		>2000	>1000	>2000
T99		194	189	508
T100		212	178	865

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T101	<p>化合物</p>	117	200	295
T102		59	153	287
T103		144	38	277

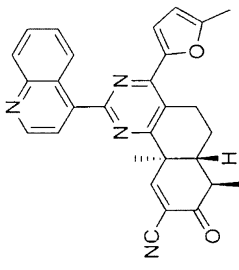
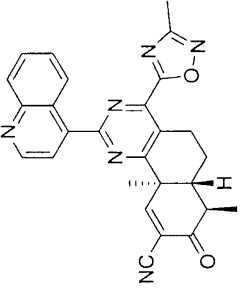
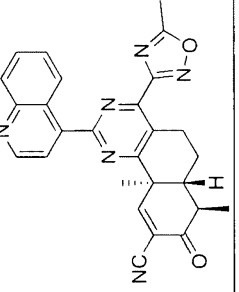
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T104		92	86	293
T105		44	65	292
T106		98	173	139

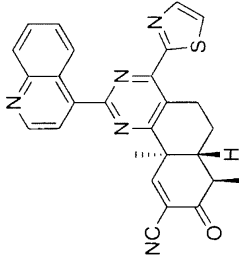
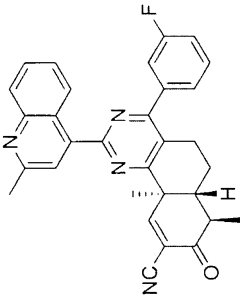
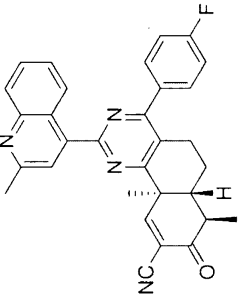
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T107		101	170	284
T108		97	21	225
T109		80	18	251

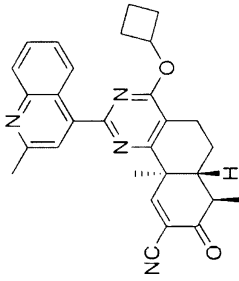
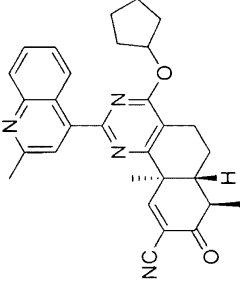
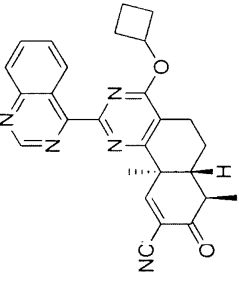
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T110		82	37	317
T111		60	19	317
T112		87	85	559

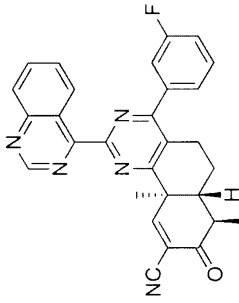
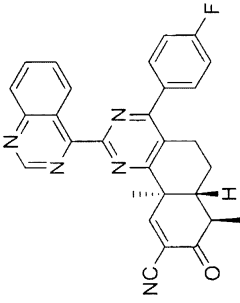
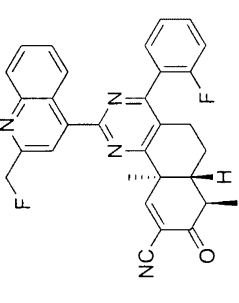
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC $_{50}$ (nM)	hIL17 IC $_{50}$ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T113		91	48	734
T114		89	46	484
T115		58	14	260

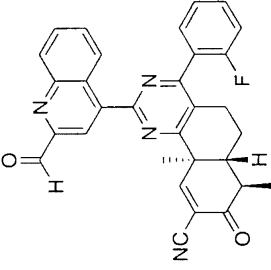
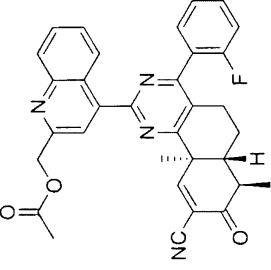
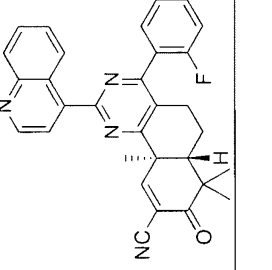
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T116		97	65	303
T117		73	58	232
T118		71	28	395

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T119		70	37	351
T120		51	29	334
T121		73	36	390

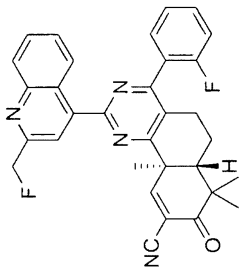
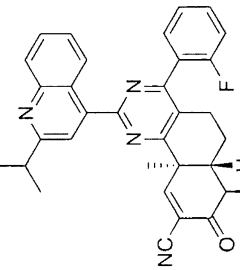
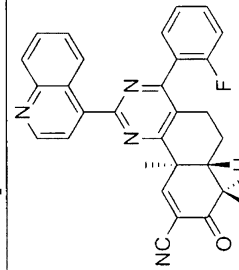
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T122		60	31	402
T123		55	20	371
T124		65	22	220

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T125		117	27	549
T126		56	36	280
T127		60	36	343

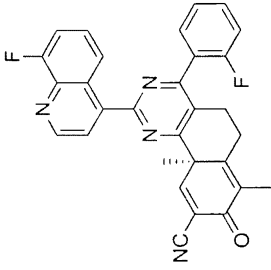
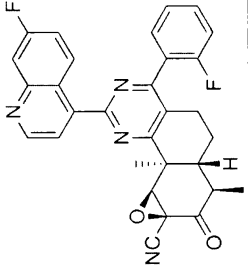
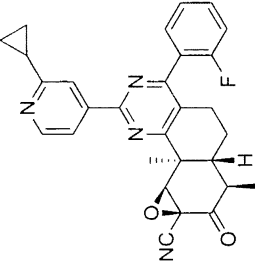
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T128		238	N/A	1385
T129		394	N/A	697
T130		183	N/A	692

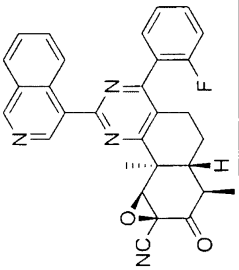
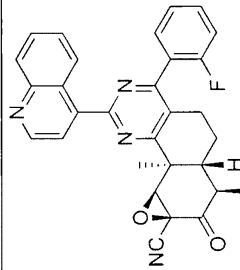
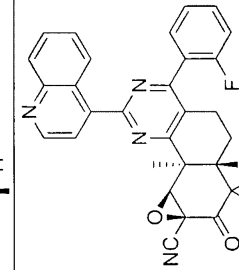
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T131		N/A	N/A	N/A
T132		113	74	437
T133		162	N/A	1199

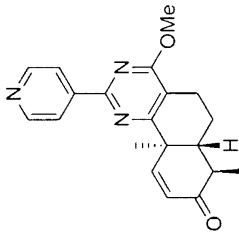
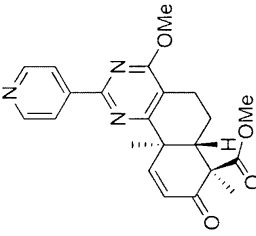
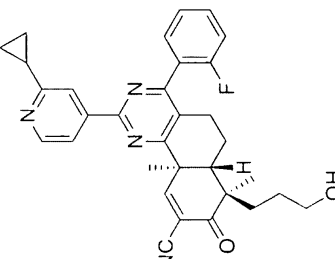
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T134		881	N/A	3137
T135		2048	N/A	>2000
T136		132	25	518

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T137		114	9	274
T138		108	167	641
T139		162	104	222

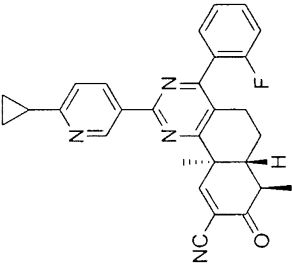
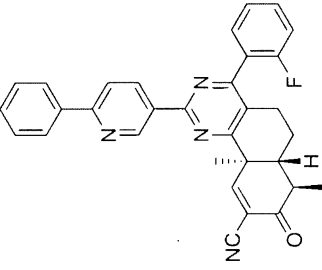
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T140		179	26	451
T141		236	22	557

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T142		143	77	217
T143		210	94	538
T144		117	72	299

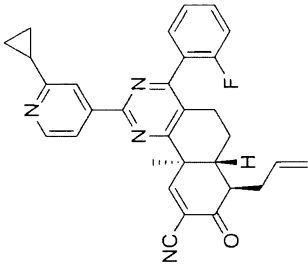
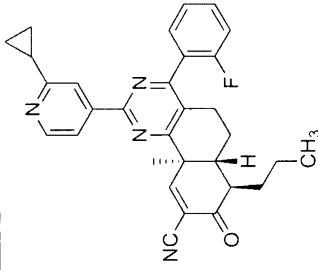
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T145		44	15	337
T146		49	10	447

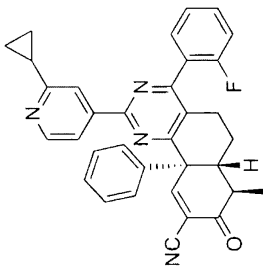
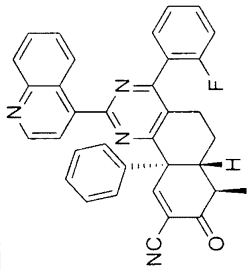
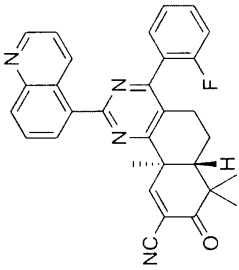
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T147		287	54	>2000
T148		259	77	1758
T149		45	14	330

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T150		>2000	N/A	>2000
T151		100	54	1111
T152		81	46	323

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T153		102	52	282
T154		119	65	469
T155		100	71	267

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T156		112	54	333
T157		83	23	304
T158		36	16	315

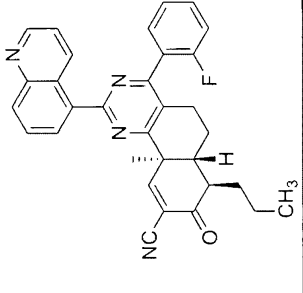
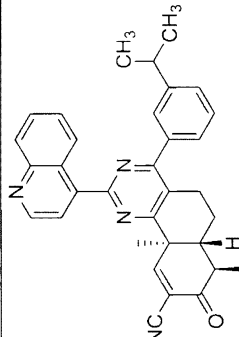
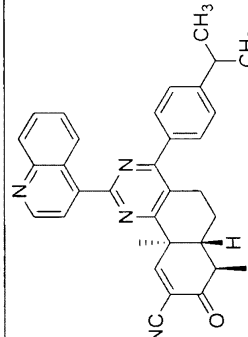
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T159		32	22	337
T160		95	22	418
T161		134	N/A	158

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T162	<p>化合物</p>	129	50	601
T163		179	N/A	312
T164		201	352	1059

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T165		274	65	863
T166		141	31	878
T167		251	106	493

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T168		156	32	1239
T169		118	35	540
T170		245	147	1222

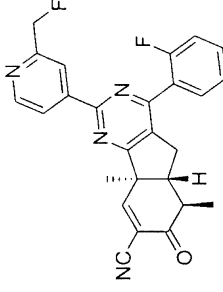
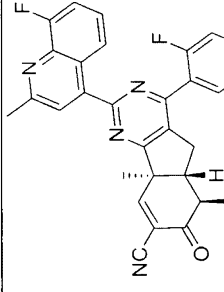
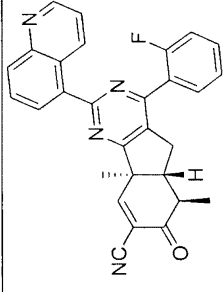
10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR _γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T171		263	120	1474
T172		189	N/A	998
T173		717	N/A	>2000

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T174		190	N/A	>2000
T175		484	329	>2000
T176		834	455	>2000

10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T1177		151	N/A	491
T1178		113	130	444
T1179		115	27	649

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T180		61	21	494
T181		158	N/A	518
T182		37	44	892

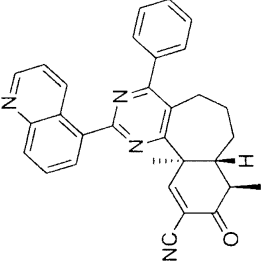
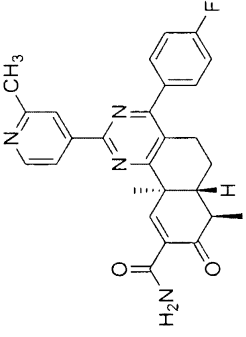
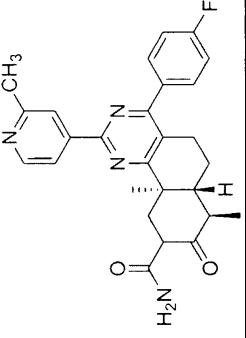
10

20

30

40

50

化合物 ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T183		94	70	1868
T184		293	N/A	1832
T185		>2000	N/A	>2000

10

20

30

40

50

化合物ID	化合物	ROR γ IC ₅₀ (nM)	hIL17 IC ₅₀ (nM)	NRF2 ARE 2 \times (nM)
T186		382	195	>2000
T187		277	N/A	>2000

10

20

30

40

【1343】

本明細書に開示され特許請求される化合物、組成物、および方法の全ては、本開示に照らせば過度の実験を行うことなく作製および実行することができる。本開示はいくつかの態様に重点を置いている場合があり、または好ましい態様の観点から記載されている場合があるが、本発明の趣旨、範囲、および概念を逸脱することなく本化合物、組成物、および方法に変更および改変が適用され得ることは、当業者には明らかであろう。当業者にとって明らかな変更および改変は全て、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨、範囲、および概念の範疇内と見なされる。

【1344】

50

参考文献

以下の参考文献は、それらが模範的な手順の詳細または本明細書に記載の事柄を補足する他の詳細を提供する限りにおいて、参照により本明細書に明確に組み入れられる。

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Bolli, *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 13:955-959, 2003.

Bradshaw, *et al.*, *Advanced Synthesis and Catalysts*, 351:2482-2490, 2009.

Bronner, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2016, Published Online Ahead of Print

Fujiwara, *et al.*, *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014. 10

Gaffen, *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

Garigipati, *Tetrahedron Letters*, 31(14):1969-1972, 1990.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Miosse and Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008. 20

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th Ed., Wiley, 2013.

Waite and Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

Yang, *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.

Zhang, *et al.*, *Acta Pharmacologica Sinica*, 36:71-87, 2015.

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 407/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/044 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/04
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 401/04 C S P
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 407/14
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 491/044

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チアン シン

アメリカ合衆国 7 5 0 6 3 - 2 6 4 8 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1
 スイート 1 5 0 内

(72)発明者 ベンダー クリストファー エフ .

アメリカ合衆国 7 5 0 6 3 - 2 6 4 8 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1
 スイート 1 5 0 内

(72)発明者 ビスニック メレアン

- アメリカ合衆国 75063 - 2648 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801
スイート 150 内
- (72)発明者 ホータマー マーサ アール .
- アメリカ合衆国 75063 - 2648 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801
スイート 150 内
- (72)発明者 シェルドン ザッカリー エス .
- アメリカ合衆国 75063 - 2648 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801
スイート 150 内
- (72)発明者 リー チタセ
- アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ 3915 スイ
ート エイ - 1 内
- (72)発明者 カブレイズ ブラッドリー ウィリアム
- アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ 3915 スイ
ート エイ - 1 内
- (72)発明者 ボルトン ゲイリー
- アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ 3915 スイ
ート エイ - 1 内
- (72)発明者 コーンバーグ ブライアン
- アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー リサーチ パーク ドライブ 3915 スイ
ート エイ - 1 内
- 審査官 安藤 倫世
- (56)参考文献 国際公開第2015 / 112792 (WO, A1)
特表2014 - 501250 (JP, A)
国際公開第2015 / 198232 (WO, A1)
国際公開第2016 / 084790 (WO, A1)
山中 宏、宮崎 浩、村上尚道、光学活性体のプレパレーション・生理活性・利用、季刊化
学総説 光学異性体の分離、日本、株式会社学会出版センター、1999年06月10日、No.6、P
.8-9,124,212-213、甲第3号証
加藤隆一、光学異性薬物の研究の流れ、薬事、日本、薬事時報社、1987年10月01日、第2
9巻、第10号、P.2039-2042、甲第4号証
野平博之、光学活性体 その有機工業化学、日本、株式会社朝倉書店、1989年
HUERTA CARLOS; ET AL, CHARACTERIZATION OF NOVEL SMALL-MOLECULE NRF2 ACTI
VATORS: STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL 以下備考、BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA
(BBA) - GENERAL SUBJECTS, NL, ELSEVIER, 2016年07月27日、VOL:1860, NR:11, PAG
E(S):2537 - 2552, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.026>, VALIDATION OF ST
EREOSPECIFIC KEAP1 BINDING
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)