

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5312466号
(P5312466)

(45) 発行日 平成25年10月9日 (2013. 10. 9)

(24) 登録日 平成25年7月12日 (2013. 7. 12)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 217/02 (2006. 01) C O 7 D 217/02
C O 7 D 401/12 (2006. 01) C O 7 D 401/12
C O 7 D 409/04 (2006. 01) C O 7 D 409/04
C O 7 D 401/14 (2006. 01) C O 7 D 401/14
C O 7 D 413/14 (2006. 01) C O 7 D 413/14

請求項の数 33 (全 300 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-531755 (P2010-531755)	(73) 特許権者	303046299
(86) (22) 出願日	平成21年10月1日 (2009. 10. 1)		旭化成ファーマ株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/005072		東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
(87) 国際公開番号	W02010/038465	(74) 代理人	100146318
(87) 国際公開日	平成22年4月8日 (2010. 4. 8)		弁理士 岩瀬 吉和
審査請求日	平成22年12月16日 (2010. 12. 16)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	61/102, 086		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成20年10月2日 (2008. 10. 2)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 金山 賢敦
		(74) 代理人	230105223
			弁護士 城山 康文
		(72) 発明者	金子 俊介
			東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

最終頁に続く

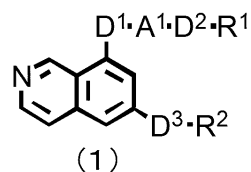
(54) 【発明の名称】 8位置換イソキノリン誘導体及びその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)：

【化1】

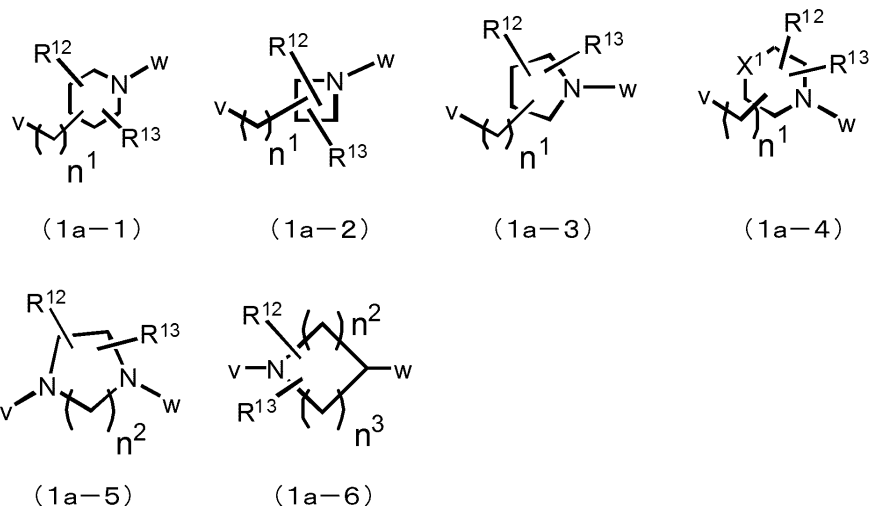


〔式(1)中、

D¹は、単結合、-N(R^{1 1})-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-を示し、ここで、R^{1 1}は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

A¹は、単結合、置換されていてもよいアルキレン又は下記式(1a-1)～(1a-6)：

【化 2】

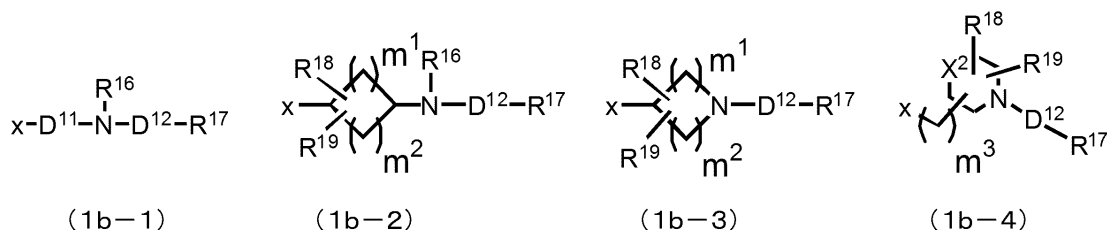


10

(式 (1 a - 1) ~ (1 a - 6) 中、
 n^1 は、0、1 又は 2 の整数であり；
 n^2 は、2 又は 3 の整数であり；
 n^3 は、1 又は 2 の整数であり；
 R^{12} 及び R^{13} は、同一か若しくは異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、
 水酸基又は置換されていてもよいアルキル基を示し；
 X^1 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{14} は、水素原子
 又は置換されていてもよいアルキル基を示し；
 v は、 D^1 との結合を示し；
 w は、 D^2 との結合を示す)
 より選択される 2 価の基のいずれかを示し；
 D^2 は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-N(R^{15})-$ 、 $-C(S)-N(R^{15})-$ 又は $-E-C(O)-$ を示し、ここで、 E は、置換されていてもよいアルキレンを示し、 R^{15} は、水
 素原子又はアルキル基を示し；
 R^1 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基
 、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアリール基、置換されて
 いてもよいアラルキル基、カルバミミドイル基又は下記式 (1 b - 1) ~ (1 b - 4)：
 【化 3】

20

30



40

(式 (1 b - 1) ~ (1 b - 4) 中、
 m^1 は、0、1 又は 2 の整数であり；
 m^2 は、1 又は 2 の整数であり；
 m^3 は、0、1 又は 2 の整数であり；
 X^2 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{14} は、水素原子
 又は置換されていてもよいアルキル基を示し；
 D^{11} は、置換されていてもよいアルキレンを示し；
 D^{12} は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$
 又は $-C(O)-N(R^{15})-$ を示し、ここで、 R^{15} は、水素原子又はアルキル基

50

を示し；

R^{16} 、 R^{18} 及び R^{19} は、同一か若しくは異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^{17} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

x は、 D^2 との結合を示し；

ただし、 R^{17} が、水素原子を示す場合、 D^{12} は、単結合を示す）

より選択される基のいずれかを示し；

ただし、

D^1 が、単結合を示す場合、 A^1 は、上記式 (1a-5) 又は (1a-6) の 2 価の基を示し； 10

D^1 が、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す場合、 A^1 は、単結合、置換されていてもよいアルキレン又は上記式 (1a-1) ~ (1a-4) より選択される 2 価の基のいずれかを示し、ここで、 A^1 が、単結合を示す場合、 D^2 は、置換されていてもよいアルキレン又は $-E-C(O)-$ を示し；

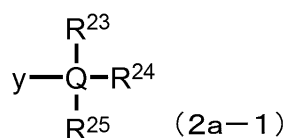
R^1 が、置換されていてもよいアミノ基を示す場合、 D^2 は、置換されていてもよいアルキレン又は $-E-C(O)-$ を示し；

D^3 は、単結合、 $-N(R^{21})-$ 、 $-N(R^{21})-C(O)-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{21} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^2 は、下記式 (2a-1)：

20

【化 4】



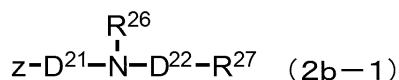
(式 (2a-1) 中、

Q は、置換されていてもよいアリール基を示し；

y は、 D^3 との結合を示し；

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、同一か若しくは異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基又は下記式 (2b-1)： 30

【化 5】



(式 (2b-1) 中、

D^{21} は、単結合又は置換されていてもよいアルキレンを示し； 40

D^{22} は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{28})-$ を示し；

R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} は、同一か若しくは異なっているとしてもよく、各々独立に、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

z は、Q との結合を示し；

ただし、 D^{22} が、単結合を示す場合、 R^{27} は、水素原子を示す）

を示す）

を示す]

で示される化合物又はその塩。

【請求項 2】

50

D^1 が、単結合、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{11} は、前記と同義である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

A^1 が、置換されていてもよいアルキレン又は式(1a-1)～(1a-5) [式(1a-1)～(1a-5)中、 n^1 、 n^2 、 X^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 v 及び w は前記と同義である] より選択される2価の基のいずれかを示す、請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

A^1 が、式(1a-1)～(1a-3)及び(1a-5) [式(1a-1)～(1a-3)及び(1a-5)中、 n^1 、 n^2 、 R^{12} 、 R^{13} 、 v 及び w は前記と同義である] より選択される2価の基のいずれかを示す、請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

10

【請求項5】

n^1 が、0又は1の整数である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

D^2 が、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

D^2 が、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

20

【請求項8】

R^1 が、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項9】

R^1 が、式(1b-1)～(1b-4) [式(1b-1)～(1b-4)中、 m^1 、 m^2 、 m^3 、 X^2 、 D^{11} 、 D^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び x は前記と同義である]より選択される2価の基のいずれかを示す、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項10】

D^3 が、単結合又は $-N(R^{21})-C(O)-$ を示し、ここで、 R^{21} は、前記と同義である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

30

【請求項11】

D^3 が、単結合を示す、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

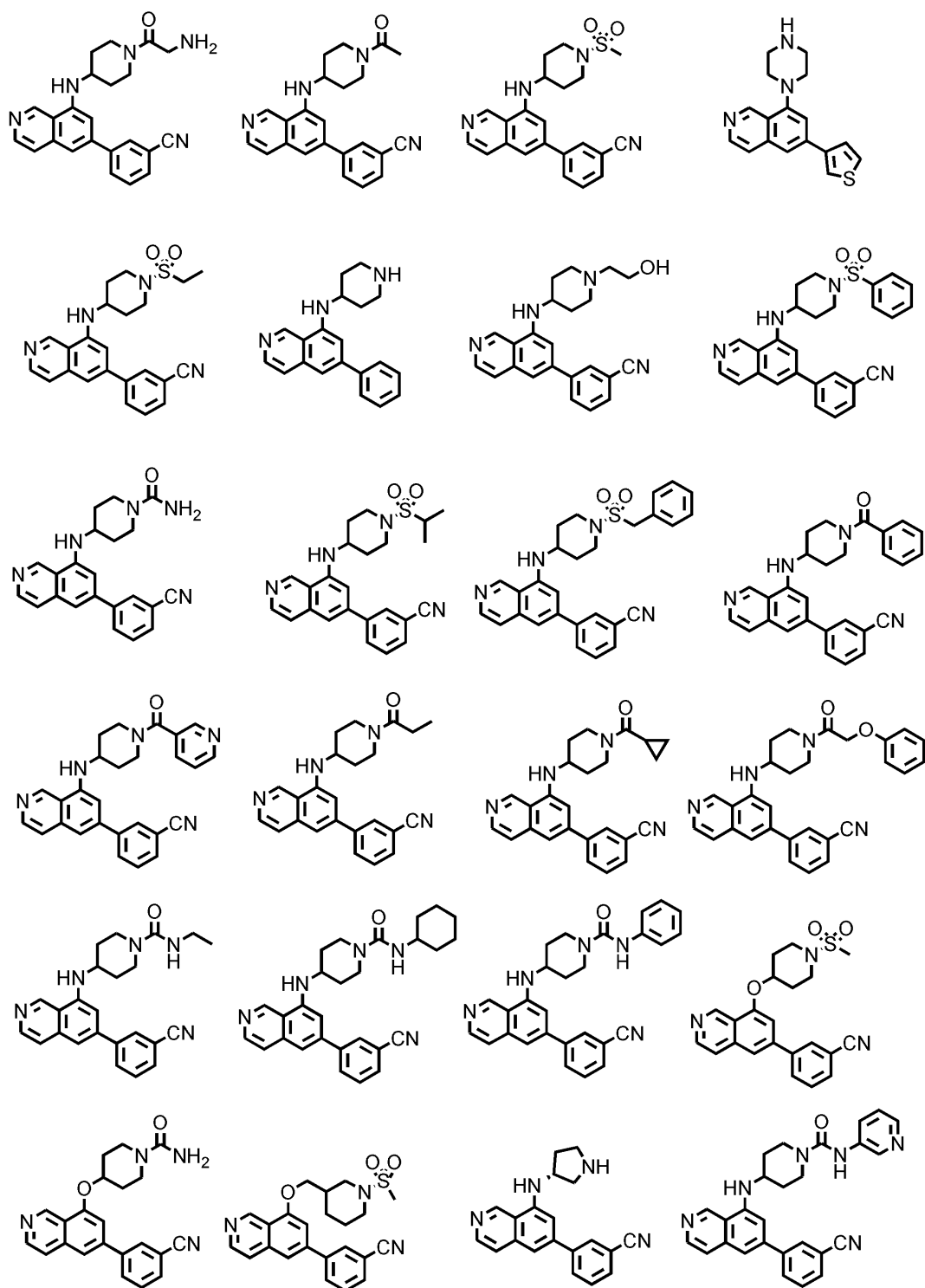
【請求項12】

式(2a-1)における Q が、単環式芳香族基を示す、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項13】

以下の群より選ばれた化合物又はその塩。

【化 6】



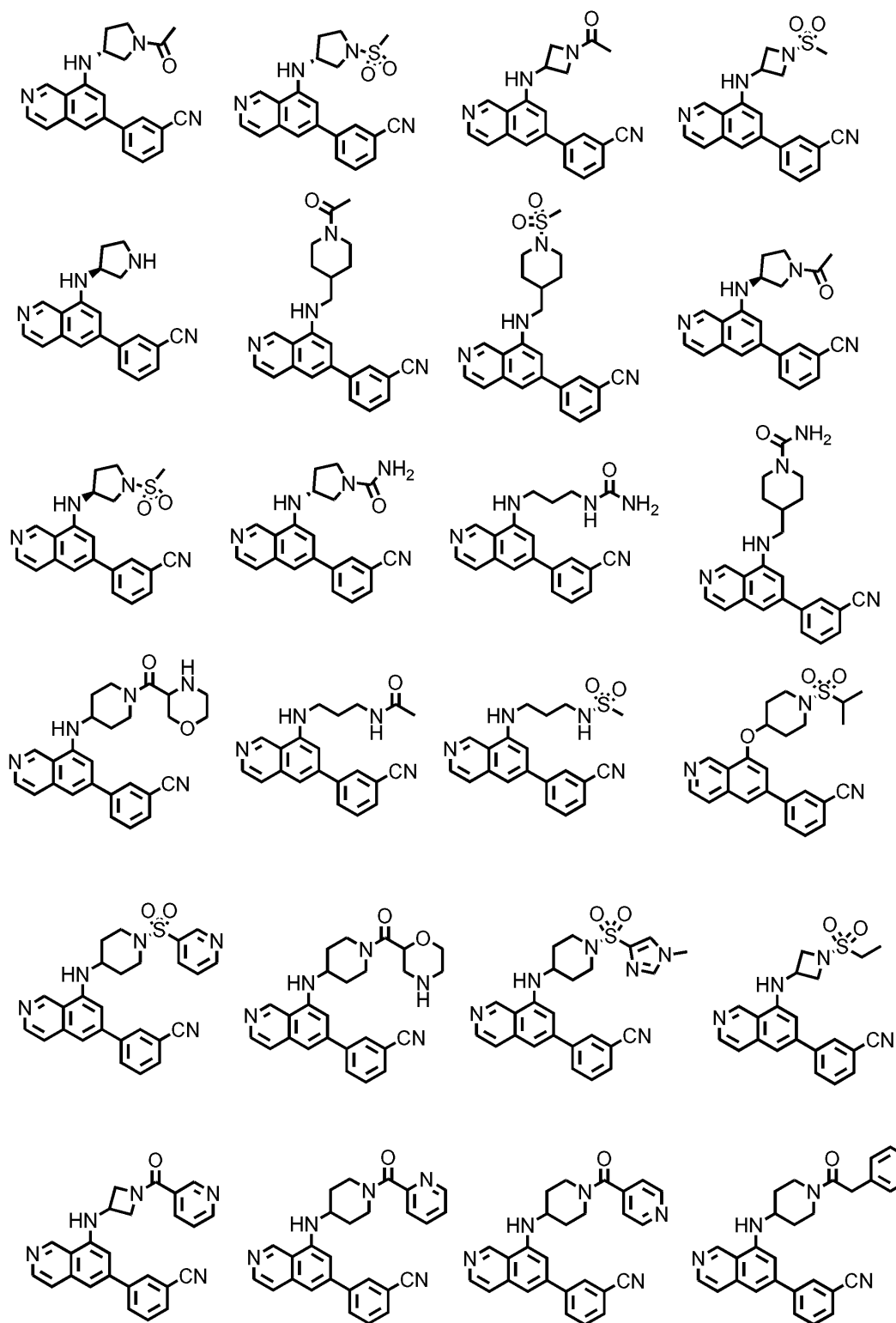
10

20

30

40

【化 7】



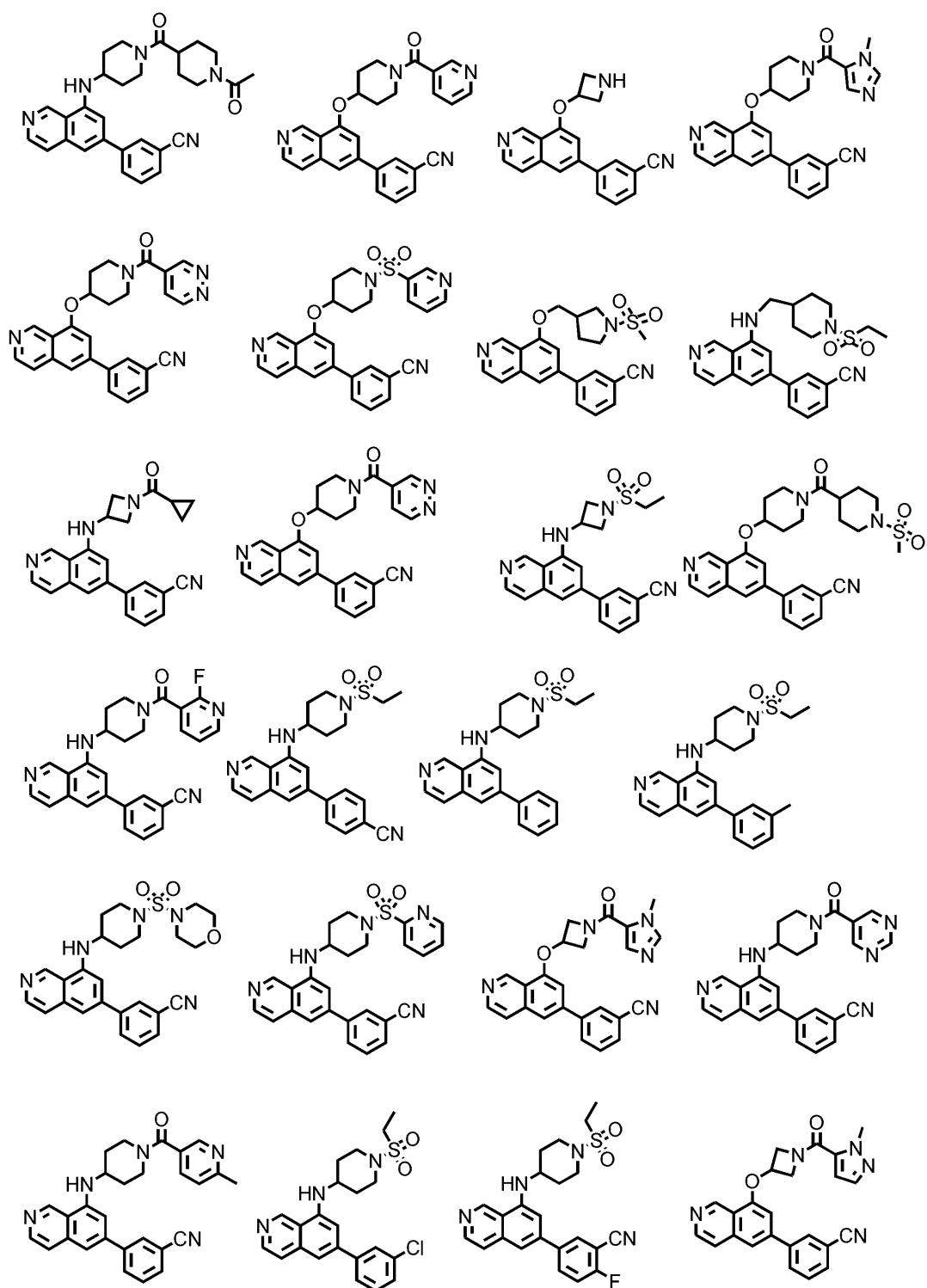
10

20

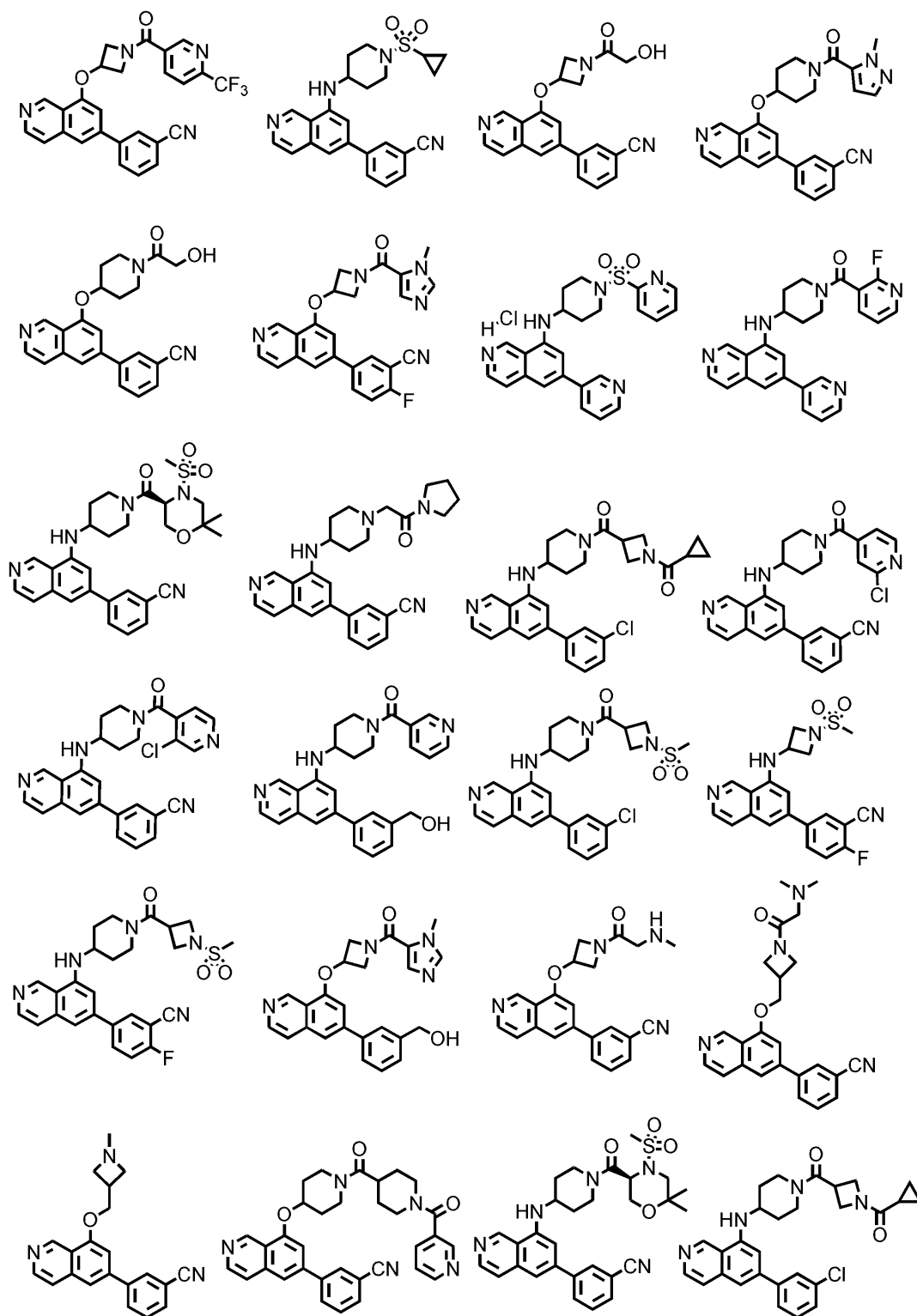
30

40

【化 8】



【化 9】



10

20

30

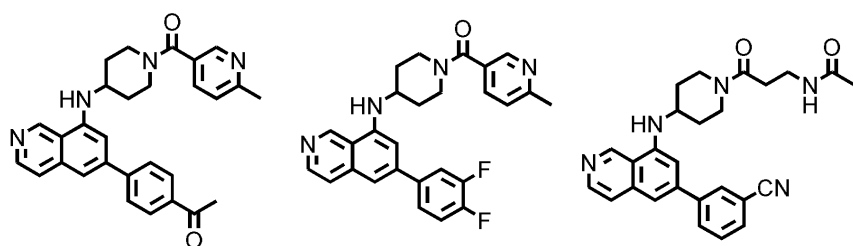
40

Chemical structures of 15 novel compounds (15a-15o) are displayed, featuring a 6-cyano-2-quinolinecarboxamide core substituted with various piperidine and tetrahydrofuran derivatives.

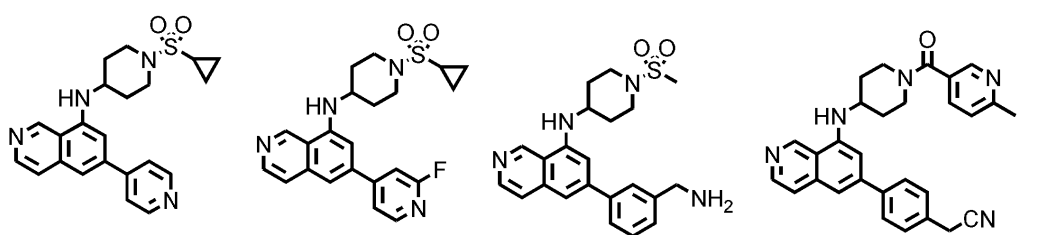
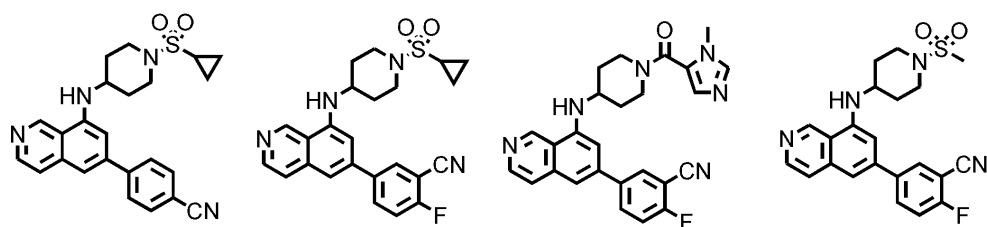
30

40

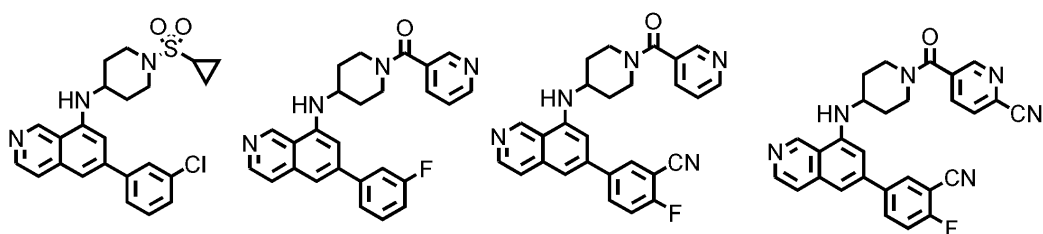
【化 1 1】



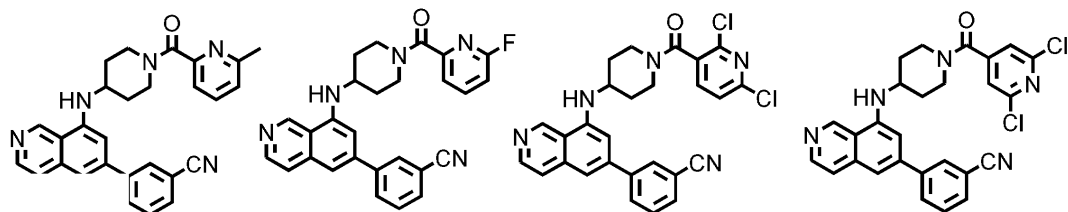
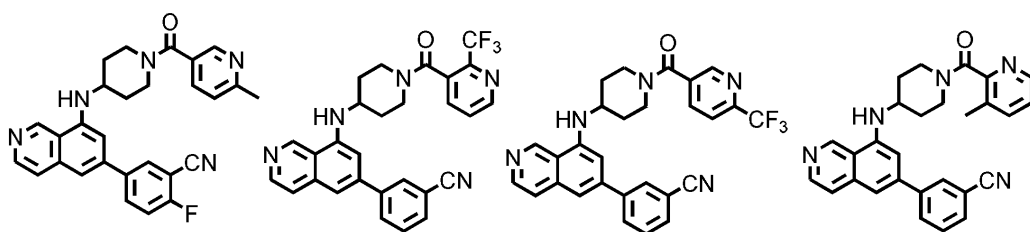
10



20



30



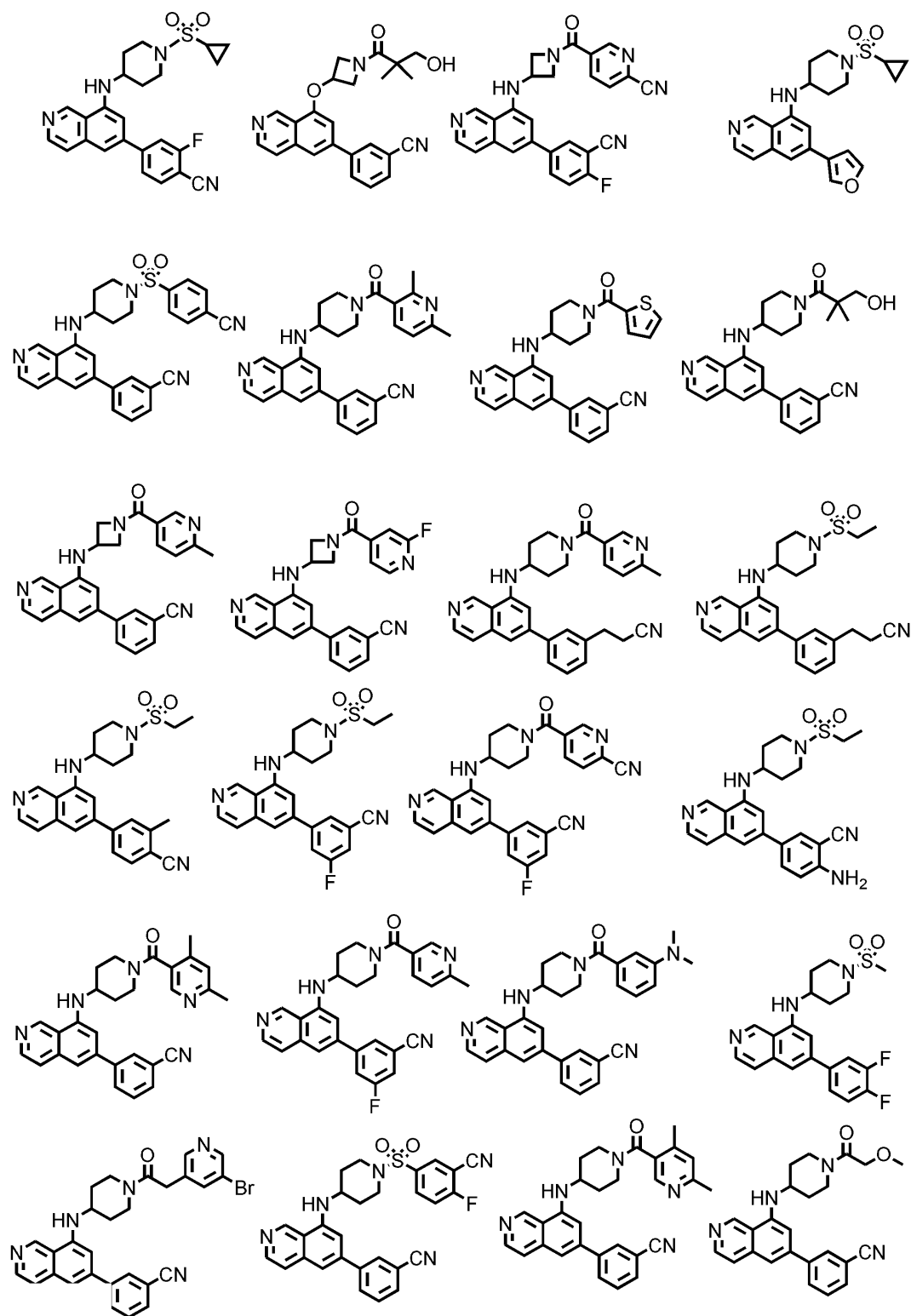
40

[illegible]

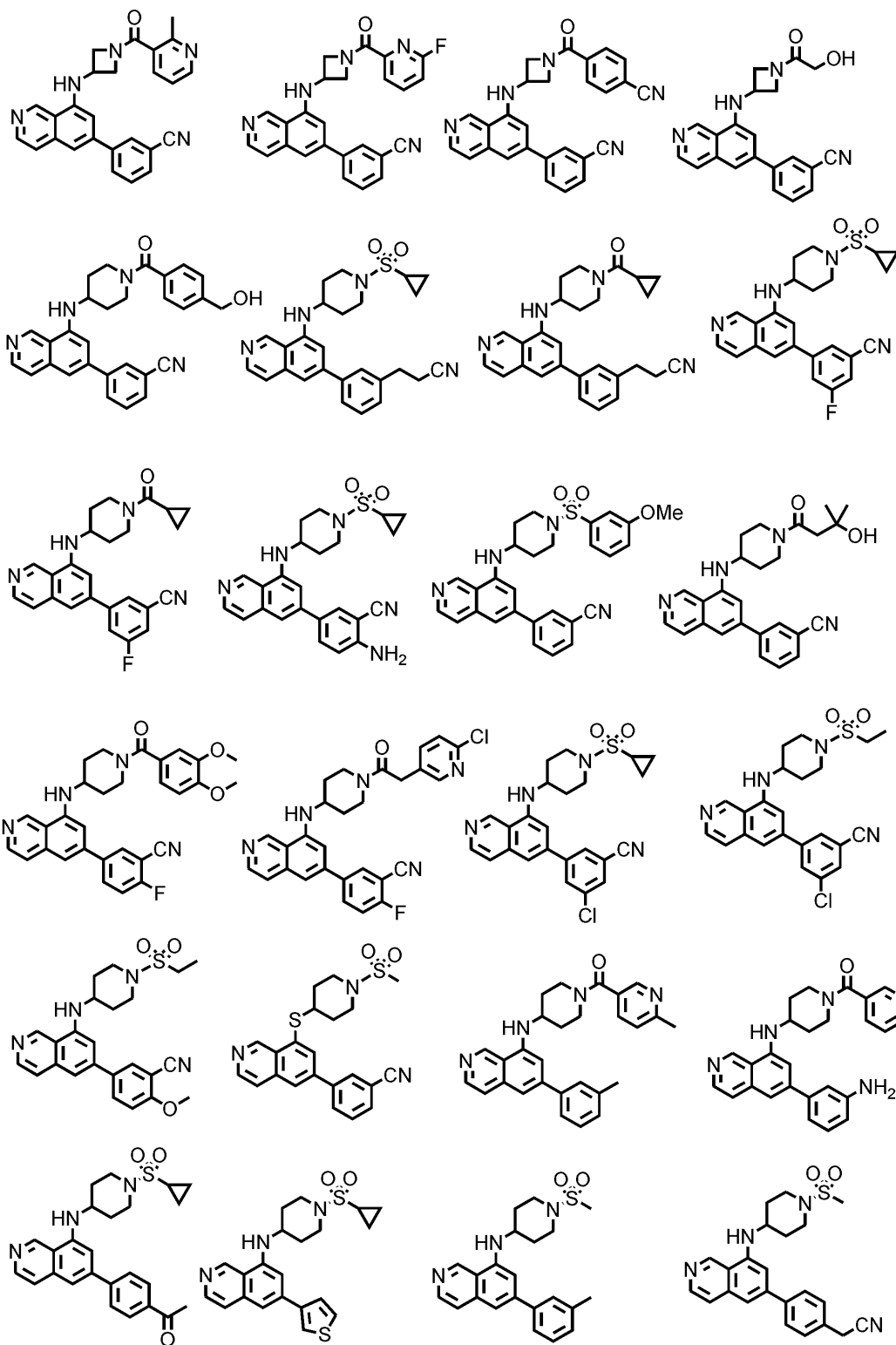
30

40

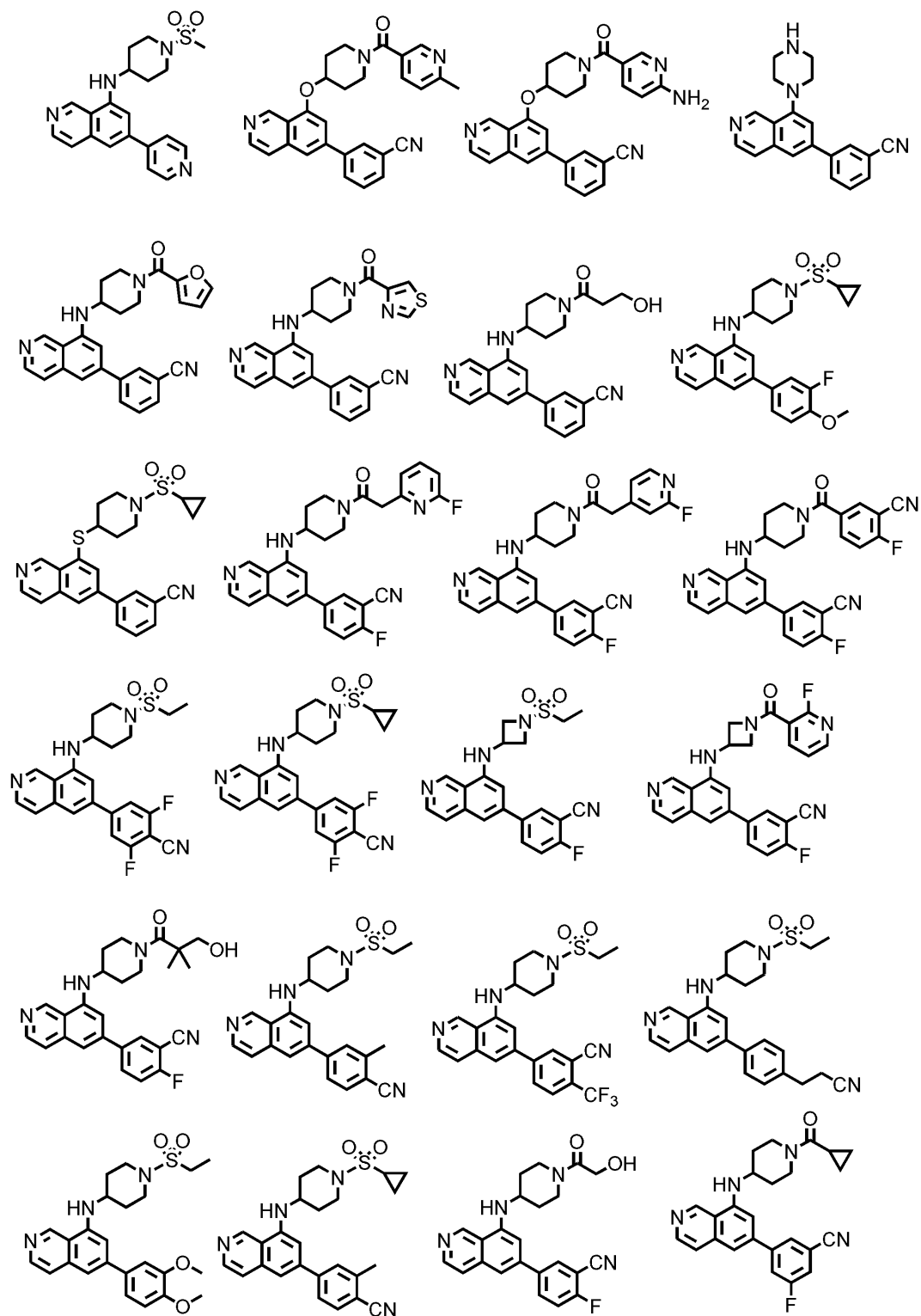
【化 1 3】



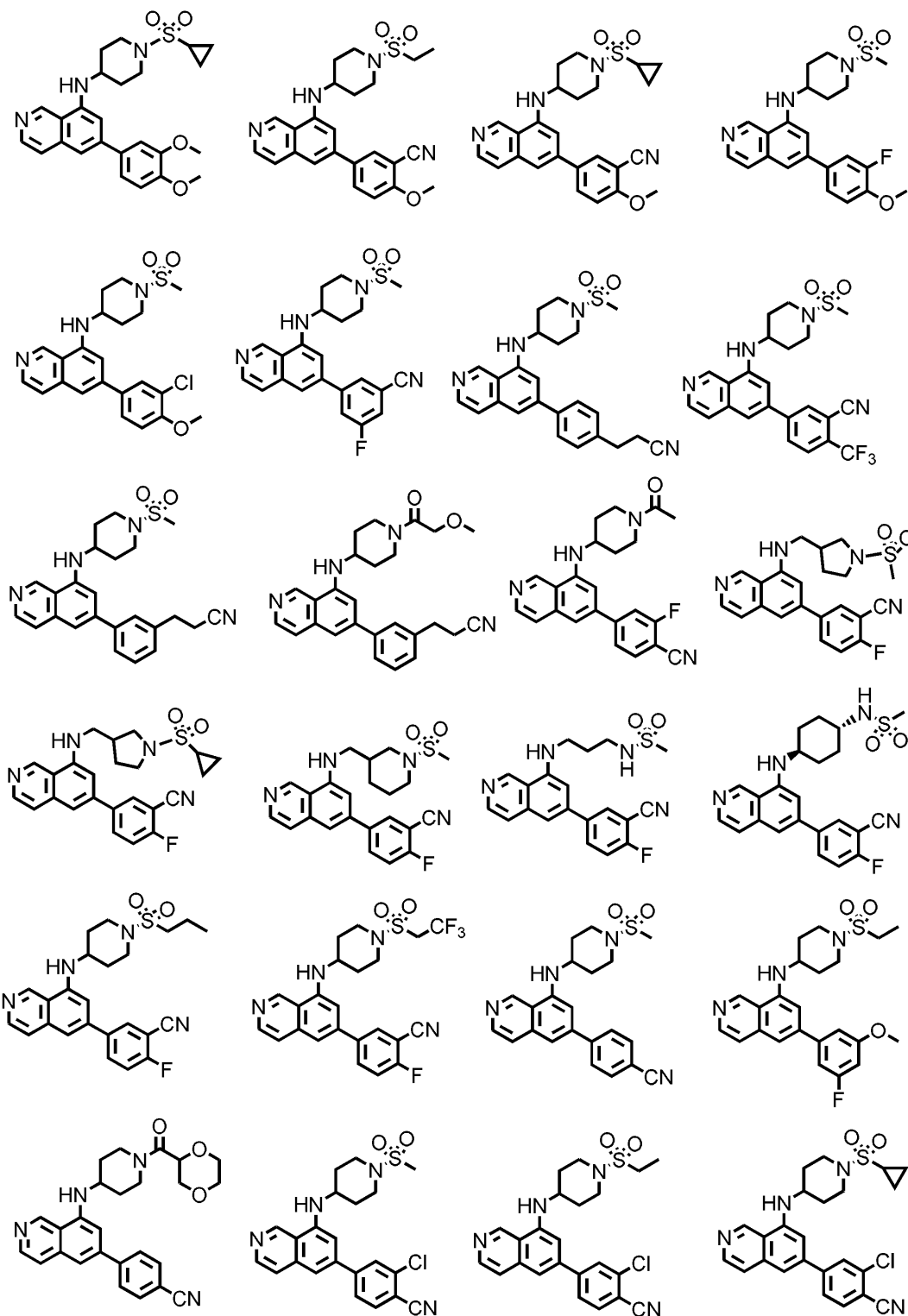
【化 1 4】



【化 1 5】



【化 16】



10

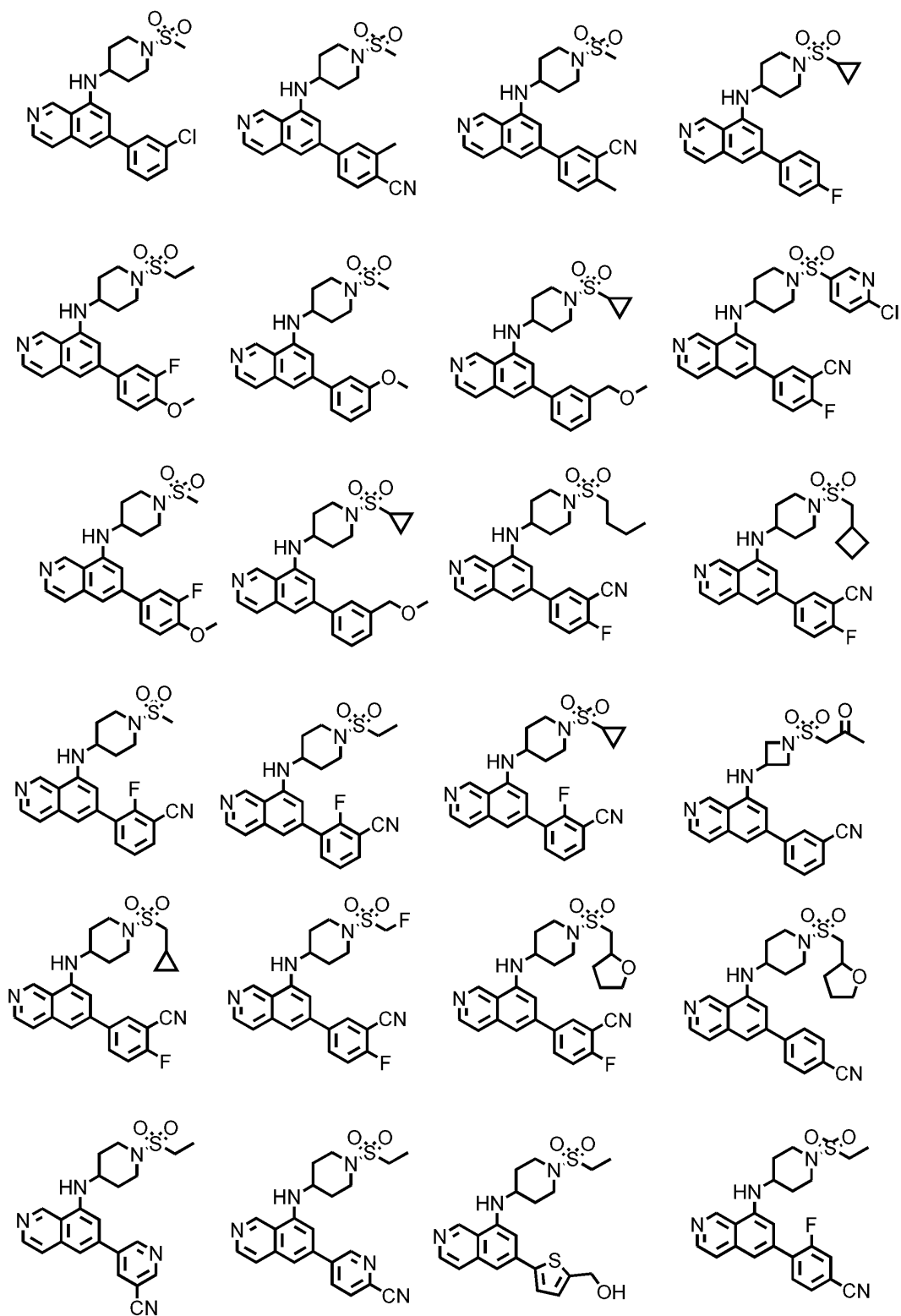
20

30

40

40

【化 18】



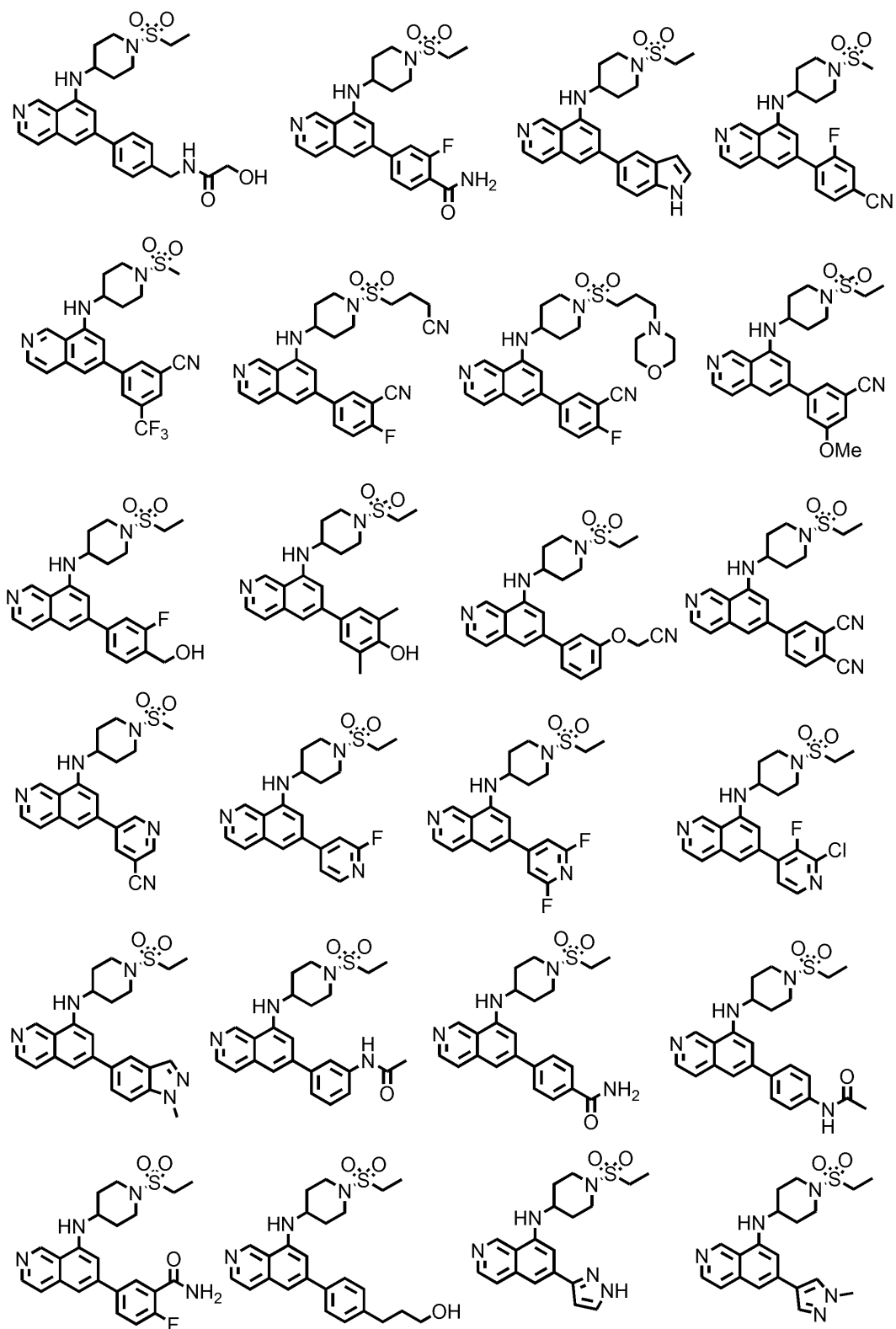
10

20

30

40

【化 19】



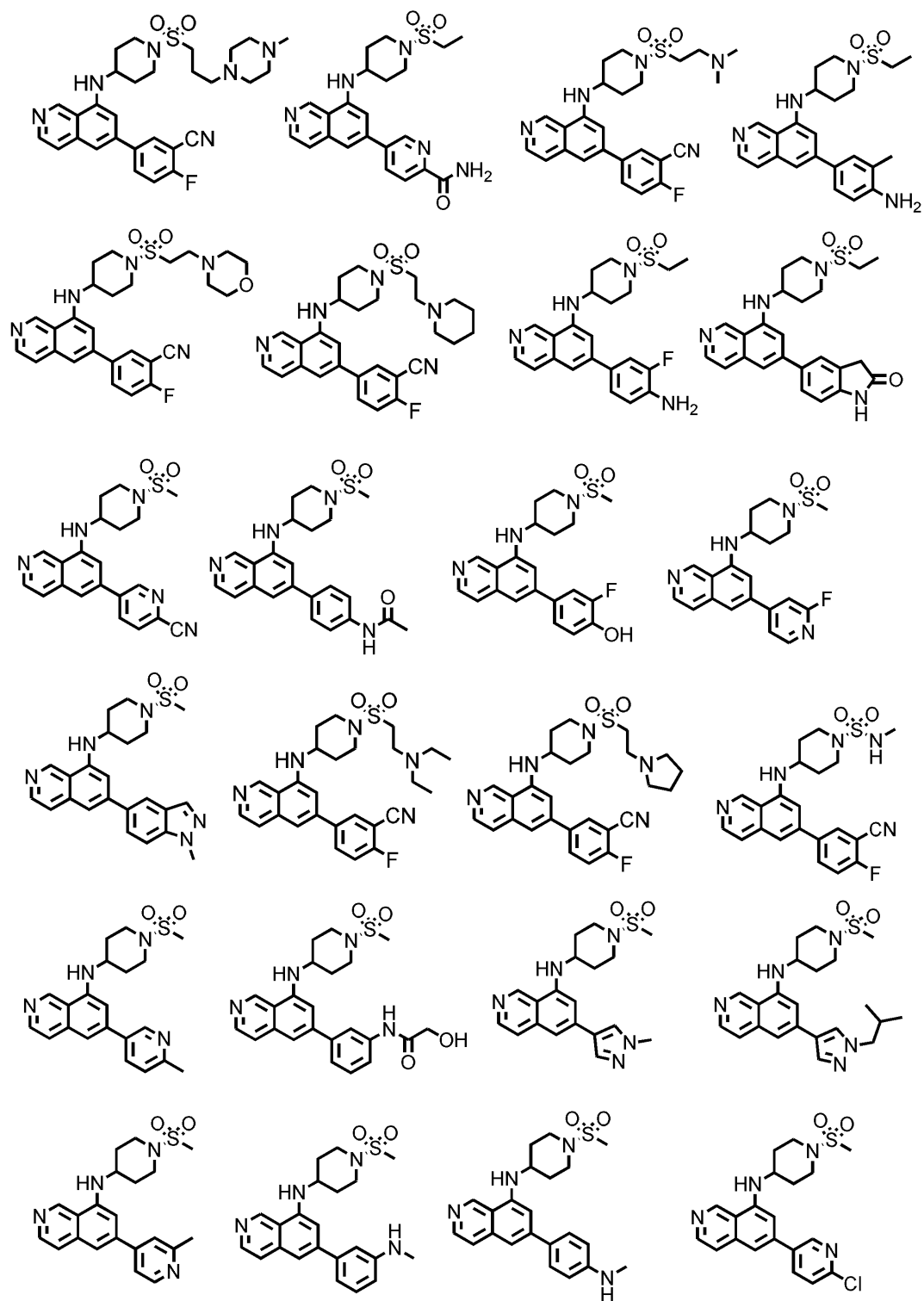
10

20

30

40

【化 20】



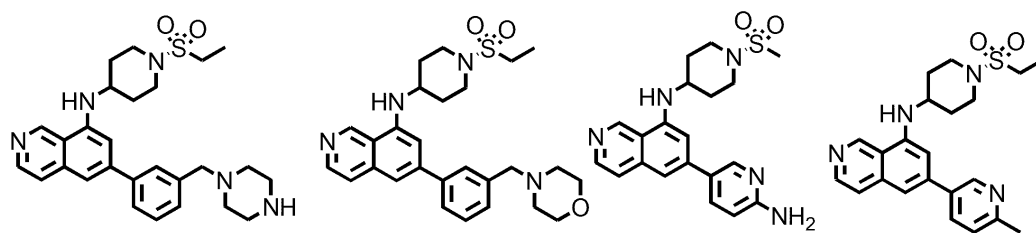
10

20

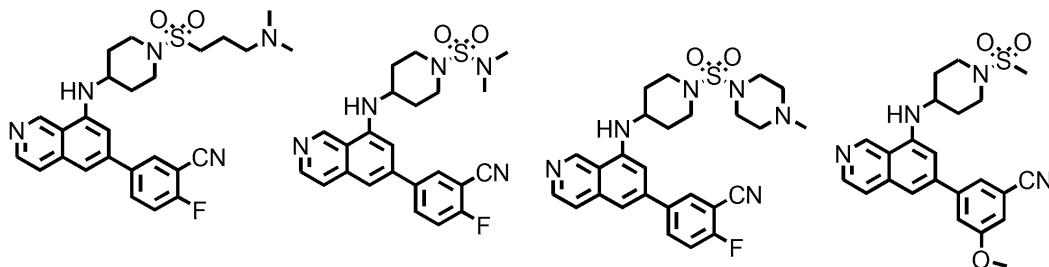
30

40

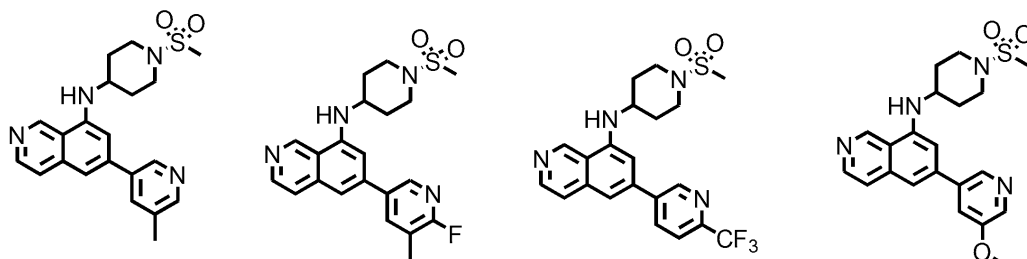
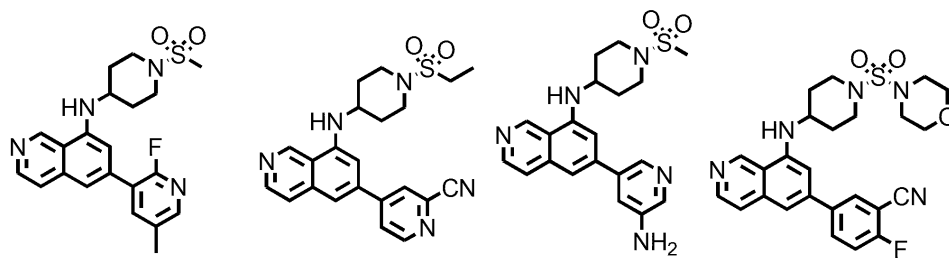
【化 2 1】



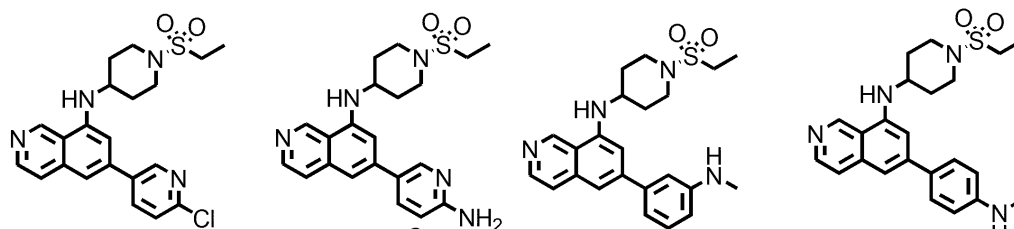
10



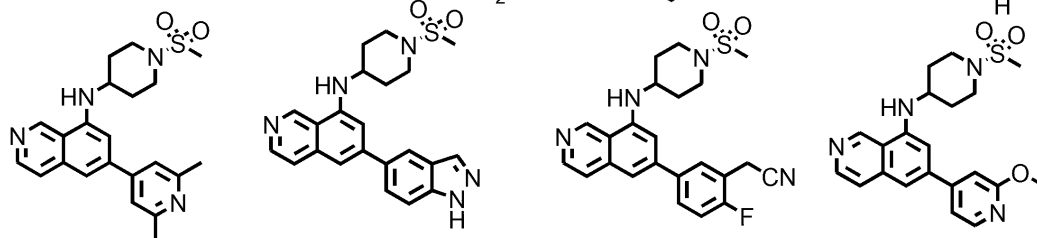
20



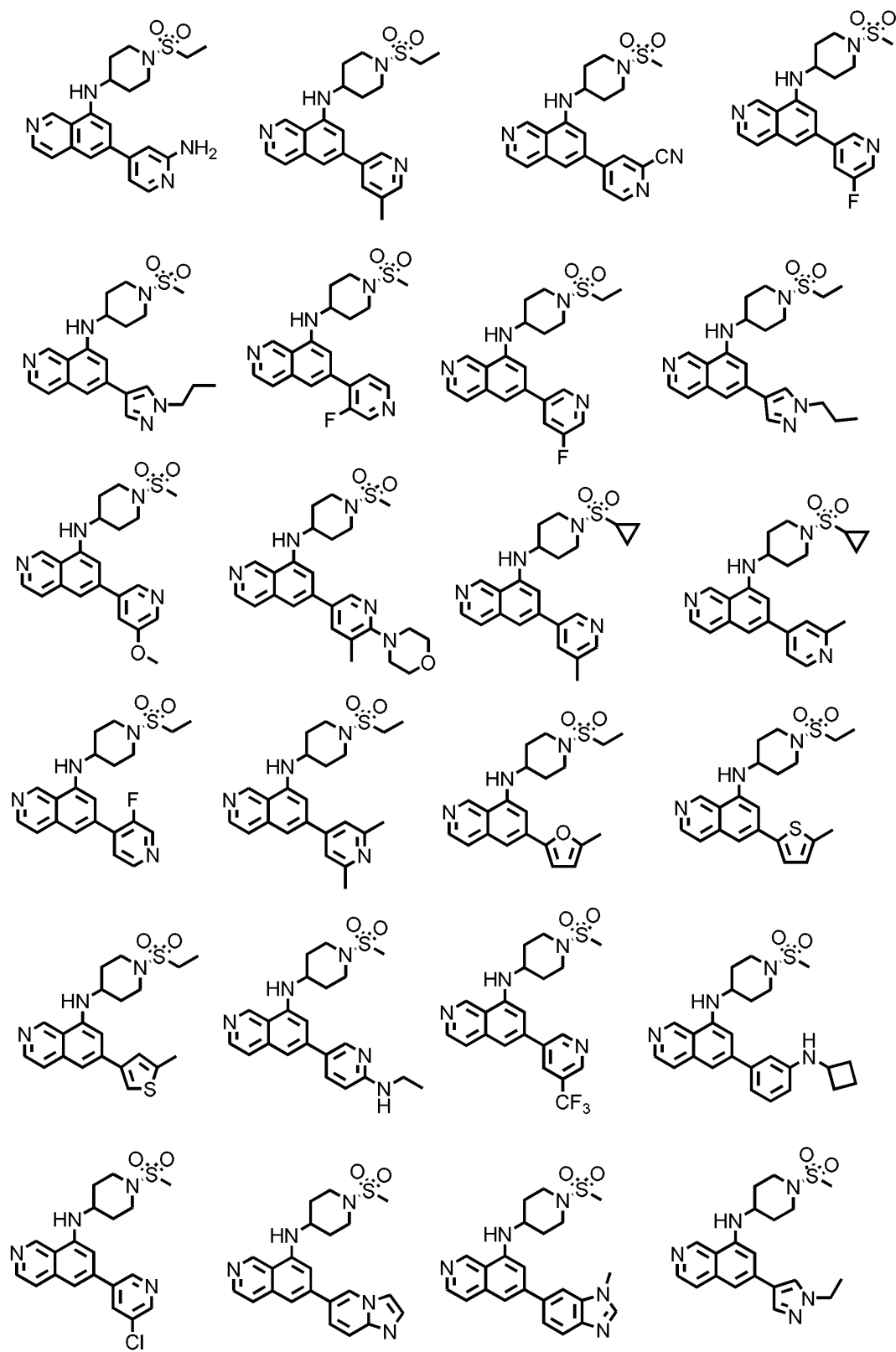
30



40



【化 2 2】



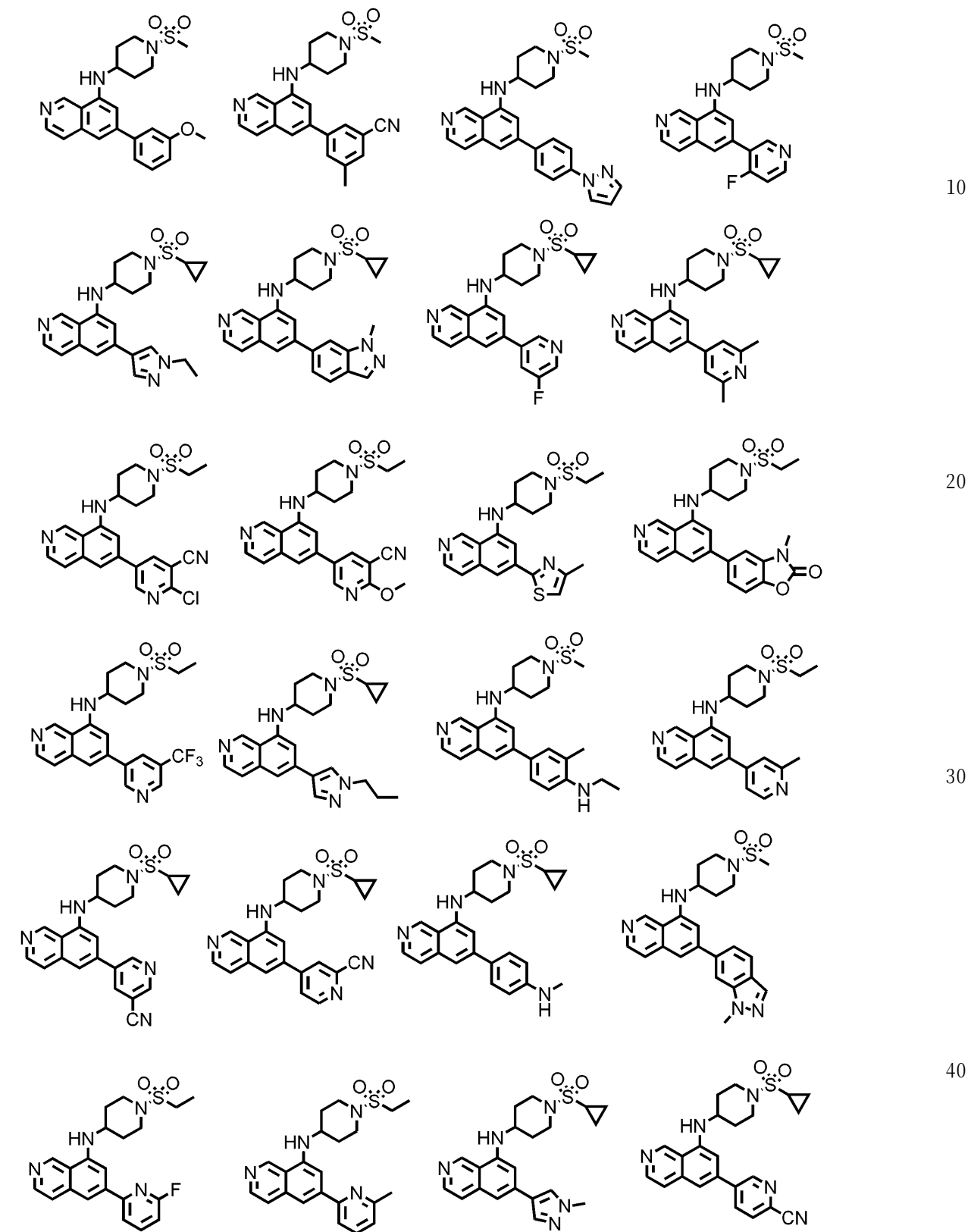
10

20

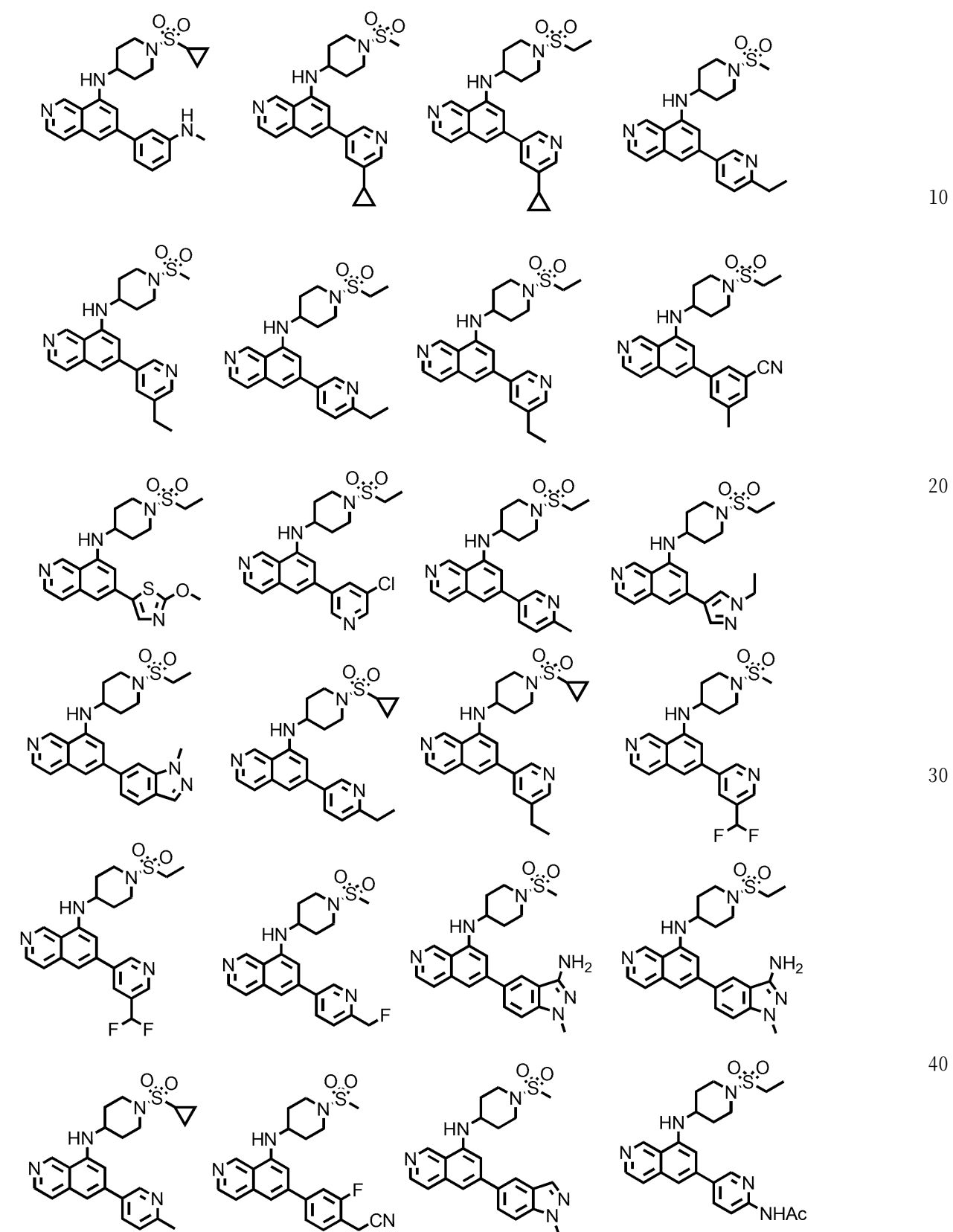
30

40

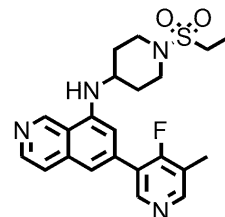
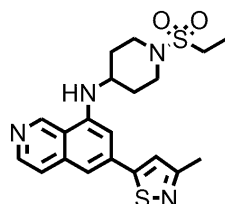
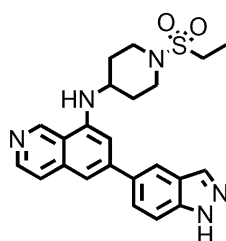
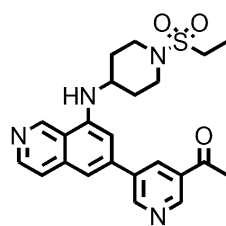
【化 2 3】



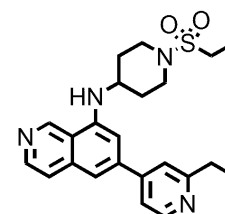
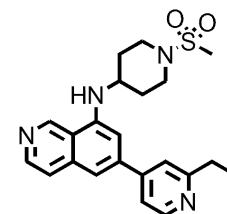
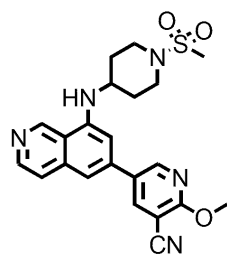
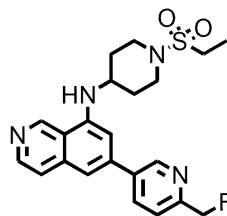
【化 2 4】



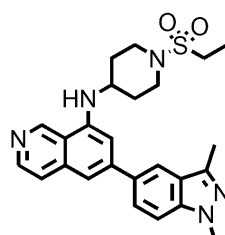
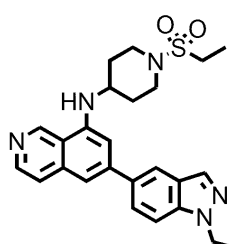
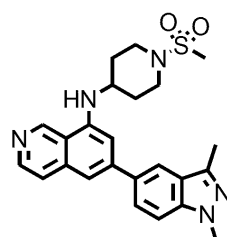
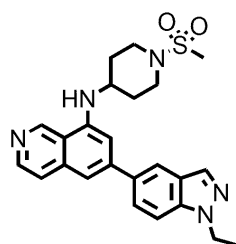
【化 25】



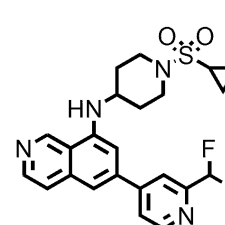
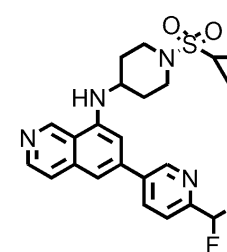
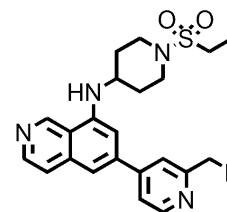
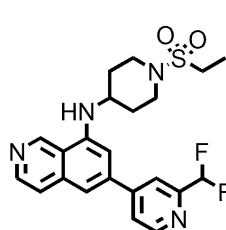
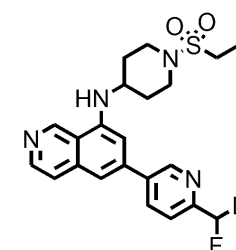
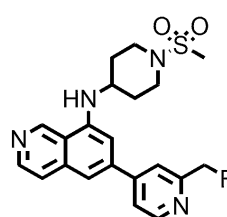
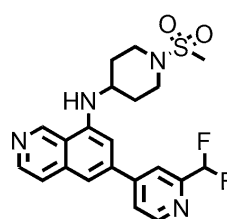
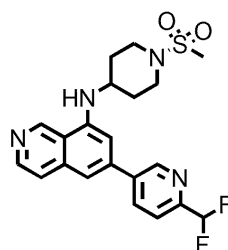
10



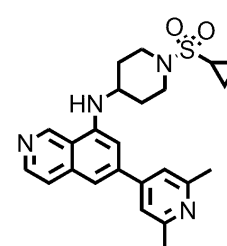
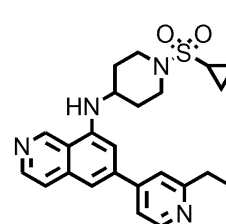
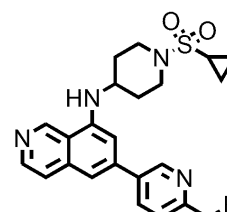
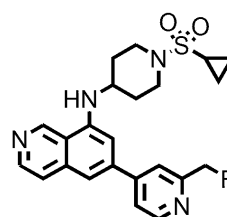
20



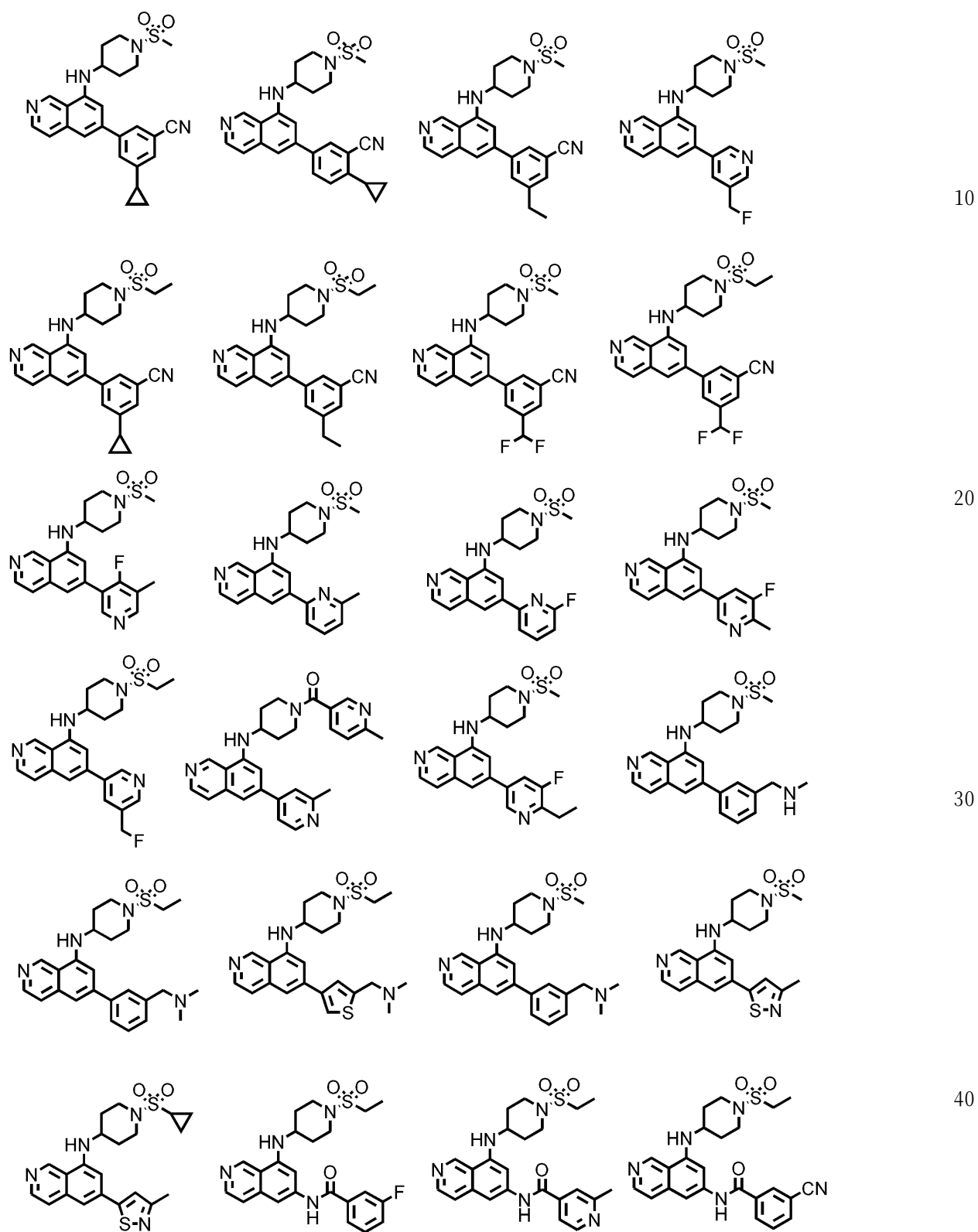
30



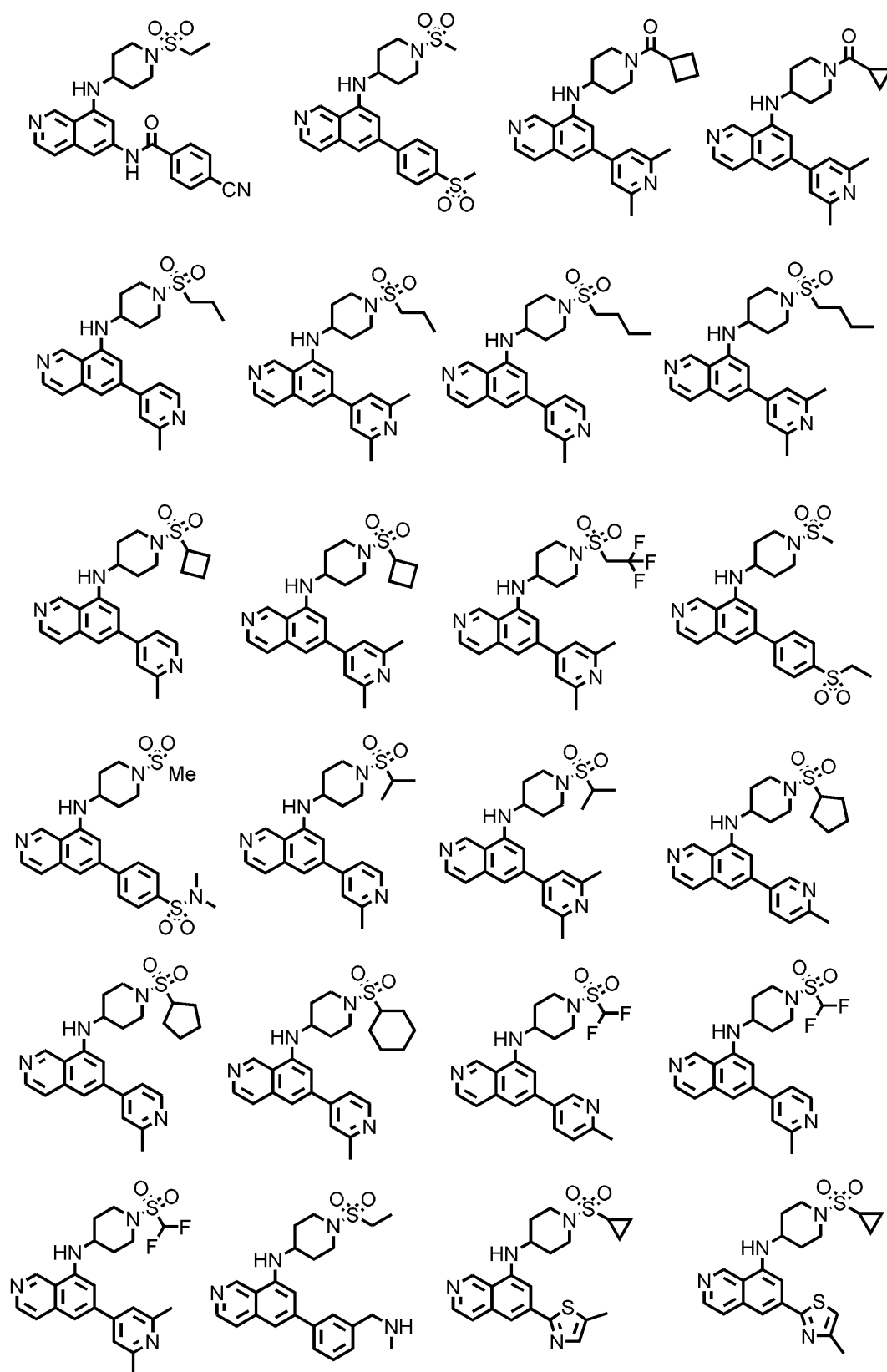
40



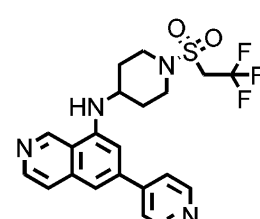
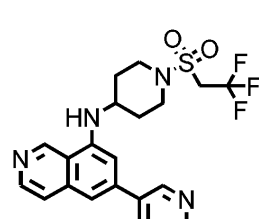
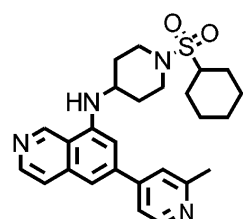
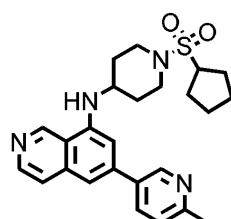
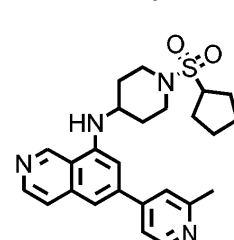
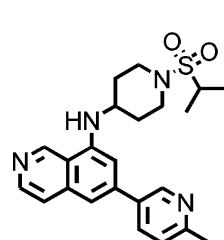
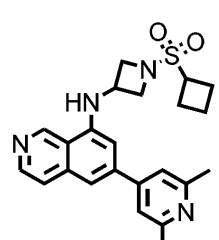
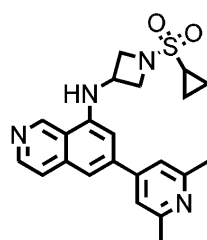
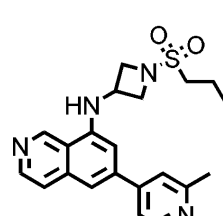
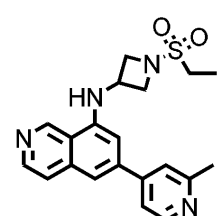
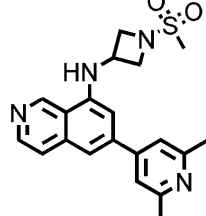
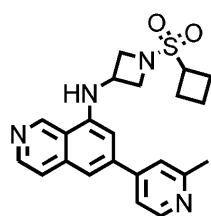
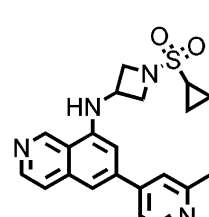
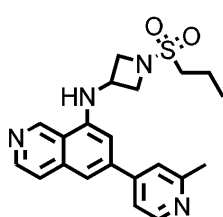
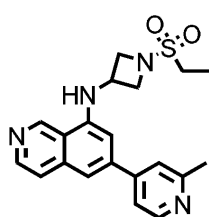
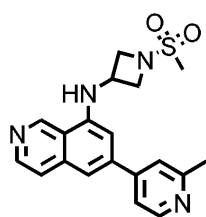
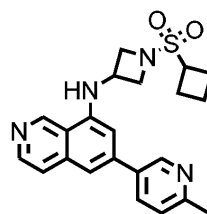
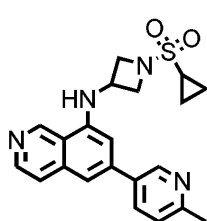
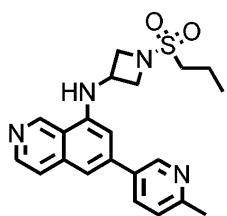
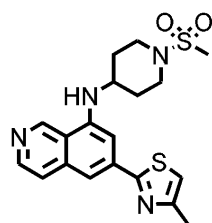
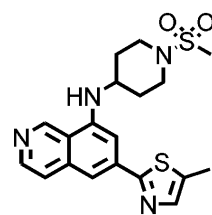
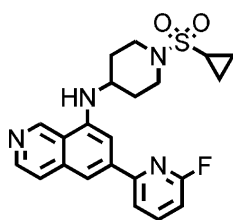
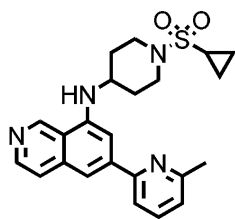
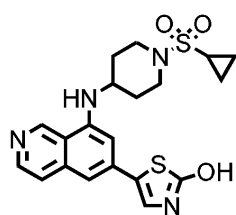
【化 26】



【化 2 7】



【化 28】



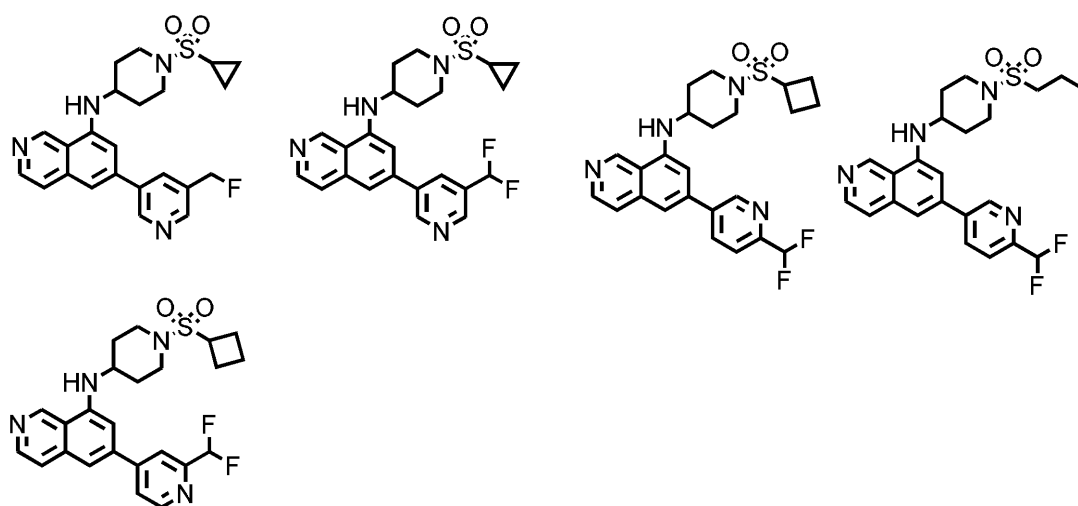
10

20

30

40

【化 2 9】



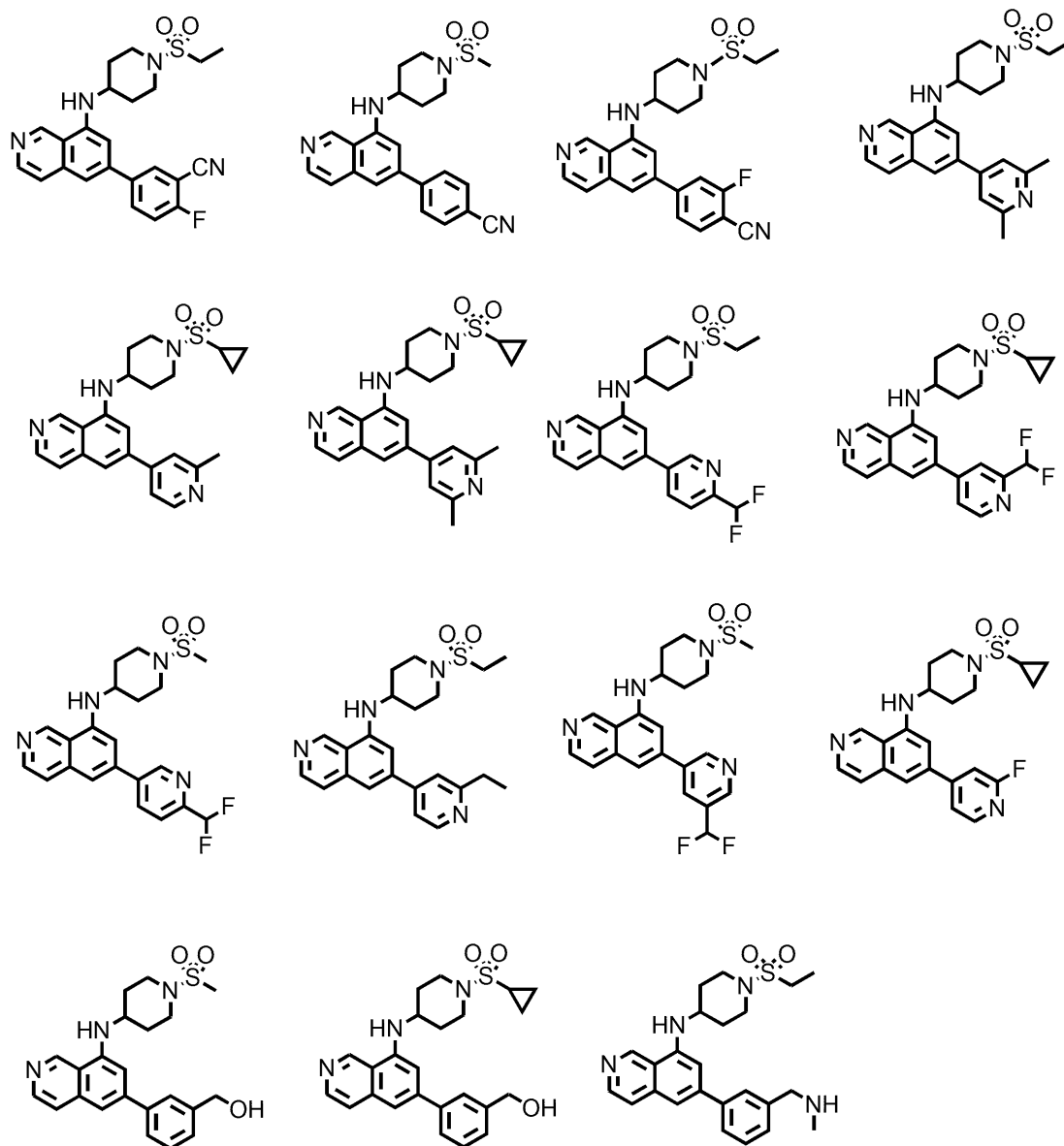
10

【請求項 1 4】

以下の群より選ばれた化合物又はその塩。

20

【化 3 0】



10

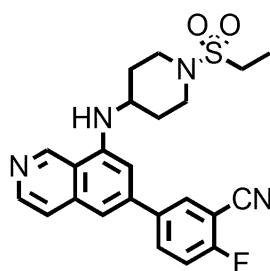
20

30

【請求項 1 5】

以下の化合物又はその塩。

【化 3 1】

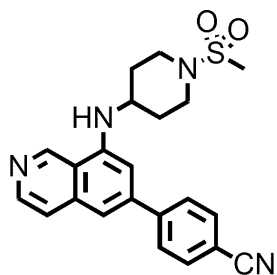


40

【請求項 1 6】

以下の化合物又はその塩。

【化 3 2】

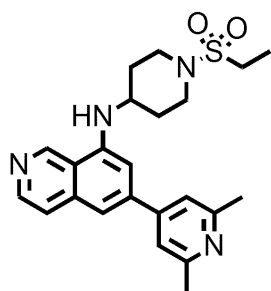


【請求項 1 7】

以下の化合物又はその塩。

10

【化 3 3】

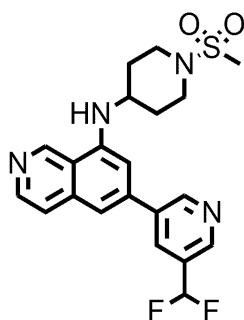


20

【請求項 1 8】

以下の化合物又はその塩。

【化 3 4】

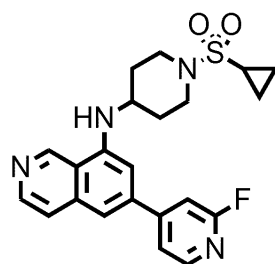


30

【請求項 1 9】

以下の化合物又はその塩。

【化 3 5】

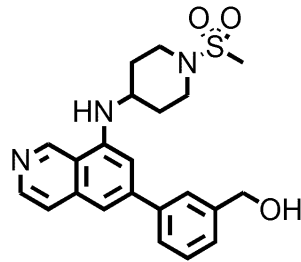


40

【請求項 2 0】

以下の化合物又はその塩。

【化 3 6】

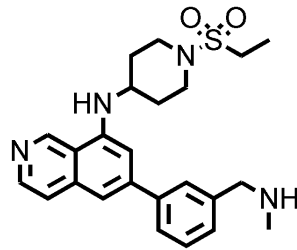


【請求項 2 1】

10

以下の化合物又はその塩。

【化 3 7】



【請求項 2 2】

20

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

N F - κ B に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

I K K β に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

T N F - α に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 6】

哺乳動物の関節リウマチを予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

哺乳動物の自己免疫疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

哺乳動物の炎症性疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 9】

哺乳動物の循環器病を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

哺乳動物の癌を予防及び／又は治療のための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含む、I K

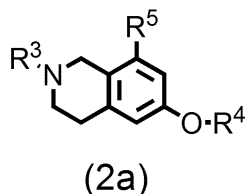
50

K β 阻害剤。

【請求項 33】

下記式 (2a) :

【化 38】



10

[式 (2a) 中、

R³ は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R⁴ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

R⁵ は、ハロゲン原子を示す]

で示される化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規な 8 位に置換を有するイソキノリン誘導体及びそれらを有効成分とする医薬組成物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

核因子 κ B (NF- κ B) は、生体の生存に関与する反応に関する遺伝子の発現を調節する転写因子である。この NF- κ B に発現制御を受ける遺伝子として、腫瘍壊死因子 (TNF)- α やインターロイキン (IL)-1、IL-6 などの炎症性サイトカイン、シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2)、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS)、ならびに ICAM 及び VCAM などの細胞接着分子を含む多くの炎症性因子の遺伝子が知られている。

一方、NF- κ B の活性化を誘導する刺激も多く知られ、一例として、IL-1、TNF- α などの炎症性サイトカイン、細菌性リポポリサッカライド (LPS) などの菌体産物やウイルス、紫外光、 γ 線照射などの種々のストレス、T 細胞マイトジェンなどの刺激が挙げられる。

30

【0003】

NF- κ B は、関節リウマチ (非特許文献 1)、血管形成 (非特許文献 2)、動脈硬化 (非特許文献 3)、エンドトキシンショック及び敗血症 (非特許文献 4)、炎症性腸疾患 (非特許文献 5)、虚血性再灌流障害 (非特許文献 6)、及び肺炎 (非特許文献 7) を含む、多くの炎症を伴う病態に関与すると考えられている。また、これまでの研究により、癌の原因及び発生に NF- κ B が重要な役割を担っていることが示された (非特許文献 8)。

40

【0004】

無刺激の細胞内において、NF- κ B は阻害タンパク質である I κ B と結合し、複合体を形成して細胞質中に存在する。この複合体形成によって NF- κ B は細胞質中にとどめられ、核への移行が阻害される。細胞が刺激を受けると、I κ B の特異的なアミノ酸残基 (I κ B α の場合、セリン 32 及び 36) がリン酸化を受け、さらにポリユビキチン化された後、プロテオソームで分解される (非特許文献 9)。I κ B から遊離した NF- κ B は速やかに核内へ移行し、標的遺伝子の転写を活性化する。

【0005】

I κ B のリン酸化は、I κ B キナーゼ (IKK) によって行われる。IKK は、IKK α (IKK1 と称す) 及び IKK β (IKK2 と称す) の触媒サブユニットを有する

50

キナーゼ複合体である（非特許文献10及び11）。IKKはリン酸化を受けて活性化されるが、そのリン酸化酵素としては、MEKK1、MEKK3、NF- κ B inducing kinase (NIK)などが知られている。

【0006】

I κ Bを安定的に存在させることでNF- κ Bの活性化を阻害することは、自己免疫疾患及び他の疾患の治療にとって有効な手段であるという考えが支持されている。例えば、関節リウマチ患者から採取した滑膜細胞においてI κ Bを過剰量発現させると、TNF- α 、IL-6及びIL-8の発現は低減した（非特許文献12）。またT細胞において、分解抵抗型のI κ Bを発現するトランスジェニックマウスは、コラーゲン誘導性関節炎に抵抗性を示した（非特許文献13）。

10

【0007】

I κ Bの安定化に関しては、IKKによるI κ Bのリン酸化を阻害することが効果的であると報告されている（非特許文献14）。関節リウマチ患者由来の滑膜細胞において、NF- κ Bは炎症性サイトカインで活性化されるが、キナーゼ活性を欠失させたIKK β を滑膜細胞に発現させると炎症性サイトカイン刺激下でもI κ Bが安定的に存在し、NF- κ Bの活性化が抑制されることから、NF- κ Bの活性化にIKK β のキナーゼ活性が中心的役割を担っていることが示されている（非特許文献14）。

従って、IKKの活性阻害を介してNF- κ Bの活性化を抑制することは、自己免疫疾患や炎症性疾患、循環器病及び癌の治療に有効であり得る。

【0008】

20

IKK活性を阻害する化合物として、例えば、 β -カルボリン誘導体（特許文献1）、アミノチオフェン誘導体（特許文献2）、イミダゾール誘導体（特許文献3）、インドール誘導体（特許文献4）、アミノピリジン誘導体（特許文献5）、アニリノフェニルピリミジン誘導体（特許文献6）、ピラゾラキナゾリン誘導体（特許文献7）及びインダゾール誘導体（特許文献8）が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2004/092167号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2003/010158号パンフレット

30

【特許文献3】国際公開第2002/030423号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2001/030774号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2002/044153号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2002/046171号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2002/060386号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2006/002434号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Nature Immunol., 2001, 2, p. 771-773

【非特許文献2】Nature, 1995, 376, p. 517-519

40

【非特許文献3】J. Clin. Inv., 1996, 97, p. 1715-1722

【非特許文献4】J. Clin. Inv., 1997, 100, p. 972-985

【非特許文献5】Gut, 2007, 56, p. 524-533

【非特許文献6】Nature Medicine, 1998, 4, p. 698-704

【非特許文献7】Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18, p. 46-50

【非特許文献8】Nature Rev. Cancer, 2002, 2, p. 301-310

【非特許文献9】Genes & Development, 1995, 9(22), p

50

. 2 7 2 3 - 2 7 3 5

【非特許文献10】Nature, 1997, 388, p. 548-554

【非特許文献11】Cell, 1997, 90(2), p. 373-383

【非特許文献12】Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1999, 96, p. 5668-5673

【非特許文献13】J. Immunol., 1999, 163, p. 1577-1583

【非特許文献14】J. Immunol., 2001, 166, p. 2705-2711

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

10

本発明が解決しようとする課題は、優れたIKK活性阻害作用、中でも優れたIKK β 活性阻害作用を有し、NF- κ Bが関連する疾患又は症状の予防又は治療に有用な化合物を提供することにある。本発明のさらに別の課題は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

上記課題を解決するために、鋭意研究した結果、本発明者らは下記式(1)で表される化合物が、優れたIKK β 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

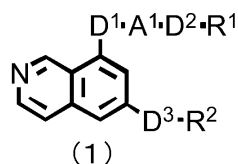
【0013】

すなわち、本発明は、次のものに関する。

20

<1>下記一般式(1)：

【化1】



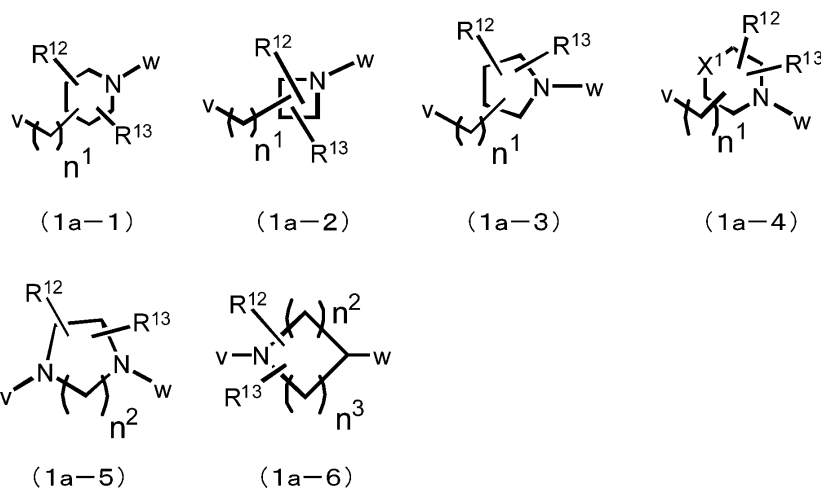
[式(1)中、

D¹は、単結合、-N(R¹¹)-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-を示し、ここで、R¹¹は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

A¹は、単結合、置換されていてもよいアルキレン又は下記式(1a-1)～(1a-6)：

30

【化2】



40

(式(1a-1)～(1a-6)中、

n¹は、0、1又は2の整数であり；

n²は、2又は3の整数であり；

n³は、1又は2の整数であり；

R¹²及びR¹³は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、水素原子、

50

水酸基又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

X^1 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{14} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

v は、 D^1 との結合を示し；

w は、 D^2 との結合を示す）

より選択される2個の基のいずれかを示し；

D^2 は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-N(R^{15})-$ 、 $-C(S)-N(R^{15})-$ 又は $-E-C(O)-$ を示し、

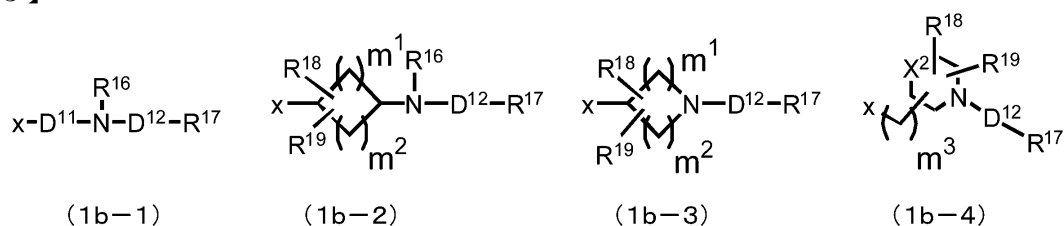
ここで、

E は、置換されていてもよいアルキレンを示し、

R^{15} は、水素原子又はアルキル基を示し；

R^1 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、カルバミミドイル基又は下記式(1b-1)～(1b-4)：

【化3】



(式(1b-1)～(1b-4)中、

m^1 は、0、1又は2の整数であり；

m^2 は、1又は2の整数であり；

m^3 は、0、1又は2の整数であり；

X^2 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{14} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

D^{11} は、置換されていてもよいアルキレンを示し；

D^{12} は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{15})-$ を示し、ここで、 R^{15} は、水素原子又はアルキル基を示し；

R^{16} 、 R^{18} 及び R^{19} は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^{17} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

x は、 D^2 との結合を示し；

ただし、 R^{17} が、水素原子を示す場合、 D^{12} は、単結合を示す）

より選択される基のいずれかを示し；

ただし、

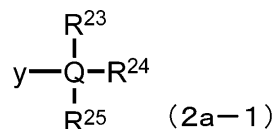
D^1 が、単結合を示す場合、 A^1 は、上記式(1a-5)又は(1a-6)の2個の基を示し；

D^1 が、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す場合、 A^1 は、単結合、置換されていてもよいアルキレン又は上記式(1a-1)～(1a-4)より選択される2個の基のいずれかを示し、ここで、 A^1 が、単結合を示す場合、 D^2 は、置換されていてもよいアルキレン又は $-E-C(O)-$ を示し；

R^1 が、置換されていてもよいアミノ基を示す場合、 D^2 は、置換されていてもよいアルキレン又は $-E-C(O)-$ を示し；

D^3 は、単結合、 $-N(R^{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{21})-C(O)-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{21} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^{23} は、置換されていてもよいアルキル基又は下記式 (2a-1) :
【化 4】



(式 (2a-1) 中、

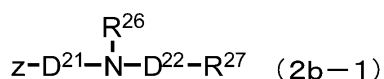
Q は、置換されていてもよいアリール基を示し；

y は、 D^{23} との結合を示し；

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、
水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されてい
てもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、
置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基又は下記式
(2b-1) :

10

【化 5】



(式 (2b-1) 中、

D^{21} は、単結合又は置換されていてもよいアルキレンを示し；

D^{22} は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)$
 $_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{28})-$ を示し；

20

R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、
水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

z は、Q との結合を示し；

ただし、 D^{22} が、単結合を示す場合、 R^{27} は、水素原子を示す)
を示す]

を示す]

で示される化合物又はその塩；

< 2 > D^1 が、単結合、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、ここで、 R^{11}
は、前記と同義である、前記< 1 >に記載の化合物又はその塩；

30

< 2-2 > D^1 が、 $-N(R^{11})-$ を示し、ここで、 R^{11} は、前記と同義である、
前記< 1 >に記載の化合物又はその塩；

< 3 > A^1 が、置換されていてもよいアルキレン又は式 (1a-1) ~ (1a-5) [式 (1a-1) ~ (1a-5) 中、 n^1 、 n^2 、 X^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、v 及び w は前記と同義である] より選択される 2 価の基のいずれかを示す、前記< 1 >又は< 2 >に記載の化合物又はその塩；

< 4 > A^1 が、式 (1a-1) ~ (1a-3) 及び (1a-5) [式 (1a-1) ~ (1a-3) 及び (1a-5) 中、 n^1 、 n^2 、 R^{12} 、 R^{13} 、v 及び w は前記と同義である] より選択される 2 価の基のいずれかを示す、前記< 1 >又は< 2 >に記載の化合物又はその塩；

40

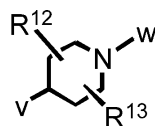
< 4-2 > A^1 が、式 (1a-1) [式 (1a-1) 中、 n^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、v 及び w は前記と同義である] を示す、前記< 1 >又は< 2 >に記載の化合物又はその塩；

< 4-3 > A^1 が、式 (1a-2) [式 (1a-2) 中、 n^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、v 及び w は前記と同義である] を示す、前記< 1 >又は< 2 >に記載の化合物又はその塩；

< 4-4 > A^1 が、式 (1a-5) [式 (1a-5) 中、 n^2 、 R^{12} 、 R^{13} 、v 及び w は前記と同義である] を示す、前記< 1 >又は< 2 >に記載の化合物又はその塩；

< 4-5 > A^1 が、下記式 (1a-1-1) :

【化 6】

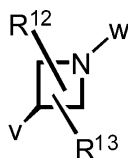


(1a-1-1)

[式 (1a-1-1) 中、 R^{12} 、 R^{13} 、 v 及び w は前記と同義である]を示す、前記< 1>又は< 2>に記載の化合物又はその塩；

< 4-6> A^1 が、下記式 (1a-2-1)：

【化 7】

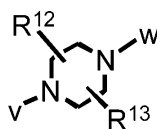


(1a-2-1)

[式 (1a-2-1) 中、 R^{12} 、 R^{13} 、 v 及び w は前記と同義である]を示す、前記< 1>又は< 2>に記載の化合物又はその塩；

< 4-7> A^1 が、下記式 (1a-5-1)：

【化 8】



(1a-5-1)

[式 (1a-5-1) 中、 R^{12} 、 R^{13} 、 v 及び w は前記と同義である]を示す、前記< 1>又は< 2>に記載の化合物又はその塩；

< 5> n^1 が、0 又は 1 の整数である、前記< 1>～< 4-3>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

(なお、「前記< 1>～< 4-3>」、「前記< 1>～< 5>」のように引用する項番号の範囲が示され、その範囲内に< 4-2>等の枝番号を有する項が配置されている場合、< 4-2>等の枝番号を有する項も引用されることを意味する。以下においても同様である。)

< 6> D^2 が、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す、前記< 1>～< 5>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 7> D^2 が、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す、前記< 1>～< 5>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 8> R^1 が、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を示す、前記< 1>～< 7>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 8-2> R^1 が、置換されていてもよいアリール基を示す、前記< 1>～< 7>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 8-3> R^1 が、置換されていてもよいアルキル基を示す、前記< 1>～< 7>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 9> R^1 が、式 (1b-1)～(1b-4) [式 (1b-1)～(1b-4) 中、 m^1 、 m^2 、 m^3 、 X^2 、 D^{11} 、 D^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び x は前記と同義である]より選択される 2 価の基のいずれかを示す、前記< 1>～< 7>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 10> D^3 が、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{21})-C(O)-$ を示し、ここで、 R^{21} は、前記と同義である、前記< 1>～< 9>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその

10

20

30

40

50

塩；

<11> D^3 が、単結合を示す、前記<1>～<10>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

<12> R^2 が、式(2a-1) [式(2a-1)中、Q、y、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 D^{21} 、 D^{22} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 及び z は前記と同義である]を示す、前記<1>～<11>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

<13> 式(2a-1)におけるQが、単環式芳香族基を示す、前記<1>～<12>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

<13-2> 式(2a-1)におけるQが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基又は置換されていてもよいチオフェニル基を示す、前記<1>～<12>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

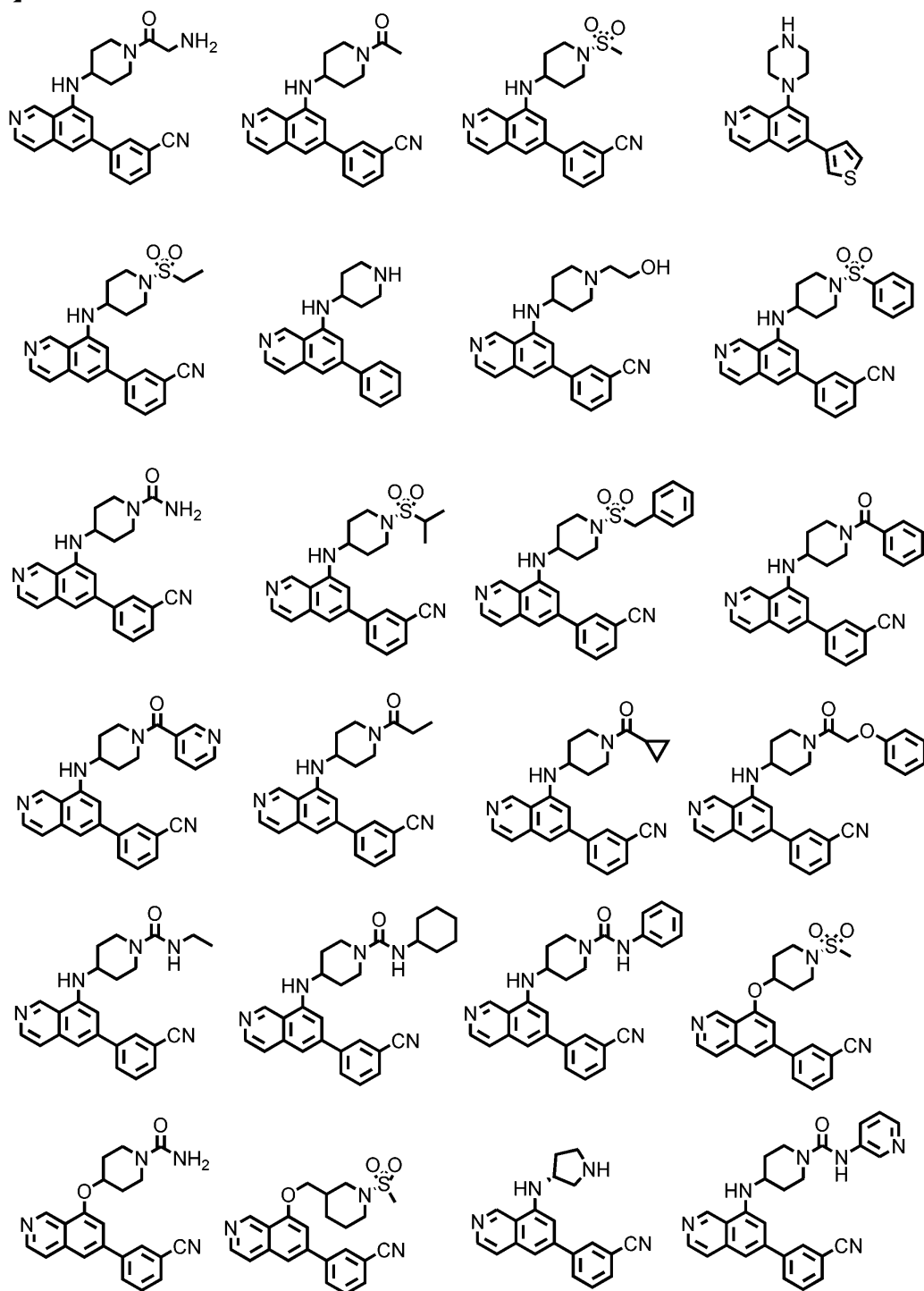
<13-3> 式(2a-1)におけるQが、置換されていてもよいフェニル基を示す、前記<1>～<12>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

<13-4> 式(2a-1)におけるQが、置換されていてもよいピリジル基を示す、前記<1>～<12>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

<14>

以下の群より選ばれた化合物又はその塩。

【化 9】

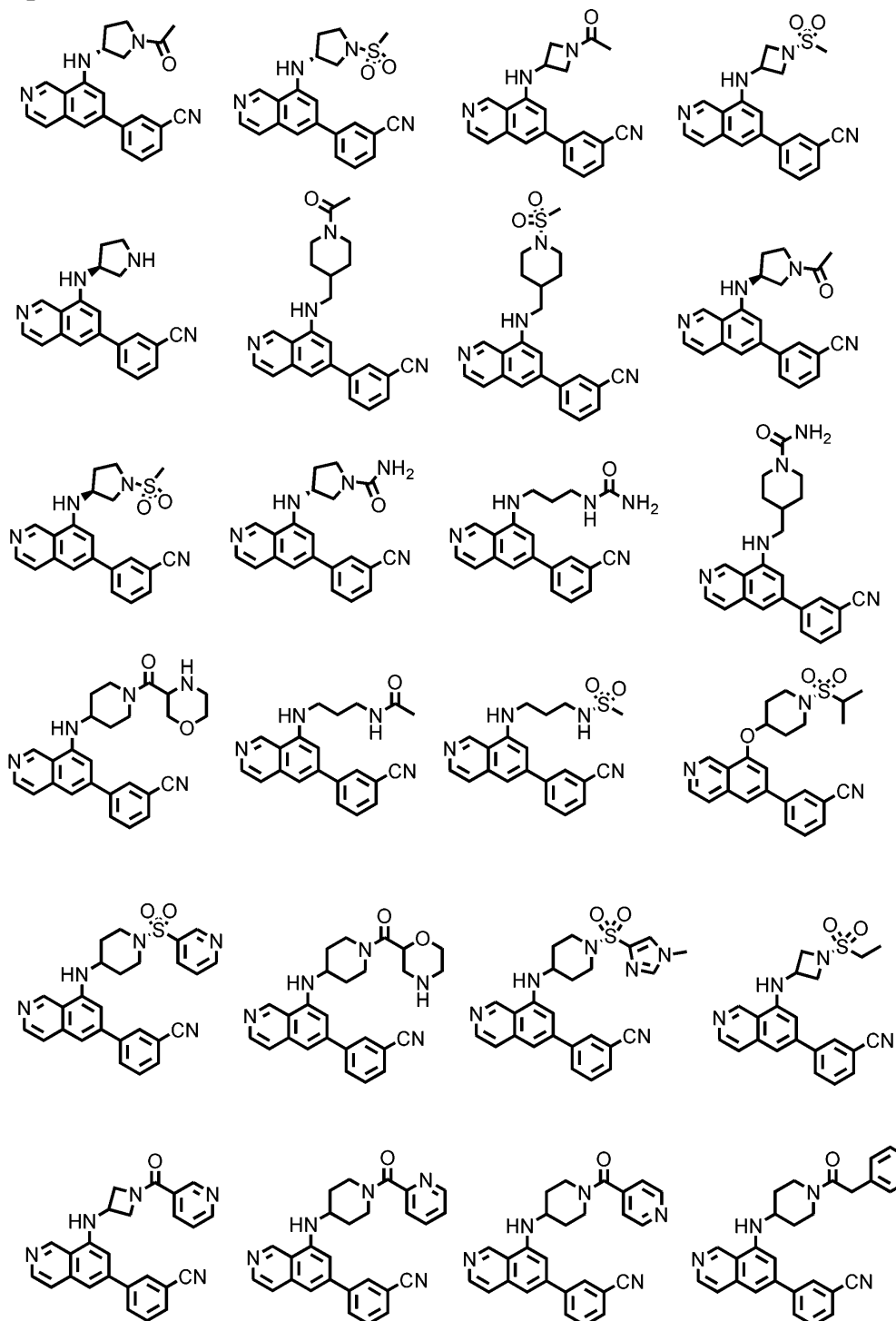


10

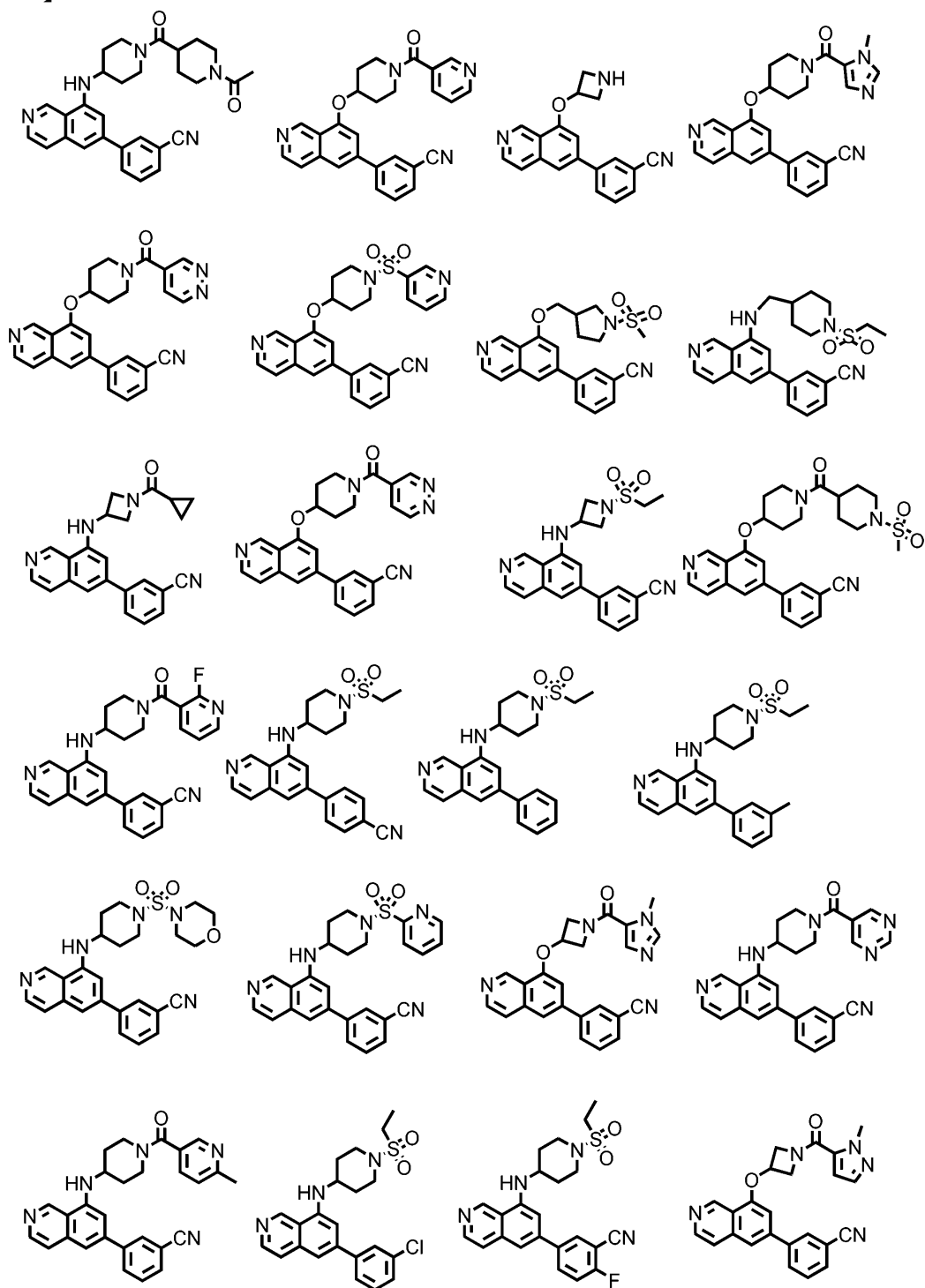
20

30

【化 10】



【化 1 1】

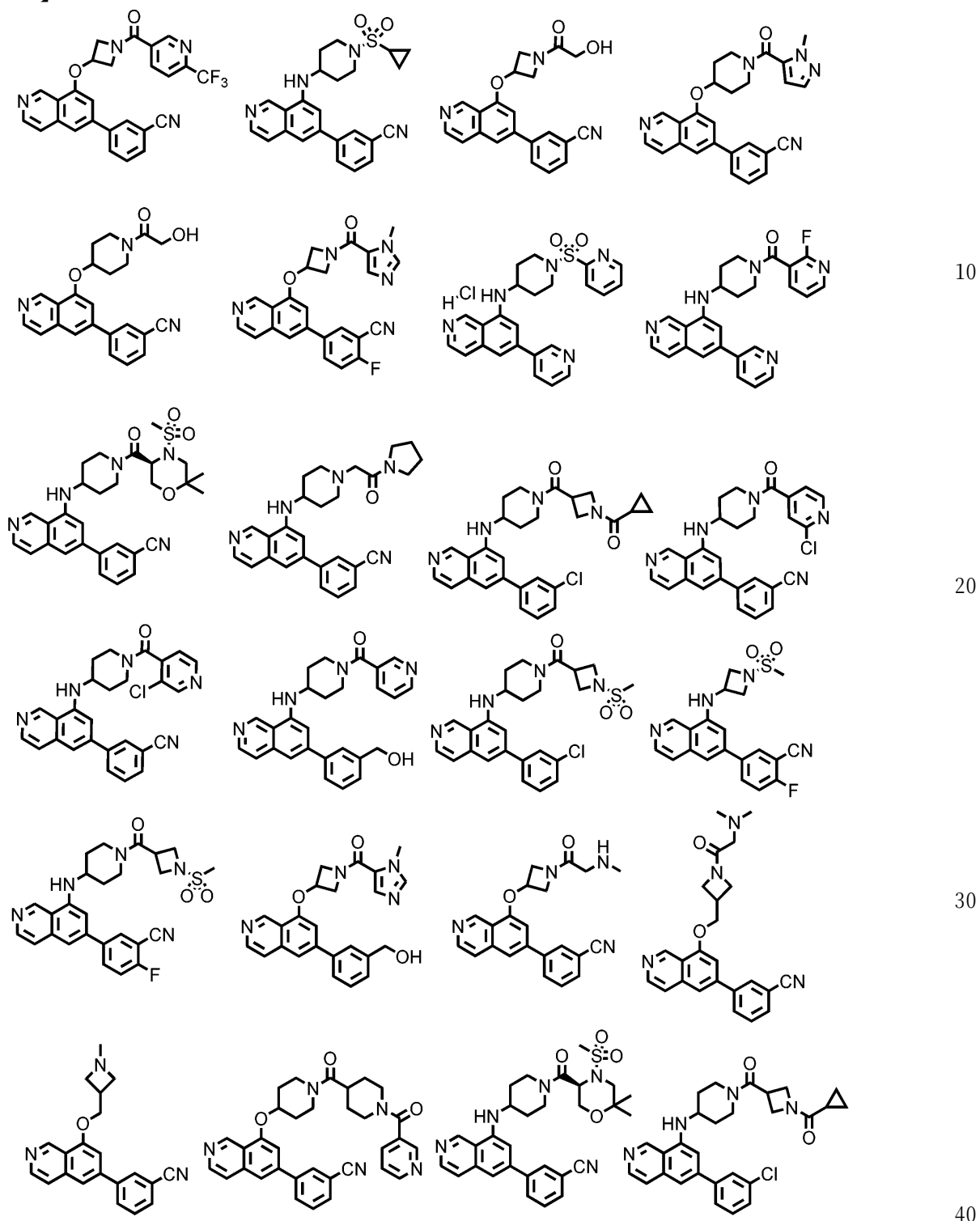


10

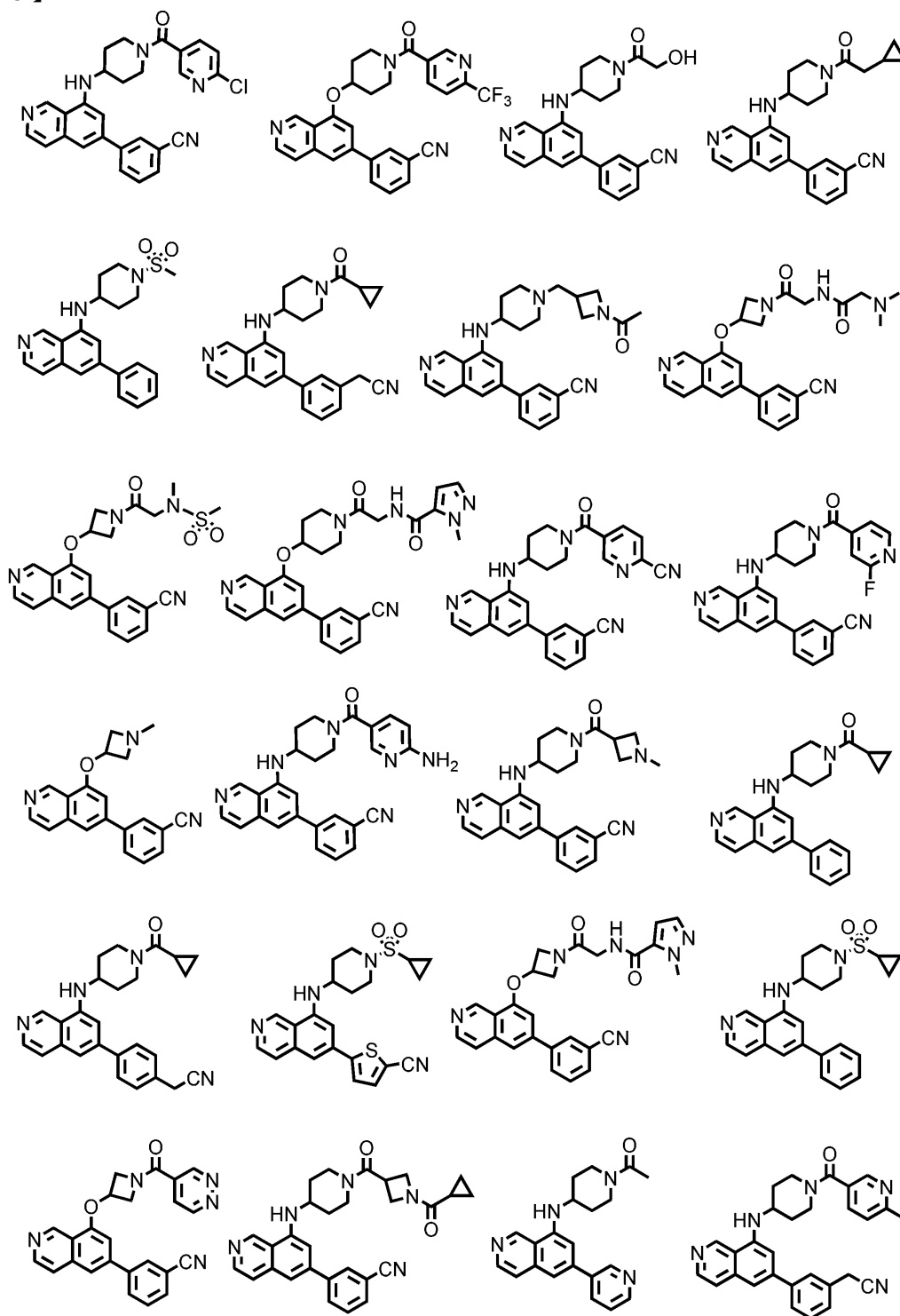
20

30

【化 1 2】



【化 1 3】

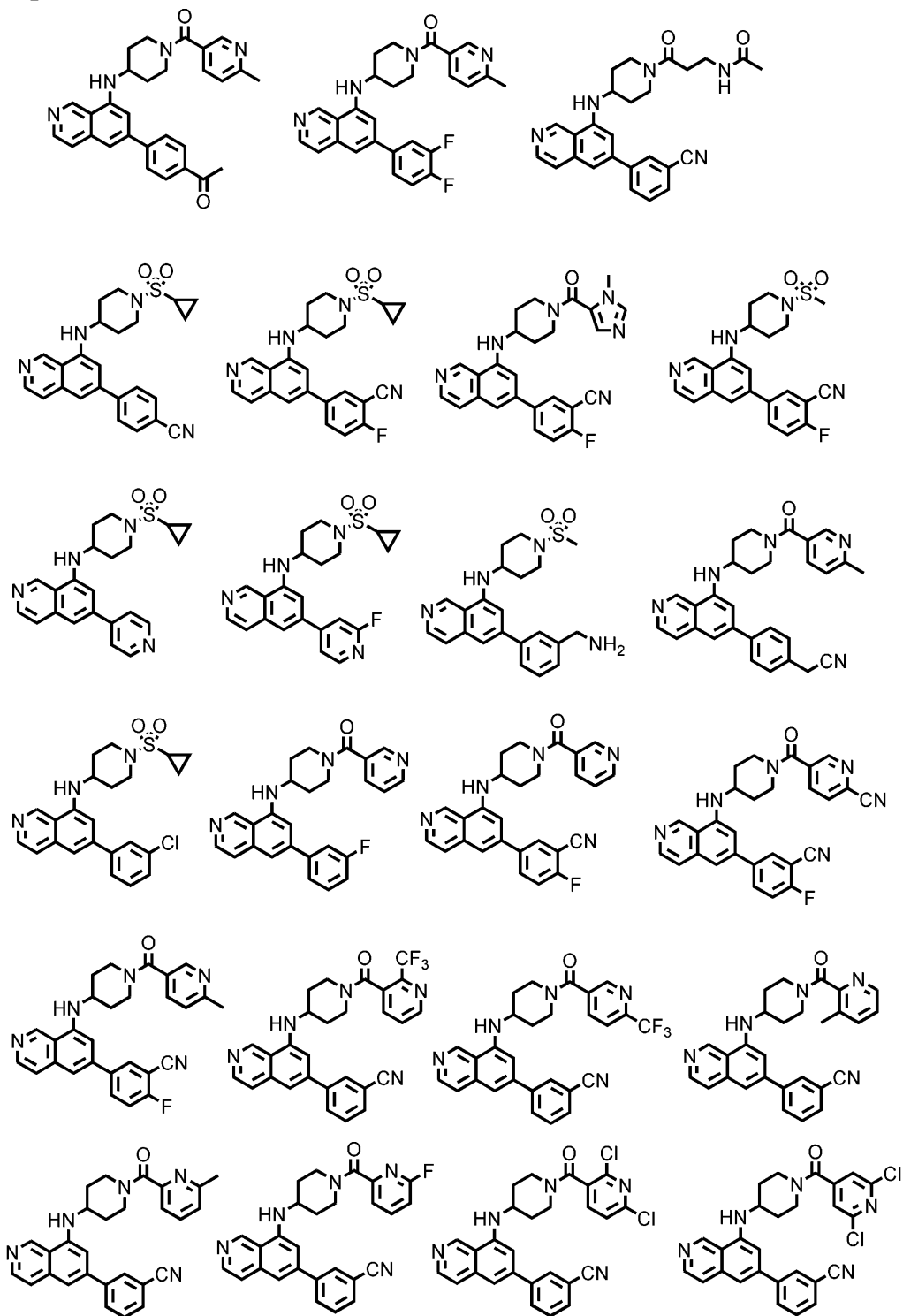


10

20

30

【化 1 4】



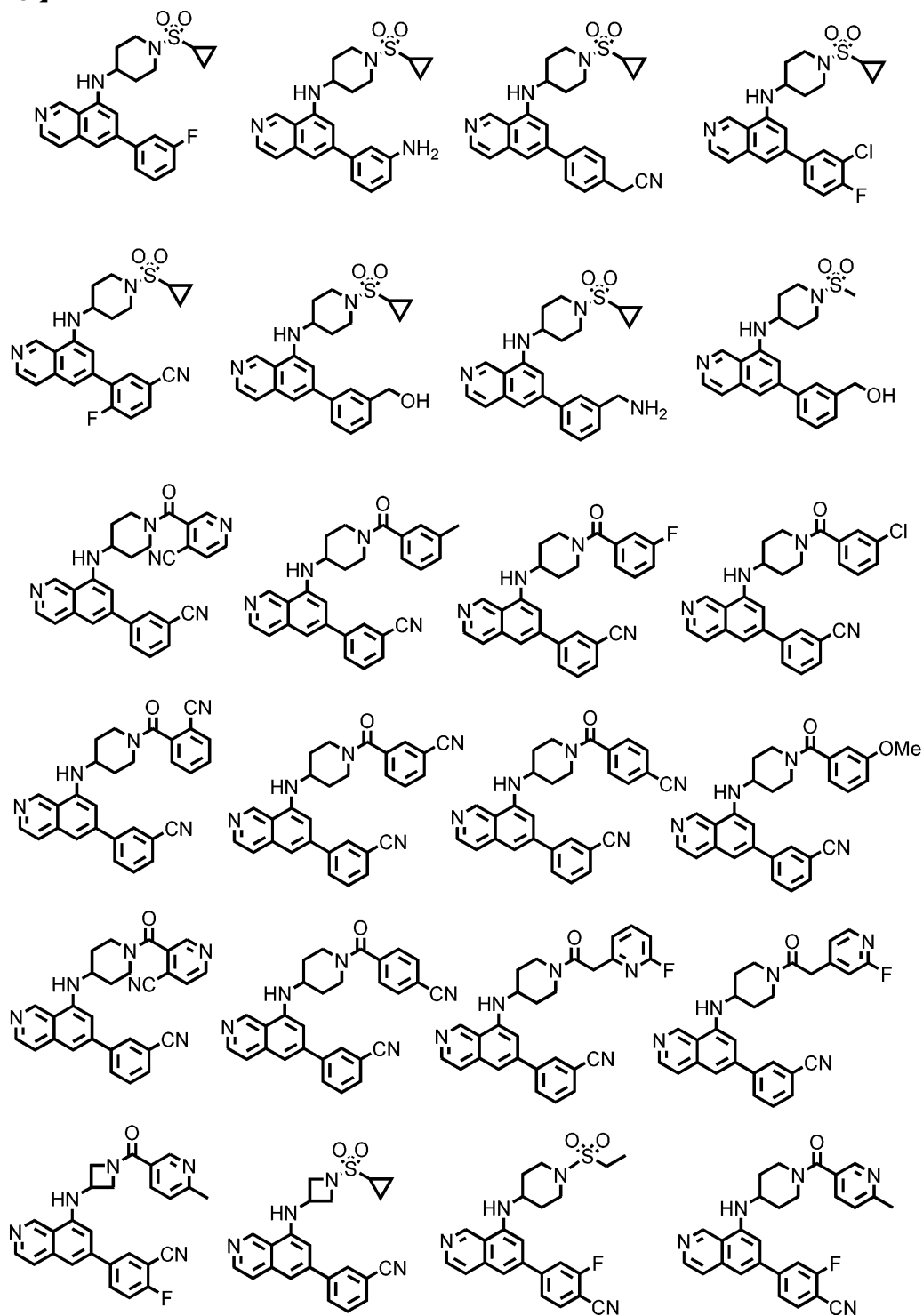
10

20

30

40

【化 1 5】

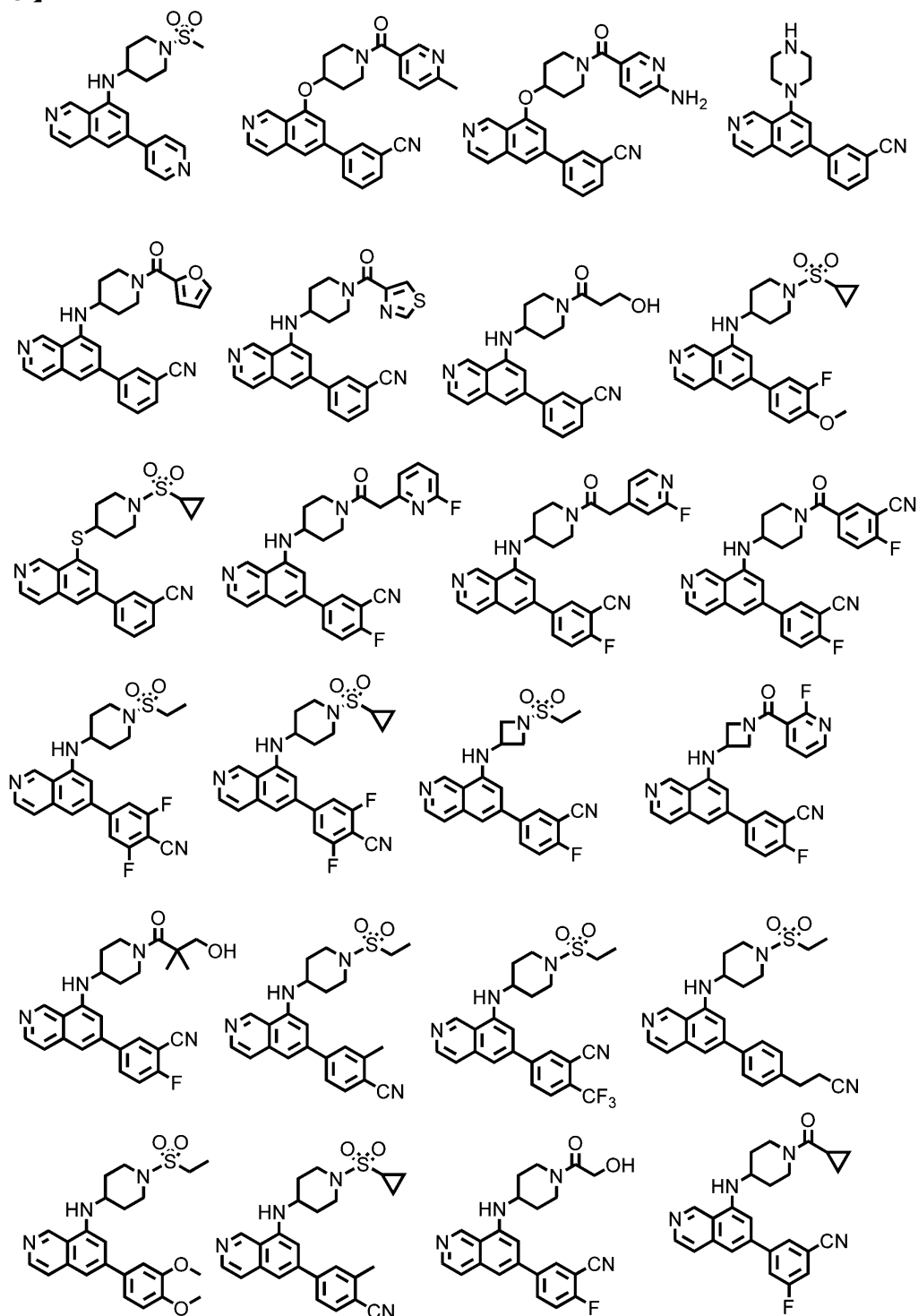


【化 1 6】

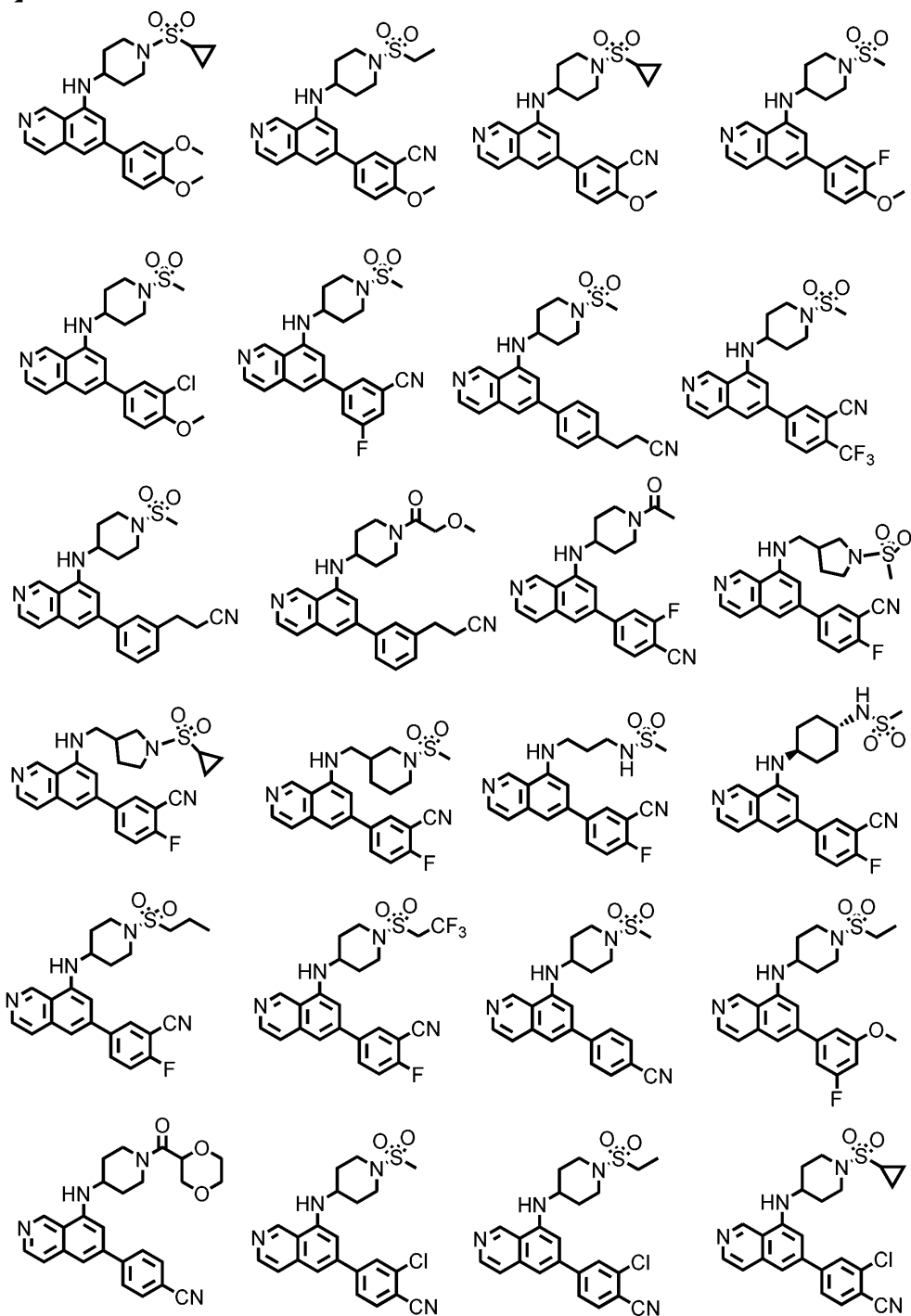


40

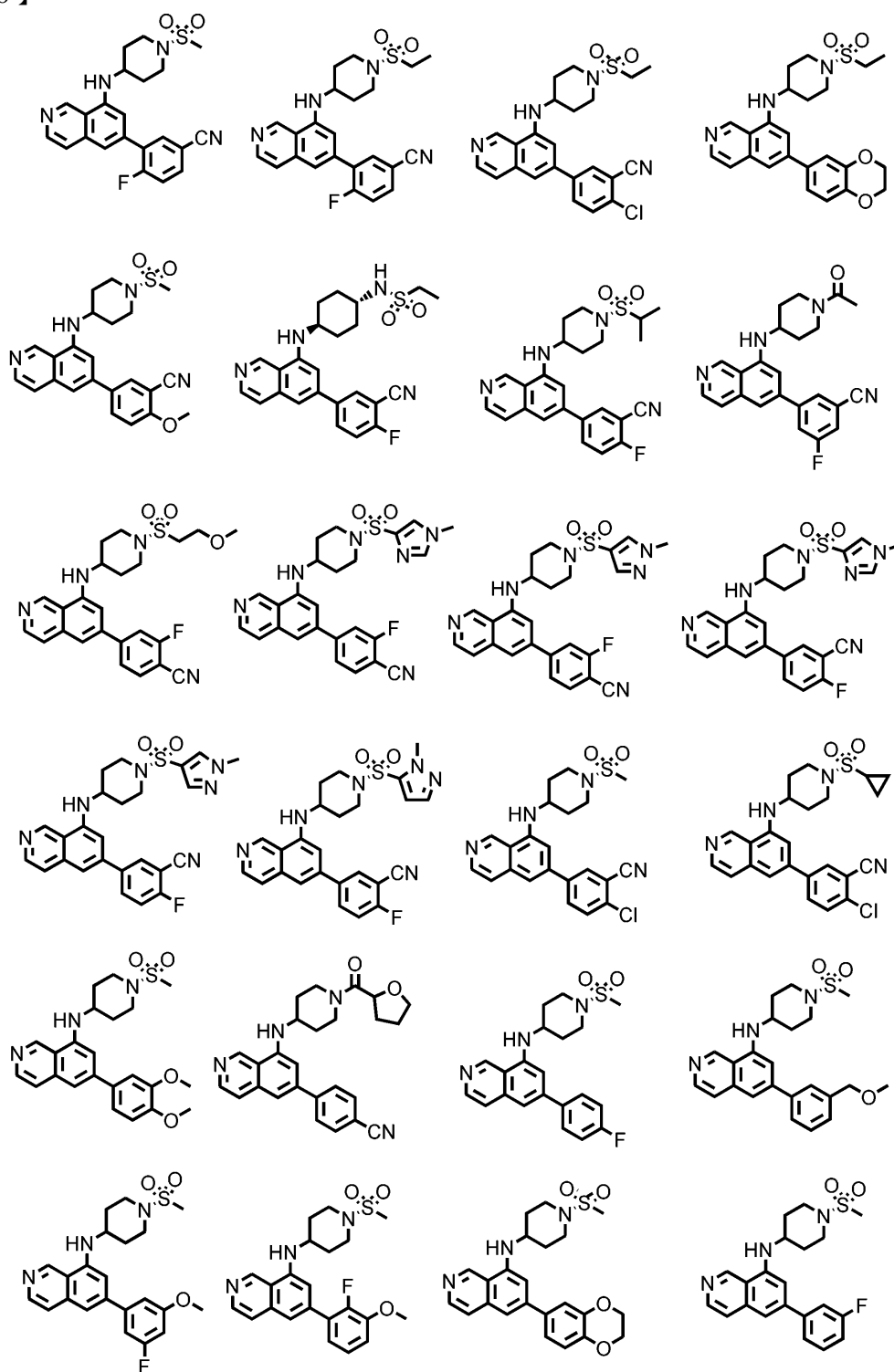
【化 18】



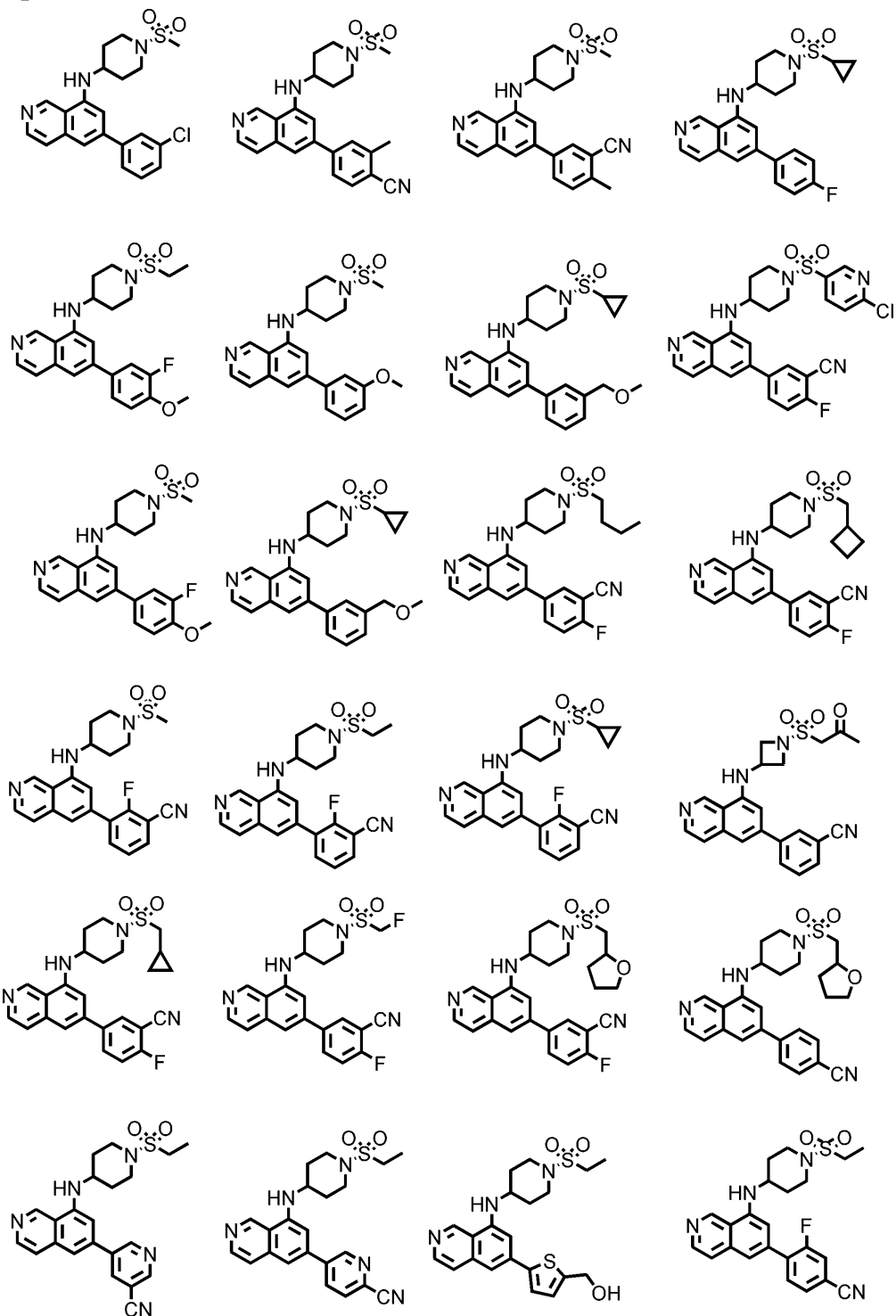
【化 19】



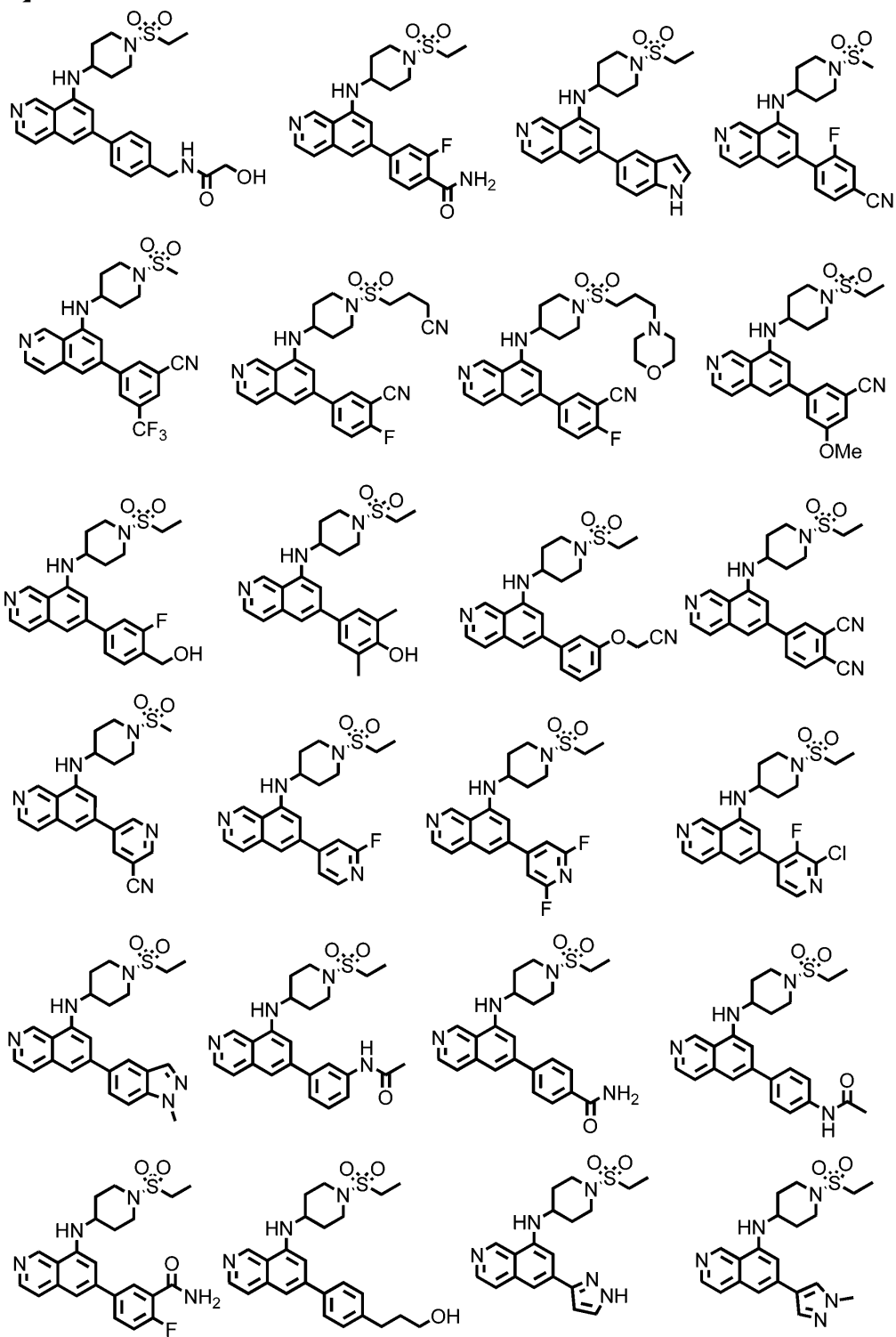
【化 20】



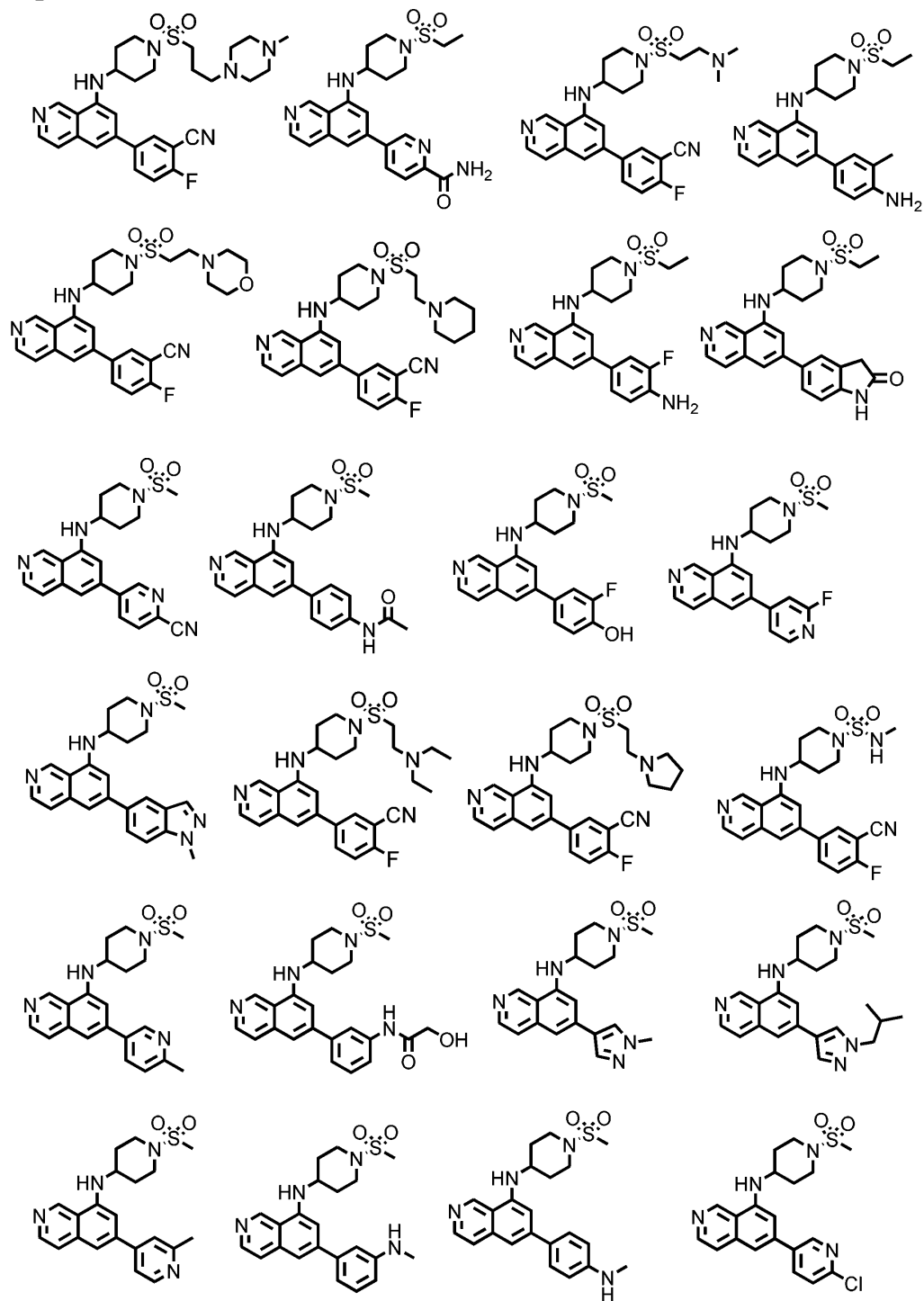
【化 2 1】



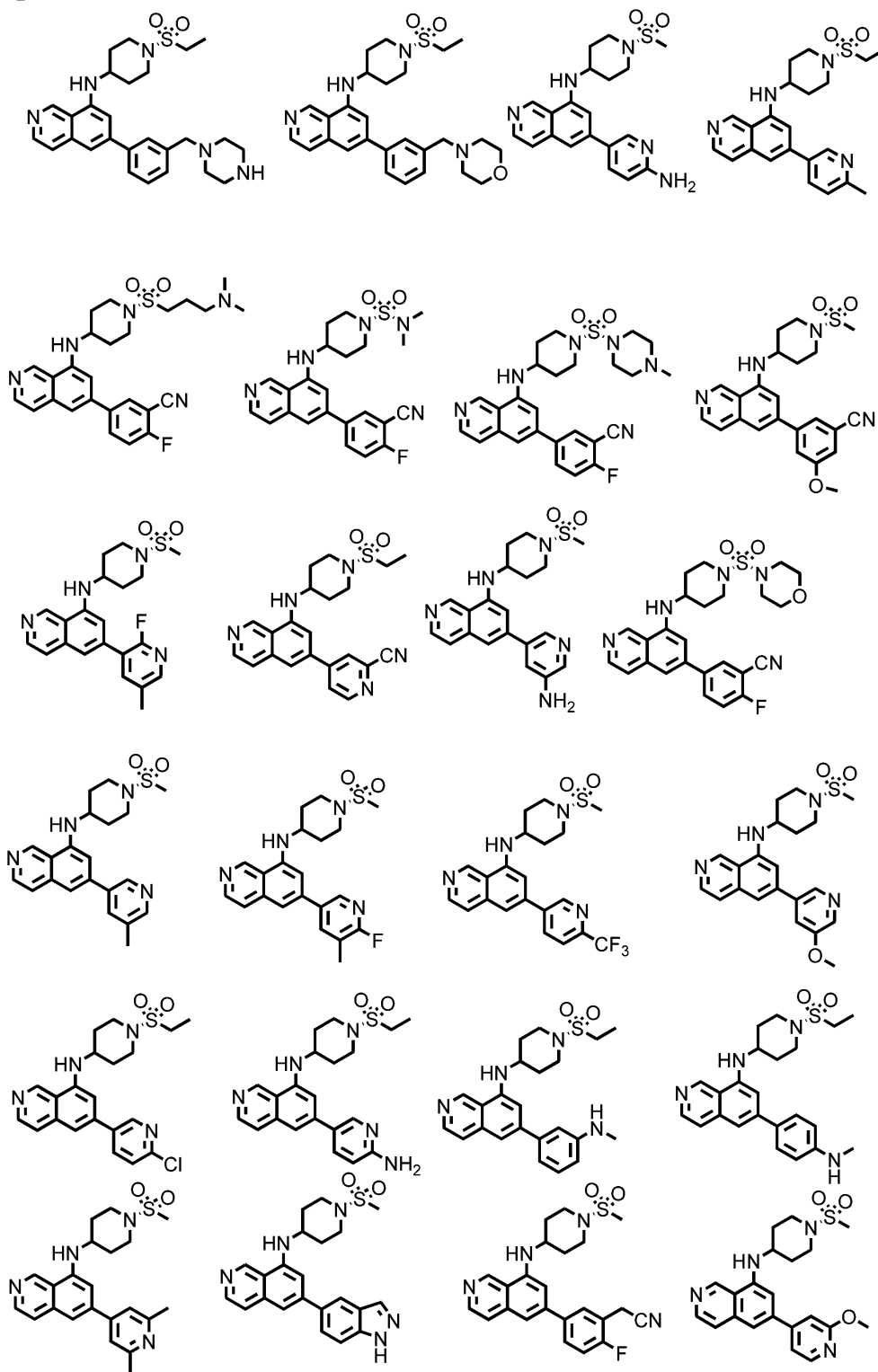
【化 2 2】



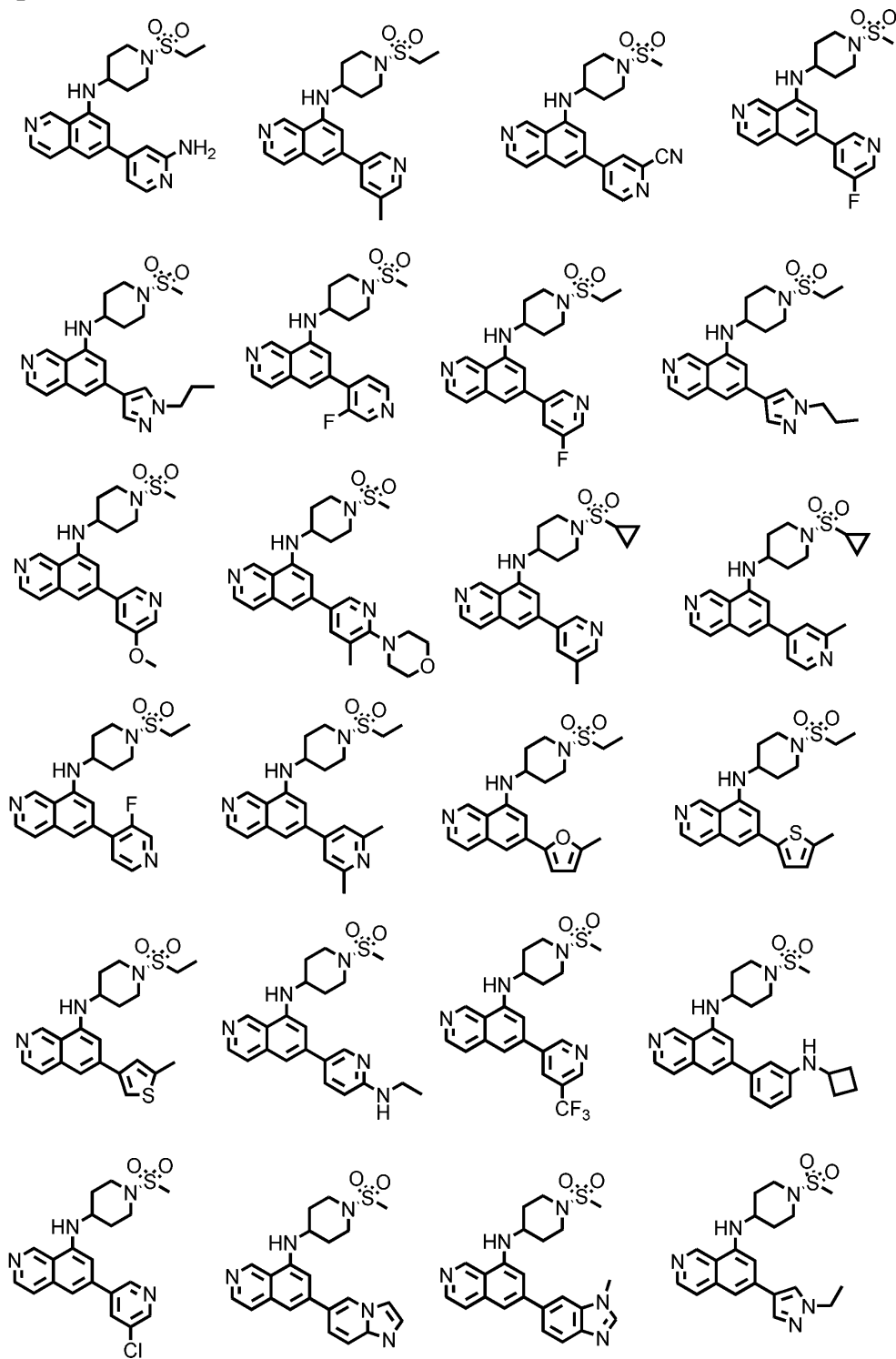
【化 2 3】



【化 2 4】



【化 2 5】



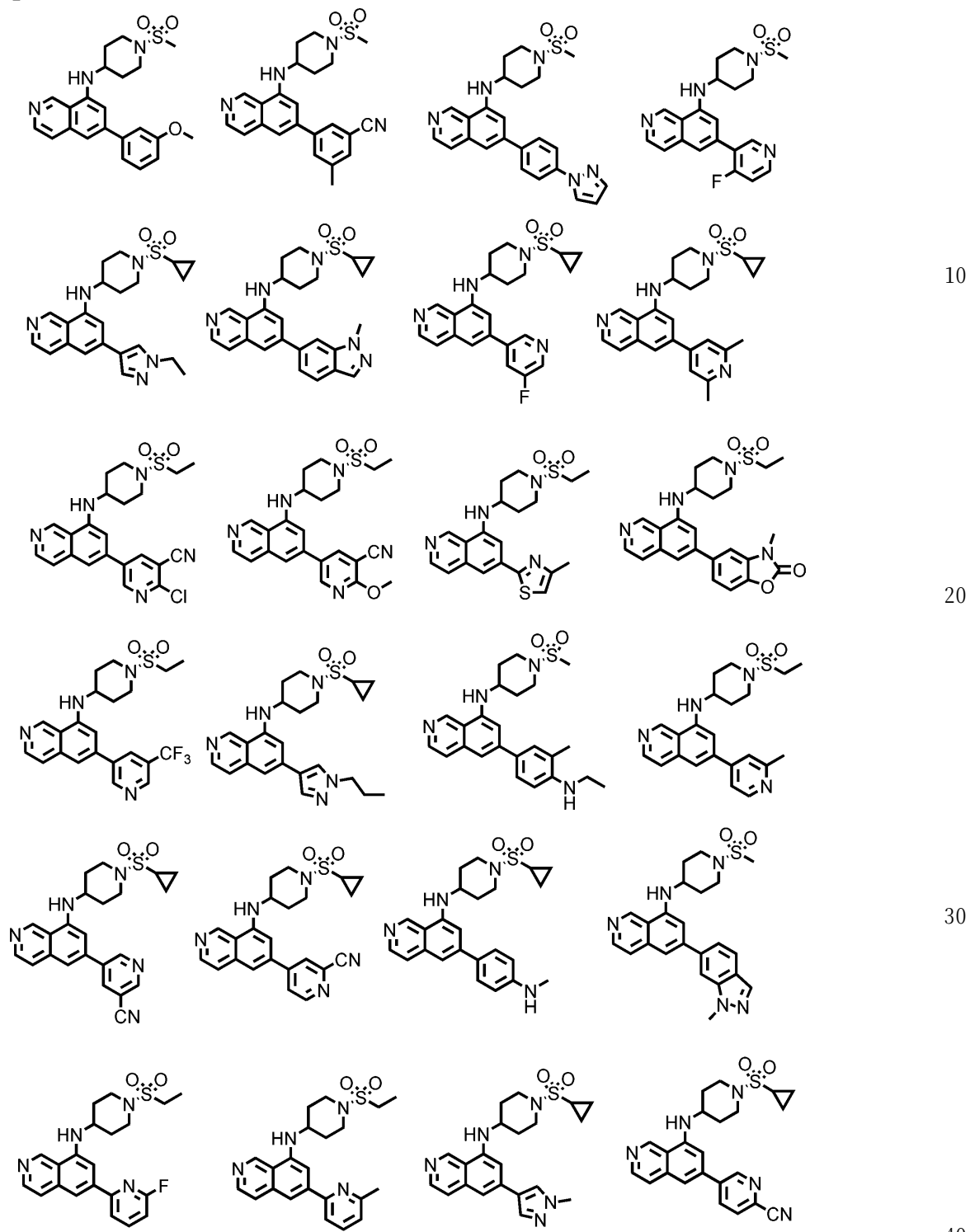
10

20

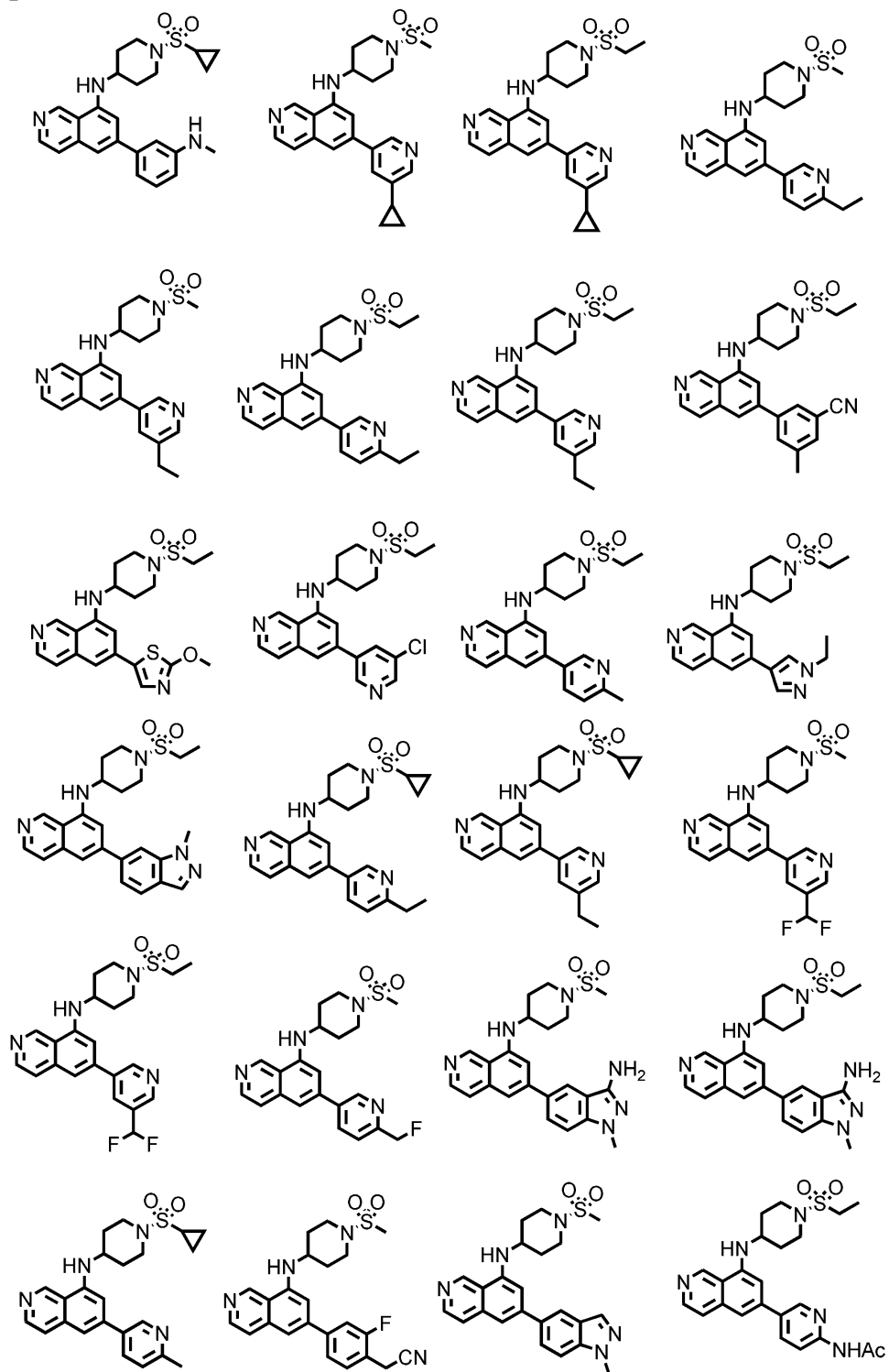
30

40

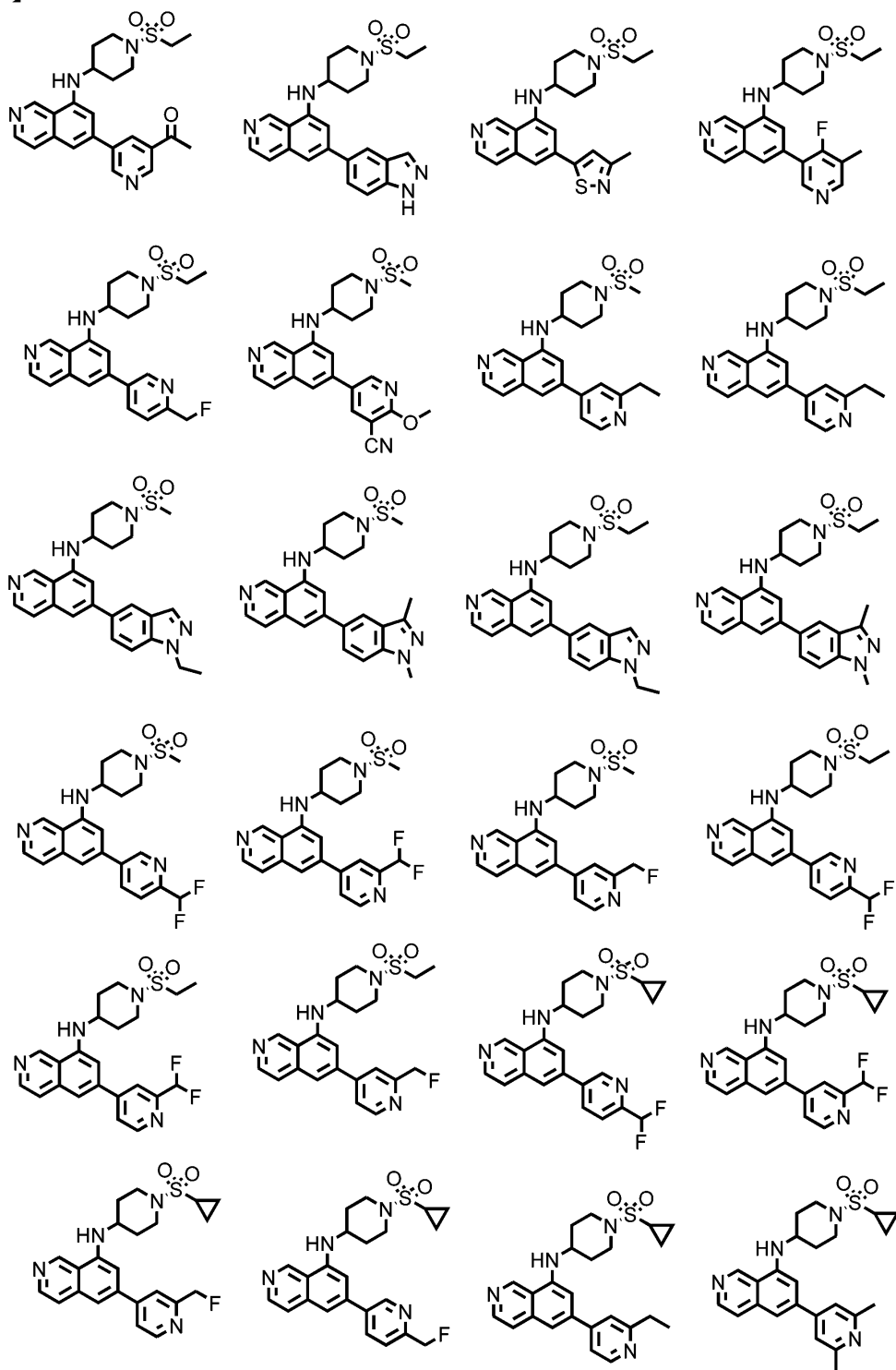
【化 2 6】



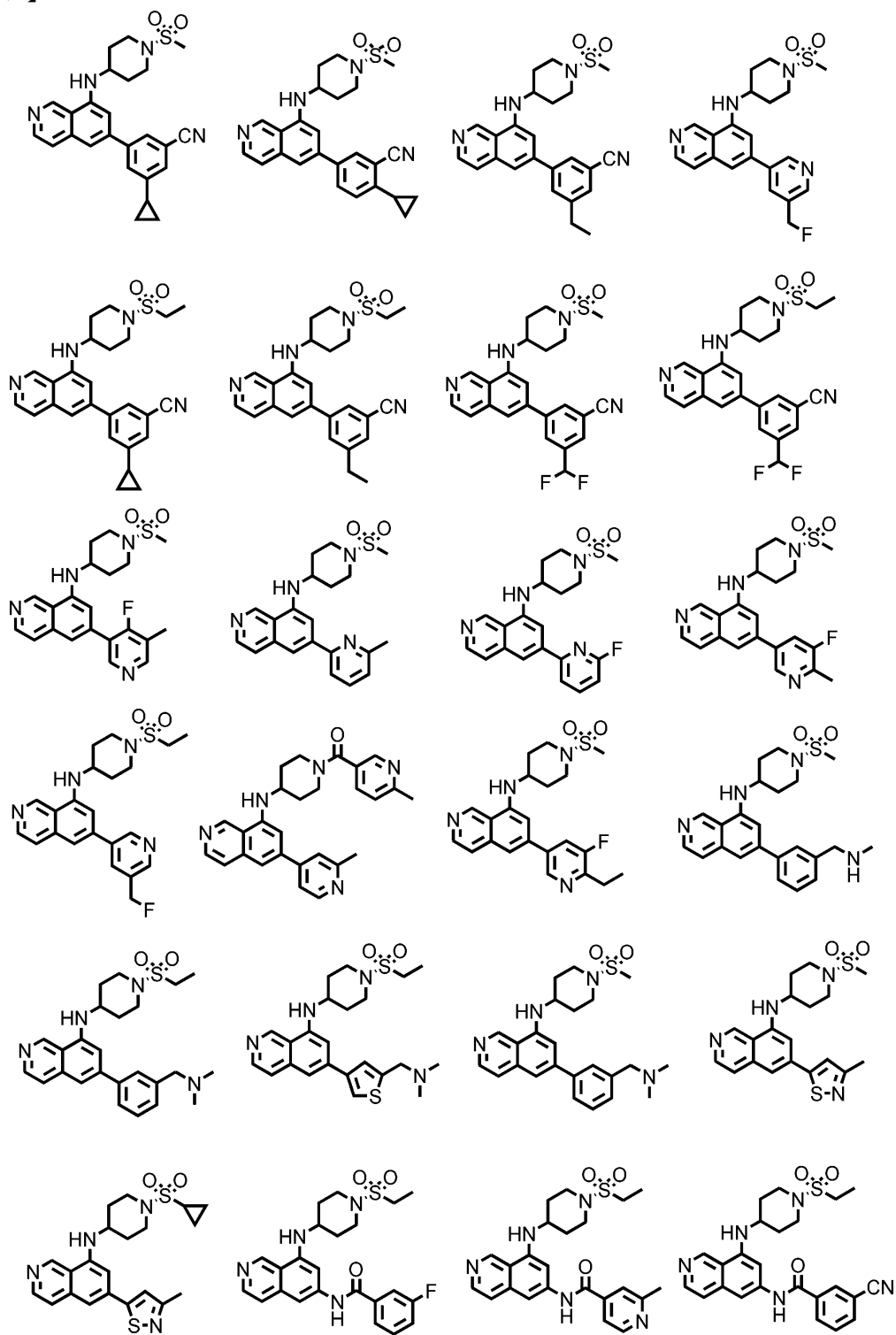
【化 27】



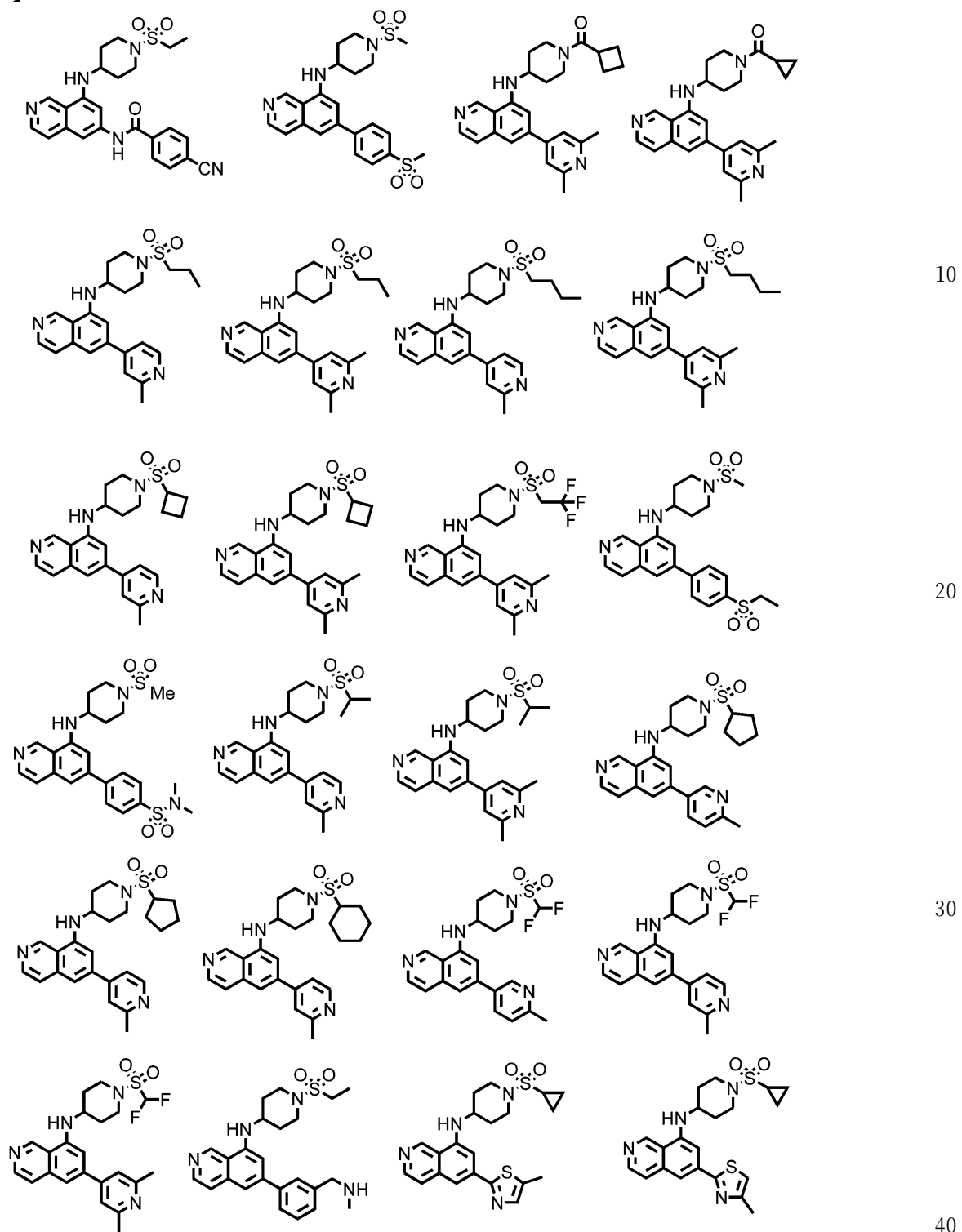
【化 2 8】



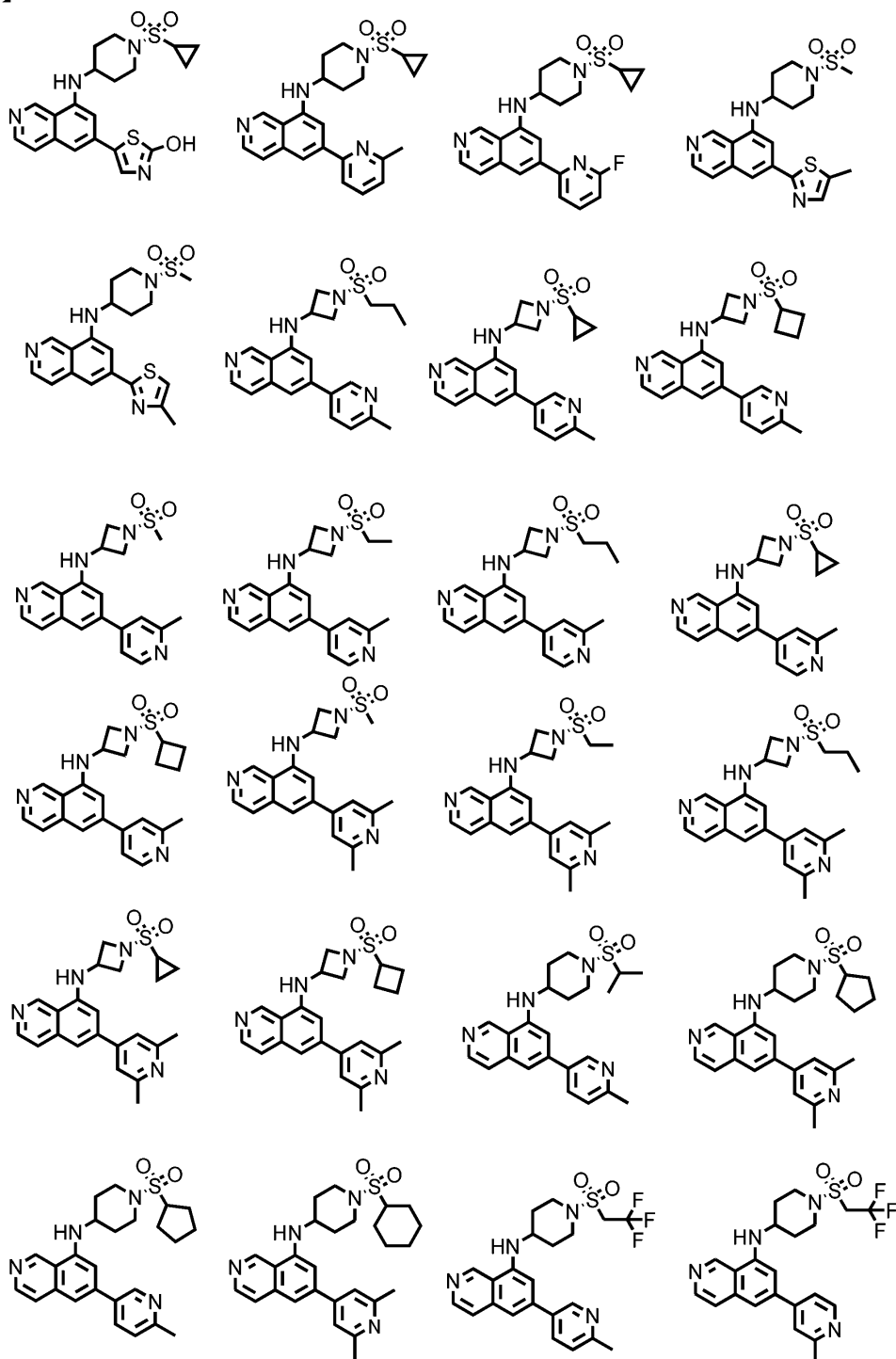
【化 29】



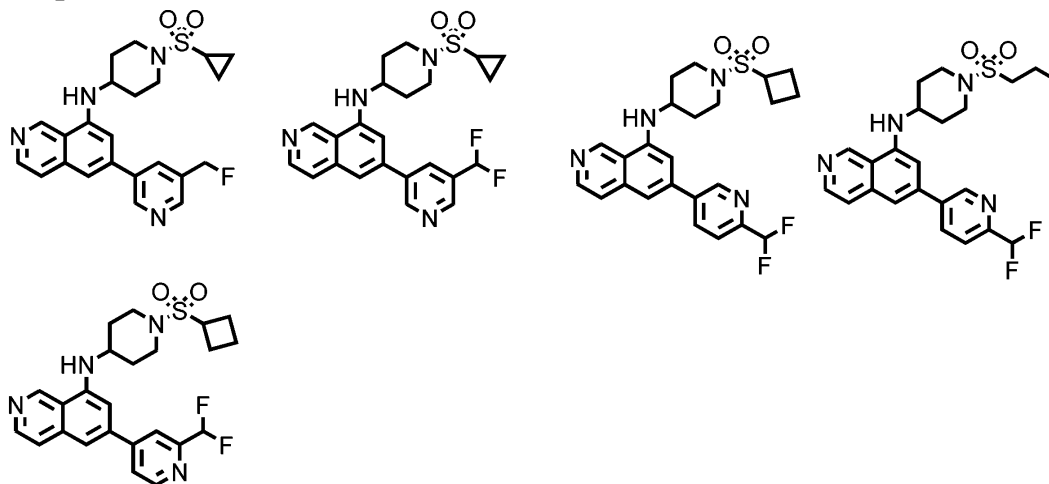
【化 30】



【化 3 1】



【化 3 2】



10

< 1 5 > 前記< 1 >～< 1 4 >のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物；

< 1 6 > NF- κ B に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 6-2 > NF- κ B 活性化経路を阻害することにより、NF- κ B に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

20

< 1 7 > IKK β に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 7-2 > IKK β を阻害することにより、IKK β に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 7-3 > IKK に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 7-4 > IKK を阻害することにより、IKK に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 8 > TNF- α に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

30

< 1 8-2 > TNF- α 産生を抑制することにより、TNF- α に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 1 9 > 哺乳動物の関節リウマチを予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 2 0 > 哺乳動物の自己免疫疾患を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 2 1 > 哺乳動物の炎症性疾患を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 2 2 > 哺乳動物の循環器病を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物。

40

< 2 3 > 哺乳動物の癌を予防及び／又は治療のための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 2 4 > 哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記< 1 5 >に記載の医薬組成物；

< 2 5 > 前記< 1 >～< 1 4 >のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含む、IKK β 阻害剤；

< 2 5-2 > 前記< 1 >～< 1 4 >のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含む、NF- κ B 活性化経路阻害剤；

< 2 5-3 > 前記< 1 >～< 1 4 >のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含む、IKK 阻害剤；

50

- <25-4> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含む、TNF- α 産生抑制剤；
- <26> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、IKK β を阻害する方法；
- <26-2> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、NF- κ B活性化経路を阻害する方法；
- <26-3> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、IKKを阻害する方法；
- <26-4> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、TNF- α の産生を抑制する方法；
- <27> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、NF- κ Bに関連する疾患又は症状の予防及び／又は治療方法；
- <28> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、IKK β に関連する疾患又は症状の予防及び／又は治療方法；
- <28-2> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、IKKに関連する疾患又は症状の予防及び／又は治療方法；
- <28-3> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、TNF- α に関連する疾患又は症状の予防及び／又は治療方法；
- <29> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる疾患又は症状の予防及び／又は治療方法；
- <29-2> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物の関節リウマチの予防及び／又は治療方法；
- <29-3> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物の自己免疫疾患の予防及び／又は治療方法；
- <29-4> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物の炎症性疾患の予防及び／又は治療方法；
- <29-5> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物の循環器病の予防及び／又は治療方法；
- <29-6> 前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、哺乳動物の癌の予防及び／又は治療方法；
- <30> NF- κ Bに関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；
- <30-2> IKK β に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；
- <30-3> TNF- α に関連する疾患又は症状を予防及び／又は治療するための、前記<1>～<14>のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；
- <31> 下記式(2a)：

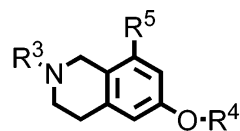
10

20

30

40

【化 3 3】



(2a)

[式 (2 a) 中、

R³ は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R⁴ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

R⁵ は、ハロゲン原子を示す]

で示される化合物又はその塩；

< 3 1 - 2 > R³ が水素原子を示す前記< 3 1 >に記載の化合物又はその塩。

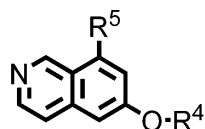
< 3 1 - 3 > R⁴ が置換されていてもよいアルキル基を示す前記< 3 1 >又は< 3 1 - 2 >に記載の化合物又はその塩。

< 3 1 - 4 > R⁴ がメチル基を示す前記< 3 1 >又は< 3 1 - 2 >に記載の化合物又はその塩。

< 3 1 - 5 > R⁵ が臭素原子を示す前記< 3 1 >～< 3 1 - 4 >のいずれかに記載の化合物又はその塩。

< 3 2 > 下記式 (2 b) ；

【化 3 4】



(2b)

[式 (2 b) 中、

R⁴ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

R⁵ は、ハロゲン原子を示す]

で示される化合物又はその塩。

< 3 2 - 2 > R⁴ が置換されていてもよいアルキル基を示す前記< 3 2 >に記載の化合物又はその塩。

< 3 2 - 3 > R⁴ がメチル基を示す前記< 3 2 >又は< 3 2 - 2 >に記載の化合物又はその塩。

< 3 2 - 4 > R⁵ が臭素原子を示す前記< 3 2 >～< 3 2 - 3 >のいずれかに記載の化合物又はその塩。

【発明の効果】

【0014】

「式 (1) で示される化合物又はその塩」(以下、単に「本発明の化合物」と記載することがある。)は、優れたIKKβ阻害活性を有する。また、本発明の化合物は、TNF-α産生抑制活性を有する。さらに、本発明の化合物は、抗炎症作用を有する。結果として、本発明の化合物は、NF-κBの活性化の抑制作用を有し、ヒトや動物に投与した場合、NF-κBが関連する疾患及び症状、例えば、自己免疫疾患や炎症性疾患、循環器病及び癌等の予防及び／又は治療に有用であり、安全性が高いという特徴を有する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、試験例5における、方法Aによる実施例1-N-6化合物のマウスコラーゲン誘発関節炎モデルへの作用を示す。図中、横軸は実験日を示し、縦軸は臨床スコアを示す。

10

20

30

40

50

【図2】図2は、試験例5における、方法Bによる実施例2-N-100化合物のマウスコラーゲン誘発関節炎モデルでの作用を示す（ただし、投与量が10mg/kg及び30mg/kgの結果のみ示す）。図中、横軸は実験日を示し、縦軸は臨床スコアを示す。

【図3】図3は、試験例6による実施例3-NP-24化合物のラットストレプトコッカスセルウォール（SCW）誘発関節炎モデルでの作用を示す。図中、横軸は実験日を示し、縦軸は足首の関節の厚さを示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明について具体的に説明する。

本明細書中において、特に断らない限り、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を指す。好ましいハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。本発明の一態様において、ハロゲン原子としては塩素原子又は臭素原子がより好ましく、塩素原子が特に好ましい。本発明の別の態様において、フッ素原子がより好ましいこともある。

【0017】

本明細書中において、「アルキル基」とは、直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせである飽和炭化水素基であり、好ましいアルキル基としては、低級アルキル基が挙げられる。

本明細書中において、「低級」とは、ある官能基を構成する炭素数が1～6個であることを意味する。低級アルキル基のうち、炭素数1～3個のアルキル基が特に好ましい。アルキル部分を有する他の置換基（例えばアルコキシ基など）の該アルキル部分についても同様に、低級アルキル部分が好ましく、低級アルキル部分として炭素数1～3個のアルキル部分が特に好ましい。

炭素数1～3個のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基等が好適な例として挙げられる。

炭素数4～6個のアルキル基としては、例えば、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、n-ペンチル基、シクロペンチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルエチル基又はシクロペンチルメチル基等が好適な例として挙げられる。特に好ましいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基が挙げられる。

【0018】

本明細書中において、「アルコキシ基」とは、前記アルキル基が酸素原子に結合した構造であり、例えば直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせである飽和アルコキシ基が挙げられ、低級アルコキシ基が好ましい。低級アルコキシ基のうち炭素数1～4個のアルコキシ基が特に好ましい。

炭素数1～4個のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、シクロブトキシ基又はシクロプロピルメトキシ基等が好適な例として挙げられ、炭素数5又は6個のアルコキシ基としては、例えばn-ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基又はシクロペンチルメチルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

【0019】

本明細書中において、「アルキレン」とは、直鎖状、分岐状、環状又はそれらの組み合わせである、飽和炭化水素からなる二価の基であり、例えば、炭素数1～6個の飽和炭化水素からなる二価の基である。一態様において、炭素数1～3個のアルキレンが好ましく、別の態様において、炭素数4～6個のアルキレンが好ましいこともある。直鎖状のアルキレン又は分岐状のアルキレンが好ましく、直鎖状のアルキレンが特に好ましい。

アルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が好適な例として挙げられる。特に好ましいアルキル基としては、例えば、メチレン、エチレン又はトリメチレンが挙げられる。

【0020】

本明細書中において、「アリアル基」とは、芳香族炭化水素から誘導された置換基であり、例えば単環式芳香族基又は縮合多環式芳香族基が挙げられ、例えば、以下のアリアル環から任意の水素原子を除いて誘導される1価の置換基が挙げられる。

アリアル環としては、例えば単環式芳香族環又は縮合多環式芳香族環等が挙げられる。

本明細書中において、単環式芳香族環又は縮合多環式芳香族環には、部分的に不飽和である単環又は縮合二環式の炭素環及び複素環なども包含される。アリアル環は芳香族炭化水素環であってもよいが、炭素原子以外の環構成原子として、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1個以上、例えば1～3個を含んでいてもよい。

該単環式芳香族環としては、例えば単環式芳香族炭化水素環あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式芳香族複素環などが挙げられ、例えば、ベンゼン環あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む5又は6員環の芳香族複素環が挙げられる。5又は6員環芳香族複素環としては、具体的には、チオフエン、ピリジン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピリダジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール又はフラザン等が好適な例として挙げられる。

該縮合多環式芳香族環としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素環あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。縮合多環式芳香族炭化水素環としては、例えば炭素数9～14個の、2又は3環式芳香族炭化水素環が挙げられ、具体例としては、例えばナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、インデン、2, 3-ジヒドロインデン（インダン）、フルオレン、フェナントレン、9, 10-ジヒドロフェナントレン又はアントラセン等が好適な例として挙げられる。

縮合多環式芳香族複素環としては、ヘテロ原子を1個以上、例えば1～4個含む、9～14員、好ましくは9又は10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられ、具体例としては、例えばベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフエン、2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフエン、キノリン、イソキノリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロイソキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、インドール、インドリン、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド又はチオキサンテン等が好適な例として挙げられる。

本明細書中において、アリアル基としての単環式芳香族基としては、例えば前記単環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基が挙げられ、具体例としては、フェニル基、チエニル基（2-又は3-チエニル基）、ピリジル基（2-, 3-又は4-ピリジル基）、フリル基（2-又は3-フリル基）、チアゾリル基（2-, 4-又は5-チアゾリル基）、オキサゾリル基（2-, 4-又は5-オキサゾリル基）、ピラゾリル基（1-, 3-又は4-ピラゾリル基）、2-ピラジニル基、ピリミジニル基（2-, 4-又は5-ピリミジニル基）、ピロリル基（1-, 2-又は3-ピロリル基）、イミダゾリル基（1-, 2-又は4-イミダゾリル基）、ピリダジニル基（3-又は4-ピリダジニル基）、3-イソチアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基又は1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適な例として挙げられる。

本明細書中において、アリアル基としての縮合多環式芳香族基としては、例えば2～4

個、好ましくは2又は3個の環からなる前記縮合多環式芳香族環から、任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基が挙げられ、具体例としては、例えば1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-インデニル基、2-インデニル基、2,3-ジヒドロインデン-1-イル基、2,3-ジヒドロインデン-2-イル基、2-アンスリル基、インダゾリル基(3-、4-、5-、6-又は7-インダゾリル基)、キノリル基(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル基)、イソキノリル基(1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリル基)、1,2-ジヒドロイソキノリル基又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基(置換位置はイソキノリル基と同様である。)、インドリル基(1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-インドリル基)、イソインドリル基(1-、2-、4-又は5-イソインドリル基)、フタラジニル基(1-、5-又は6-フタラジニル基)、キノキサリニル基(2-、3-又は5-キノキサリニル基)、ベンゾフラニル基(2-、3-、4-、5-又は6-ベンゾフラニル基)、2,3-ジヒドロベンゾフラン-1-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-1-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチアゾリル基(2-、4-、5-又は6-ベンゾチアゾリル基)、ベンズイミダゾリル基(1-、2-、4-、5-又は6-ベンズイミダゾリル基)、フルオレニル基(1-、2-、3-又は4-フルオレニル基)又はチオキサンテニル基等が好適な例として挙げられる。

【0021】

本明細書中において、「アリールオキシ基」とは、前記アリール基が酸素原子を介して結合する基である。アリールオキシ基のアリール部分は単環式芳香族基が好ましく、アリールオキシ基としては、例えばフェノキシ基、2-チエニルオキシ基、3-チエニルオキシ基、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基、4-ピリジルオキシ基、2-フリルオキシ基、3-フリルオキシ基、2-チアゾリルオキシ基、4-チアゾリルオキシ基、5-チアゾリルオキシ基、2-オキサゾリルオキシ基、4-オキサゾリルオキシ基、5-オキサゾリルオキシ基、1-ピラゾリルオキシ基、3-ピラゾリルオキシ基、4-ピラゾリルオキシ基、2-ピラジニルオキシ基、2-ピリミジニルオキシ基、4-ピリミジニルオキシ基、5-ピリミジニルオキシ基、1-ピロリルオキシ基、2-ピロリルオキシ基、3-ピロリルオキシ基、1-イミダゾリルオキシ基、2-イミダゾリルオキシ基、4-イミダゾリルオキシ基、3-ピリダジニルオキシ基、4-ピリダジニルオキシ基、3-イソチアゾリルオキシ基、3-イソオキサゾリルオキシ基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルオキシ基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イルオキシ基等が例示される。フェノキシ基、2-チエニルオキシ基、3-チエニルオキシ基、2-フリルオキシ基、3-フリルオキシ基、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基、4-ピリジルオキシ基、などが特に好ましい。

【0022】

本明細書中において、「アラルキル基」とは、アリール基で置換されたアルキル基(アリールアルキル基)であり、ここで、アラルキル基のアルキル部分は前記アルキル基と同様であり、アリール部分は前記アリール基と同様である。アラルキル基のアリール部分は単環式芳香族基が好ましい。

アラルキル基としては、例えばベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、4-チアゾリルメチル基、5-チアゾリルメチル基、2-オキサゾリルメチル基、4-オキサゾリルメチル基、5-オキサゾリルメチル基、1-ピラゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、4-ピラゾリルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、1-ピロリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、3-イソチアゾリルメチル基、3-イソオキサゾリルメチル基、1,2,4-オキサジアゾール-

5-イルメチル基又は1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメチル基等が例示される。一態様において、ベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基などが特に好ましい。

また、アラルキル基として、例えば2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基、2-(4-ピリジル)エチル基、2-(2-フリル)エチル基、2-(3-フリル)エチル基、2-(2-チアゾリル)エチル基、2-(4-チアゾリル)エチル基、2-(5-チアゾリル)エチル基、2-(2-オキサゾリル)エチル基、2-(4-オキサゾリル)エチル基、2-(5-オキサゾリル)エチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、2-(3-ピラゾリル)エチル基、2-(4-ピラゾリル)エチル基、2-(2-ピラジニル)エチル基、2-(2-ピリミジニル)エチル基、2-(4-ピリミジニル)エチル基、2-(5-ピリミジニル)エチル基、2-(1-ピロリル)エチル基、2-(2-ピロリル)エチル基、2-(3-ピロリル)エチル基、2-(1-イミダゾリル)エチル基、2-(2-イミダゾリル)エチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基、2-(3-ピリダジニル)エチル基、2-(4-ピリダジニル)エチル基、2-(3-イソチアゾリル)エチル基、2-(3-イソオキサゾリル)エチル基、2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル基又は2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル基等が例示される。一態様において、2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-フリル)エチル基、2-(3-フリル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基又は2-(4-ピリジル)エチル基が特に好ましい。

さらにまた、アラルキル基として、1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル)エチル基、1-(3-チエニル)エチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基、1-(2-フリル)エチル基、1-(3-フリル)エチル基、1-(2-チアゾリル)エチル基、1-(4-チアゾリル)エチル基、1-(5-チアゾリル)エチル基、1-(2-オキサゾリル)エチル基、1-(4-オキサゾリル)エチル基、1-(5-オキサゾリル)エチル基、1-(1-ピラゾリル)エチル基、1-(3-ピラゾリル)エチル基、1-(4-ピラゾリル)エチル基、1-(2-ピラジニル)エチル基、1-(2-ピリミジニル)エチル基、1-(4-ピリミジニル)エチル基、1-(5-ピリミジニル)エチル基、1-(1-ピロリル)エチル基、1-(2-ピロリル)エチル基、1-(3-ピロリル)エチル基、1-(1-イミダゾリル)エチル基、1-(2-イミダゾリル)エチル基、1-(4-イミダゾリル)エチル基、1-(3-ピリダジニル)エチル基、1-(4-ピリダジニル)エチル基、1-(3-イソチアゾリル)エチル基、1-(3-イソオキサゾリル)エチル基、1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル基又は1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル基等も例示される。一態様において、1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル)エチル基、1-(3-チエニル)エチル基、1-(2-フリル)エチル基、1-(3-フリル)エチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基が特に好ましい。

【0023】

本明細書中において、「飽和ヘテロ環基」とは、ヘテロ原子を環の構成員として含む飽和環基であり、例えば単環性飽和ヘテロ環基が挙げられ、好ましくはヘテロ原子を1~2個、より好ましくは1個含有する。また、該単環性飽和ヘテロ環基は例えば3~7員であり、5又は6員が特に好ましい。具体的には、飽和ヘテロ環基として、テトラヒドロピラニル基(3-又は4-テトラヒドロピラニル基)、3-テトラヒドロフリル基、ピペリジル基(3-又は4-ピペリジル基)、3-ピロリジル基、テトラヒドロチオピラニル基(3-又は4-テトラヒドロチオピラニル基)、3-テトラヒドロチオフリル基、モルフォリノ基(2-又は3-モルフォリノ基)等が好適な例として挙げられる。モルフォリノ基が特に好ましい例として挙げられる。

【0024】

本明細書中において、「アミノ基」とは、 $-NH_2$ 基である。

【0025】

本明細書において、置換されていてもよいアルキル基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、飽和ヘテロ環基、アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基等が好適な例として挙げられ、水酸基又はハロゲン原子がより好ましい。

置換されていてもよいアルキル基としては、例えば前記のアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基及び2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

10

【0026】

本明細書において、置換されていてもよいアルコキシ基における置換基としては、例えば前記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様の置換基が挙げられ、特に、1個以上のハロゲン原子が好ましい。

置換されたアルコキシ基としては、例えば1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルコキシ基が好ましく、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1~4個のアルコキシ基がより好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。置換されていてもよいアルコキシ基としては、例えば前記の炭素数1~6個のアルコキシ基の好適な例に、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、前述した炭素数1~6個のアルコキシ基の好適な例にトリフルオロメトキシ基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が特に好ましい。

20

【0027】

本明細書中において、置換されていてもよいアルキレンにおける置換基としては、例えば前記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様の置換基にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基及び2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

30

【0028】

本明細書中において、置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいアリールオキシ基における置換基は、前記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様である。

【0029】

本明細書中において、置換されていてもよいアラルキル基における置換基は、例えば前記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様である。

40

【0030】

本明細書中において、置換されていてもよいアラルキル基としては、例えば一態様において、前記のアラルキル基としての好適な例が好ましい。また、別の態様において、前記アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち炭素原子において、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、水酸基、シアノ基又はハロゲン原子で置換された例が好ましい場合もある。具体的には、4-メチルフェニルメチル基、4-メトキシフェニルメチル基、4-アミノフェニルメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、5-メチル-2-フリルメチル基、4-メチル-2-フリルメチル基、5-メチル-3-フリルメチル基、5-メチル-2-ピロリルメチル基、4-メチル-2-ピロリルメチル基、5-メチル-3-ピロリルメチル基、5-メチル-2-チエニルメチル基

50

、4-メチル-2-チエニルメチル基又は5-メチル-3-チエニルメチル基等が挙げられる。さらに別の態様において、アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち窒素原子において、アルキル基、又はアルコキシ基で置換された例が好ましい場合もある。具体的には、1-メチル-2-ピロリルメチル基、1-エチル-2-ピロリルメチル基又は1-メチル-3-ピロリルメチル基等が挙げられる。

【0031】

本明細書中において、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基における置換基は、例えば前記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様である。

本明細書中において、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基としては、例えば前記の飽和ヘテロ環基としての好適な例が好ましい。

10

【0032】

本明細書中において、置換されていてもよいアミノ基としては、 $-NH_2$ 基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基等が挙げられる。さらに、置換されていてもよいアミノ基として、1又は2個の置換されていてもよいアルキル基で置換されたアミノ基、1又は2個の置換されていてもよいアリール基で置換されたアミノ基、置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいアルキル基で置換されたアミノ基等も挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基のより具体的な例として、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチル(メチル)アミノ基、ジエチルアミノ基、メチル(n-プロピル)アミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、シクロプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

20

【0033】

以下、式(1)で示される化合物(単に「式(1)の化合物」ともいう。)の構造について詳述する。

式(1)の化合物において、 D^1 は、単結合、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、単結合、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ が好ましく、単結合、 $-N(R^{11})-$ 又は $-O-$ がより好ましく、一態様においては $-N(R^{11})-$ が特に好ましく、別の態様においては $-O-$ が特に好ましいこともある。さらに別の態様においては、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ が好ましいこともある。

30

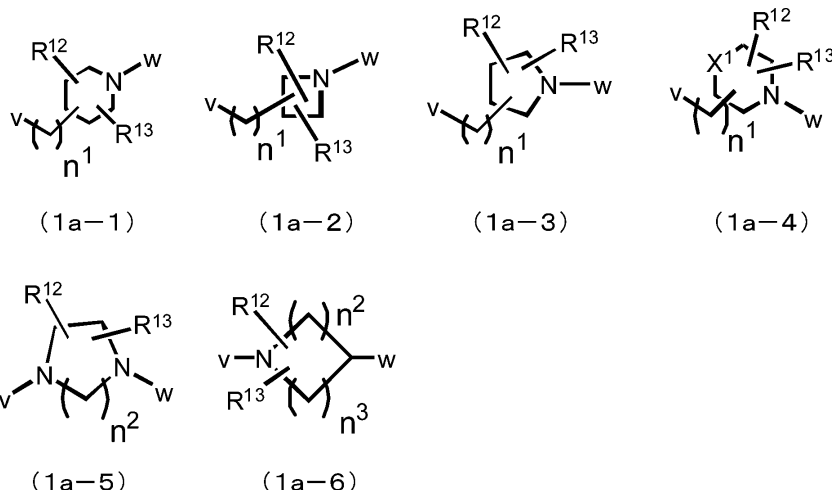
【0034】

R^{11} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、一態様においては、水素原子が好ましい。別の態様においては、低級アルキル基が好ましく、炭素数1~3個のアルキル基がより好ましく、メチル基又はエチル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0035】

A^1 は、単結合、置換されてもよいアルキレン又は下記式(1a-1)~(1a-6)：

【化 3 5】

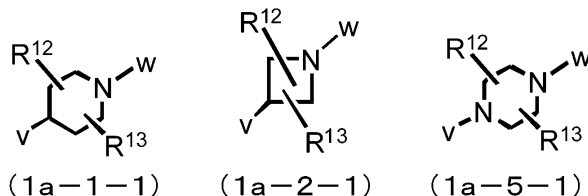


より選択される 2 個の基のいずれかを示し、置換されていてもよいアルキレン又は式 (1a-1) ~ (1a-6) より選択される 2 個の基のいずれかが好ましい。一態様において、式 (1a-1)、(1a-2) 又は (1a-5) がより好ましく、式 (1a-1) 又は (1a-2) がさらに好ましく、式 (1a-1) が特に好ましい。別の態様において、式 (1a-2) が好ましいこともある。さらに別の態様において、式 (1a-3)、(1a-4) 又は (1a-6) がより好ましく、式 (1a-3) 又は (1a-4) がさらに好ましく、式 (1a-3) が特に好ましいこともある。別の態様において、式 (1a-4) が好ましいこともある。

【0036】

A¹ の好ましい例としては、下記式 (1a-1-1)、(1a-2-1) 又は (1a-5-1) :

【化 3 6】



(式 (1a-1-1)、(1a-2-1) 及び (1a-5-1) 中、R¹²、R¹³、v、及び w は前記と同義である。) が挙げられ、一態様において式 (1a-1-1) がより好ましい。別の態様において、式 (1a-2-1) がより好ましいこともある。さらに別の態様において、式 (1a-5-1) がより好ましいこともある。

【0037】

D¹ が単結合を示すとき、A¹ は、式 (1a-5) 又は (1a-6) であり、好ましくは式 (1a-5) である。

【0038】

D¹ が、-N(R¹¹)-、-O-、-S-、-S(O)- 又は -S(O)₂- を示す場合、A¹ は、単結合、置換されていてもよいアルキレン又は上記式 (1a-1) ~ (1a-4) より選択される 2 個の基のいずれかを示す。

A¹ が、単結合を示す場合、D² は、置換されていてもよいアルキレン又は -E-C(O)- を示す。

【0039】

R¹ が、置換されていてもよいアミノ基を示す場合、D² は、置換されていてもよいアルキレン又は -E-C(O)- を示す。

【0040】

n¹ は、0、1、又は 2 の整数であり、0 又は 1 が好ましく、一態様において、0 が特に好ましい。別の態様において、1 が好ましいこともある。

【0041】

n^2 は、2 又は 3 の整数であり、一態様において、2 が好ましい。別の態様において、3 が好ましいこともある。

【0042】

n^3 は、1 又は 2 の整数であり、一態様において、1 が好ましい。別の態様において、2 が好ましいこともある。

【0043】

R^{12} 及び R^{13} は、各々独立に、水素原子、水酸基又は置換されていてもよいアルキル基を示し、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基が好ましく、一態様において、水素原子がより好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキル基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基などが好ましく、メチル基がより好ましい。

10

【0044】

X^1 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、 $-N(R^{14})-$ 又は $-O-$ が好ましく、一態様において、 $-O-$ 又は $-S-$ がより好ましく、 $-O-$ が特に好ましい。別の態様において、 $-N(R^{14})-$ が好ましいこともある。

【0045】

R^{14} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、一態様において、水素原子が好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキル基が好ましいこともある。 R^{14} における置換されていてもよいアルキル基としては、例えば炭素数 1～3 個のアルキル基が好ましい。

20

【0046】

v は D^1 との結合を示し、 w は D^2 との結合を示す。

【0047】

D^2 は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-N(R^{15})-$ 、 $-C(S)-N(R^{15})-$ 又は $-E-C(O)-$ を示し、単結合、置換されていてもよいアルキレンが好ましく、一態様において、置換されていてもよいアルキレンがより好ましい。置換されていてもよいアルキレンとしては、炭素数 1～3 個の直鎖状又は分岐状のアルキレンが好ましく、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられ、メチレン及びエチレンが好ましい。別の態様において、単結合が好ましいこともある。さらに別の態様において、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-E-C(O)-$ が好ましく、 $-C(O)-$ がより好ましいこともある。別の態様において、 $-S(O)_2-$ が好ましいこともある。

30

【0048】

R^{15} は、水素原子又はアルキル基を示し、水素原子が好ましい。

【0049】

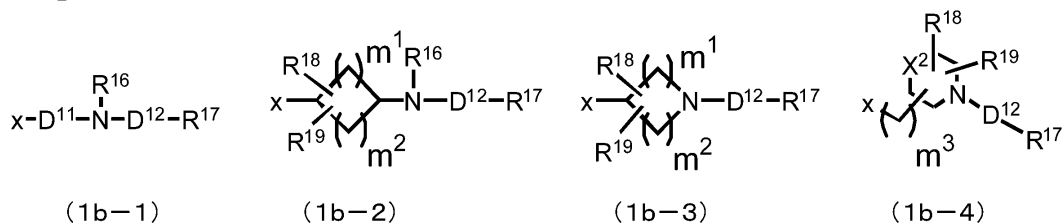
E は置換されていてもよいアルキレンを示し、アルキレンとしては、炭素数 1～4 個の直鎖状又は分岐状のアルキレンが好ましく、炭素数 1～3 個のアルキレンがより好ましい。アルキレンとして、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられ、メチレン及びエチレンが好ましい。

40

【0050】

R^1 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基、カルバミミドイル基又は下記式 (1b-1)～(1b-4)：

【化 3 7】



より選択される基のいずれかを示し、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基又は式(1b-1)～(1b-4)より選択されるいずれかの基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基又は式(1b-1)～(1b-4)より選択されるいずれかの基がより好ましい。一態様において、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基又は置換されていてもよいアリール基がより好ましく、置換されてもよいアルキル基が特に好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアラルキル基が好ましいこともある。さらに別の態様において、置換されていてもよいアリール基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、前述した置換されていてもよいアルキル基としての好適な例が挙げられ、炭素数1～6個のアルキル基が好ましく、炭素数1～4個のアルキル基がより好ましい。アルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基などが挙げられる。置換されていてもよいアラルキル基としては、前述した置換されていてもよいアラルキル基としての好適な例が挙げられ、例えば、アリール基で置換された炭素数1～3個のアルキル基が挙げられる。アラルキル基として、例えばベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられる。置換されていてもよいアリール基としては、前述した置換されていてもよいアリール基としての好適な例が挙げられ、例えば、フェニル基、チエニル基(2-又は3-チエニル基)、ピリジル基(2-、3-又は4-ピリジル基)、フリル基(2-又は3-フリル基)、ナフチル基(1-又は2-ナフチル基)、キノリル基(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル基)又はそれらの置換体が挙げられ、フェニル基又はピリジル基(2-、3-又は4-ピリジル基)が好ましく、一態様において、フェニル基が特に好ましい。別の態様において、ピリジル基が好ましいこともある。

別の態様において、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基又は式(1b-1)～(1b-4)より選択される基のいずれかが好ましく、一態様において、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基又は式(1b-1)又は(1b-3)がより好ましい。別の態様において、式(1b-2)又は(1b-4)が好ましいこともある。置換されていてもよい飽和ヘテロ環基としては、モルフォリノ基(2-又は3-モルフォリノ基)、アゼチジル基(2-又は3-アゼチジル基)、ピペリジル基(2-、3-又は4-ピペリジル基)、ピロリジル基(2-又は3-ピロリジル基)などが挙げられる。別の態様において、水素原子が好ましいこともある。

【0051】

m^1 は、0、1又は2の整数であり、一態様において、0又は1が好ましく、1がより好ましい。別の態様において、2が好ましいこともある。

【0052】

m^2 は、1又は2の整数であり、1が好ましい。

【0053】

m^3 は、0、1又は2の整数であり、0又は1が好ましい。

【0054】

X^2 は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、 $-O-$ 又は $-S-$ が好ましく、 $-O-$ が特に好ましい。

【0055】

D^{11} は、置換されていてもよいアルキレンを示し、アルキレンとしては、炭素数 1～4 個の直鎖状又は分岐状のアルキレンが好ましく、炭素数 1～3 のアルキレンがより好ましい。アルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられ、メチレン及びエチレンが好ましい。

【0056】

D^{12} は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{15})-$ を示し、一態様において、単結合又は置換されていてもよいアルキレンが好ましい。別の態様において、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ が好ましく、 $-C(O)-$ が特に好ましい。さらに別の態様において、 $-S(O)_2-$ が好ましいこともある。

10

【0057】

R^{16} 、 R^{18} 及び R^{19} は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、一態様において、水素原子が好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキル基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、例えば炭素数 1～3 個のアルキル基が挙げられ、メチル基、エチル基又は n -プロピル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

【0058】

R^{17} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアリール基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアリール基がより好ましい。置換されていてもよいアルキル基としては、炭素数 1～6 個のアルキル基が好ましく、炭素数 1～4 個のアルキル基がより好ましい。例えば、アルキル基として、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基などが挙げられる。置換されていてもよいアリール基としては、例えばフェニル基、チエニル基（2-又は3-チエニル基）、ピリジル基（2-、3-又は4-ピリジル基）、フリル基（2-又は3-フリル基）、ナフチル基（1-又は2-ナフチル基）、キノリル基（2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル基）など又はそれらの置換体が挙げられ、フェニル基又はピリジル基（2-、3-又は4-ピリジル基）が好ましい。

20

【0059】

x は、 D^2 との結合を示す。

30

【0060】

R^{17} が、水素原子を示す場合、 D^{12} は、単結合を示す

【0061】

D^3 は、単結合、 $-N(R^{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{21})-C(O)-$ 又は $-S-$ を示し、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{21})-C(O)-$ が好ましく、単結合又 $-N(R^{21})-C(O)-$ がより好ましく、一態様において、単結合が特に好ましい。別の態様において、 $-N(R^{21})-C(O)-$ が好ましいこともある。

【0062】

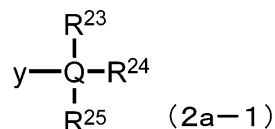
R^{21} は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、一態様において、水素原子が好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキル基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、例えば炭素数 1～3 個のアルキル基が挙げられ、メチル基、エチル基又は n -プロピル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

40

【0063】

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基又は下記式（2a-1）：

【化 3 8】



の基を示し、一態様において、式 (2 a - 1) が好ましい。別の態様において、置換されてもよいアルキル基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、前述した置換されてもよいアルキル基としての好適な例が挙げられ、炭素数 1 ～ 6 個のアルキル基が好ましく、炭素数 1 ～ 3 個のアルキル基がより好ましい。

【0 0 6 4】

10

Q は、置換されていてもよいアリール基を示し、アリール基としては前述したアリール基としての好適な例が挙げられ、一態様において、単環式芳香族基が好ましい。別の態様において、縮合多環式芳香族基等が好ましいこともある。単環式芳香族基としては、例えばフェニル基、チエニル基 (2 - 又は 3 - チエニル基)、ピリジル基 (2 -、3 - 又は 4 - ピリジル基)、又はフリル基 (2 - 又は 3 - フリル基) が挙げられ、一態様において、フェニル基が特に好ましい。別の態様において、ピリジル基が好ましいこともある。さらに別の態様において、チエニル基が好ましいこともある。

縮合多環式芳香族基としては、例えば、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、キノリル基 (2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - 又は 8 - キノリル基)、イソキノリル基 (1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - 又は 8 - イソキノリル基)、インダゾリル基 (3 -、4 -、5 -、6 - 又は 7 - インダゾリル基)、インドリル基 (2 -、3 -、4 -、5 -、6 - 又は 7 - インドリル基) などが挙げられる。また別の態様において、ピロリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、キナゾリニル基、又はキノリル基が挙げられ、一態様においてピロリル基が好ましい。さらに別の態様において、ピラゾリル基が好ましいこともある。

20

【0 0 6 5】

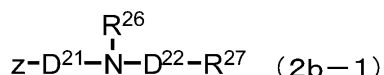
y は、D³ との結合を示す。

【0 0 6 6】

R^{2 3}、R^{2 4} 及び R^{2 5} は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基又は下記式 (2 b - 1) :

30

【化 3 9】



の基を示し、R^{2 3}、R^{2 4}、及び R^{2 5} のうち、いずれか 1 又は 2 個が水素原子であることが好ましく、一態様において、いずれか 2 個が水素原子であることが特に好ましい。別の態様において、いずれか 1 個が水素原子であることが好ましいこともある。別の態様において、R^{2 3}、R^{2 4} 及び R^{2 5} のいずれもが水素原子でないこともある。R^{2 3}、R^{2 4} 及び R^{2 5} としては、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基又は式 (2 b - 1) の基が好ましく、一態様において、ハロゲン原子又はシアノ基が特に好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基が好ましいこともある。さらに別の態様において、式 (2 b - 1) の基が好ましいこともある。

40

R^{2 3}、R^{2 4}、及び R^{2 5} で置換された Q としては、例えば、フェニル基、2 -、3 - 又は 4 - メチルフェニル基、2 -、3 - 又は 4 - トリフルオロメチルフェニル基、2 -、3 - 又は 4 - メタンスルホニルフェニル基、2 -、3 - 又は 4 - シアノフェニル基、2 -、3 - 又は 4 - フルオロフェニル基、2 -、3 - 又は 4 - クロロフェニル基、2 -、3

50

ー又は4-メトキシフェニル基、2-、3-又は4-アミノフェニル基、2-、3-又は4-ヒドロキシフェニル基、2-、3-又は4-ヒドロキシメチルフェニル基、2-、3-又は4-アミノメチルフェニル基、2-、3-又は4-シアノメチルフェニル基、2-、3-又は4-(2-シアノエチル)フェニル基、2-、3-又は4-アセチルフェニル基、2-、3-又は4-ピリジル基、2-又は3-チエニル基、2-又は3-フリル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、4-アミノ-3-シアノフェニル基、3-シアノ-5-フルオロフェニル基、3-フルオロ-4-シアノフェニル基、5-シアノチオフェン-2-イル基、4-メチルチオフェン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基あるいは6-フルオロピリジン-3-イル基等が挙げられる。さらに、2-シアノピリジン-3-イル基、4-シアノピリジン-3-イル基、5-シアノピリジン-3-イル基、6-シアノピリジン-3-イル基、2-シアノピリジン-4-イル基、3-シアノピリジン-4-イル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、4-フルオロピリジン-3-イル基、5-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、2-メチルピリジン-3-イル基、4-メチルピリジン-3-イル基、5-メチルピリジン-3-イル基、6-メチルピリジン-3-イル基、2-メチルピリジン-4-イル基、3-メチルピリジン-4-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-3-イル基、4-ジフルオロメチルピリジン-3-イル基、5-ジフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-ジフルオロメチルピリジン-3-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-4-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-4-イル基、2-エチルピリジン-3-イル基、4-エチルピリジン-3-イル基、5-エチルピリジン-3-イル基、6-エチルピリジン-3-イル基、2-エチルピリジン-4-イル基、3-エチルピリジン-4-イル基、4-、5-、6-又は7-インダゾリル基、または3-、4-又は5-ピラゾリル基等が挙げられる。

【0067】

D^{2 1}は、単結合又は置換されていてもよいアルキレンを示し、一態様において、単結合が好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキレンが好ましいこともある。置換されていてもよいアルキレンとしては、炭素数1~3個のアルキレンが挙げられる。アルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン又はトリメチレンなどが挙げられる。

【0068】

D^{2 2}は、単結合、置換されていてもよいアルキレン、-C(O)-、-S(O)₂-又は-C(O)-N(R^{2 8})-を示し、単結合、置換されていてもよいアルキレン、-C(O)-又は-S(O)₂-が好ましく、一態様において、-C(O)-又は-S(O)₂-がさらに好ましい。別の態様において、単結合が好ましいこともある。

【0069】

R^{2 6}、R^{2 7}及びR^{2 8}は、同一か若しくは異なってもよく、各々独立に、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、一態様において、水素原子が好ましい。別の態様において、置換されていてもよいアルキル基が好ましいこともある。置換されていてもよいアルキル基としては、炭素数1~6個のアルキル基が好ましく、炭素数1~4個のアルキル基がより好ましい。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、シクロプロピル基などが挙げられる。

【0070】

zは、Qとの結合を示す。

【0071】

D^{2 2}が単結合を示す場合、R^{2 7}は水素原子を示す。

【0072】

本発明の化合物における各置換基の組み合わせは、本発明の化合物が所望のIKKβ阻害活性を有する限り特に限定されないが、例えば、以下の置換基の組み合わせを有する化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。

〔1〕 R^2 が置換されたフェニル基又は置換されたピリジル基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔2〕 D^3 が単結合を示し、 R^2 が置換されたフェニル基又は置換されたピリジル基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔3〕 D^3 が単結合を示し、 R^2 が置換されたフェニル基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔4〕 D^3 が単結合を示し、 R^2 が置換されたピリジル基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔5〕 D^1 が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔6〕 D^1 が $-N(R^{11})-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔7〕 D^1 が $-O-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔8〕 D^1 が $-S-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔9〕 A^1 が式 (1a-1)、(1a-2) 又は (1a-5) の 2 価の基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔10〕 A^1 が式 (1a-1) 又は (1a-2) の 2 価の基を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔11〕 D^2 が $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{15})-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔12〕 A^1 が式 (1a-1)、(1a-2) 又は (1a-5) の 2 価の基を示し、 D^2 が $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)-N(R^{15})-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔13〕 R^2 が置換されたフェニル基又は置換されたピリジル基を示し、 D^1 が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す式 (1) の化合物又はその塩；

〔14〕 R^2 が置換されたフェニル基又は置換されたピリジル基を示し、 D^1 が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を示し、 A^1 が式 (1a-1)、(1a-2) 又は (1a-5) での 2 価の基を示す式 (1) の化合物又はその塩。

【0073】

本発明の化合物としては、例えば以下のものが例示されるがこれらに限定されるものではない。

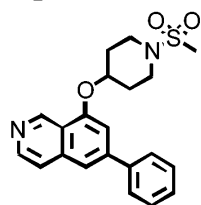
【0074】

10

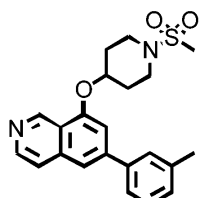
20

30

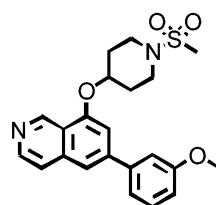
【化 4 0】



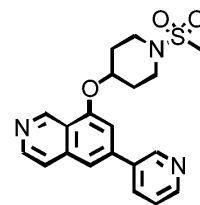
EXA1-1



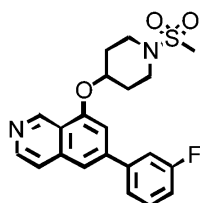
EXA1-2



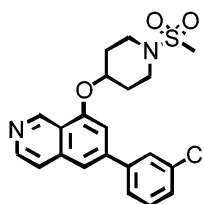
EXA1-3



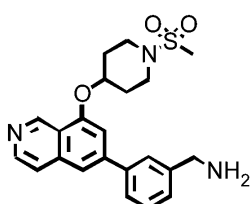
EXA1-4



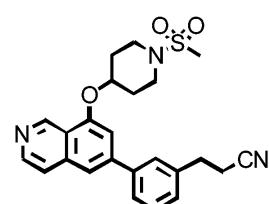
EXA1-5



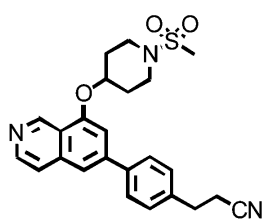
EXA1-6



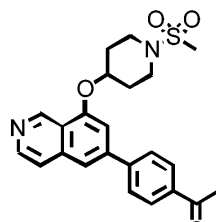
EXA1-7



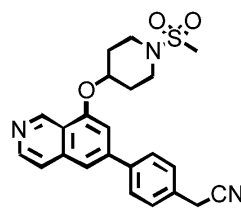
EXA1-8



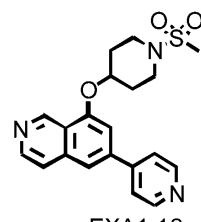
EXA1-9



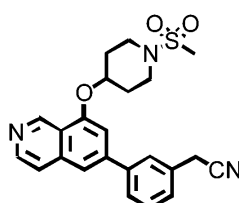
EXA1-10



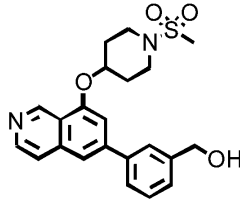
EXA1-11



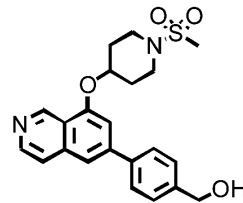
EXA1-12



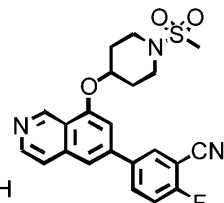
EXA1-13



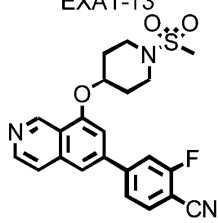
EXA1-14



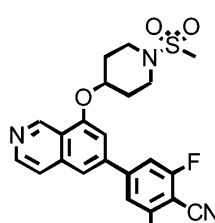
EXA1-15



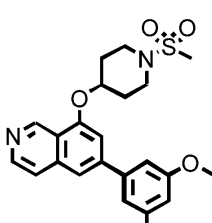
EXA1-16



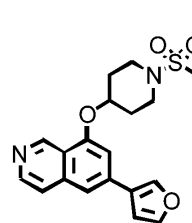
EXA1-17



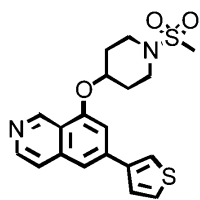
EXA1-18



EXA1-19



EXA1-20



EXA1-21

【 0 0 7 5 】

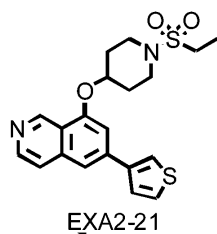
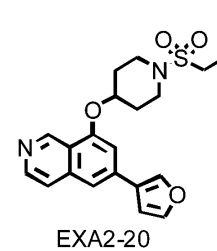
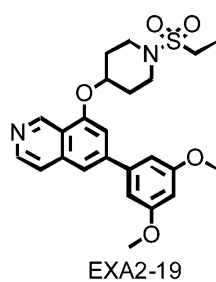
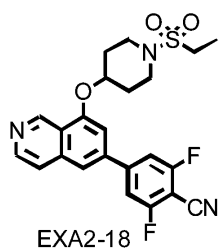
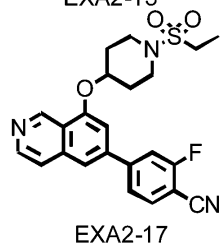
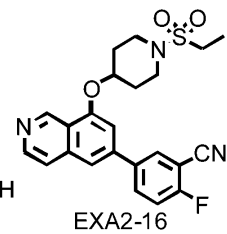
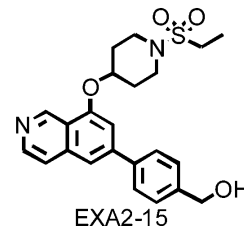
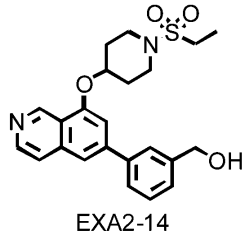
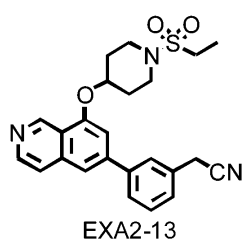
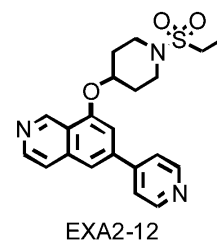
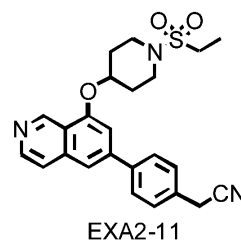
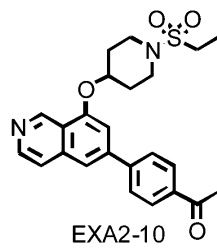
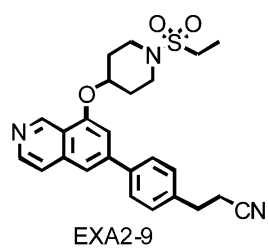
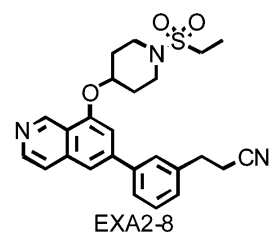
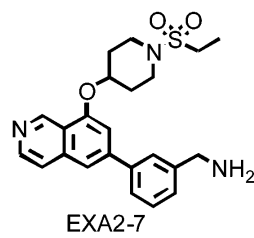
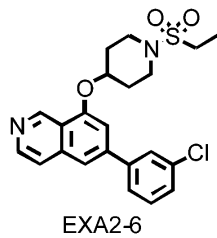
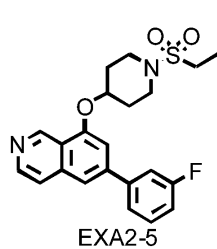
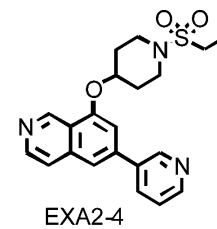
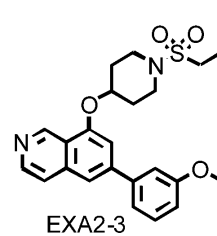
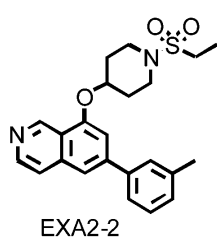
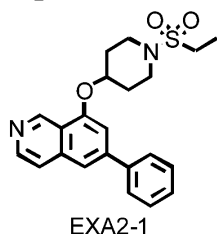
10

20

30

40

【化 4 1】



【 0 0 7 6 】

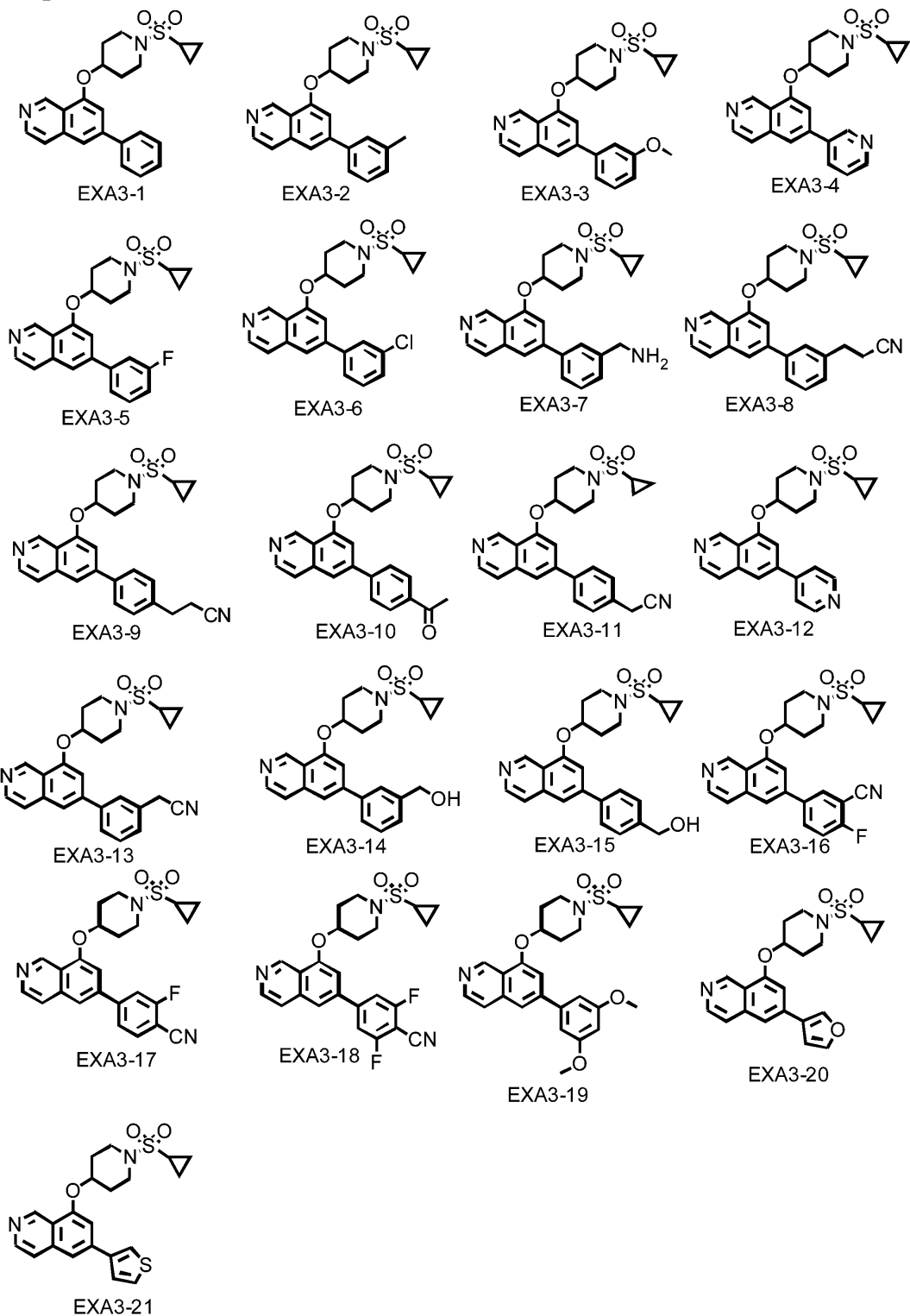
10

20

30

40

【化 4 2】



【0077】

本発明の化合物は一個以上の不斉中心を有する場合があります、このような不斉中心に基づく光学対掌体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合があります。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物又はラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。一態様において、ラセミ体などの混合物が製造の容易さの点から好ましいこともある。また、本発明の化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合あるいは環状構造を有する場合には、二以上の立体異性体が存在する場合があります、純粋な形態の任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、本発明の化合物は互変異性体として存在する場合もあり、互変異性体の存在は当業者に自明であり、互変異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。

【0078】

本明細書において、「式（１）で示される化合物」は、一般的には、式（１）で示される遊離状の化合物として理解される。

【0079】

式（１）で示される化合物は塩として存在する場合もあり、このような塩も本発明の範囲に含まれる。塩の形態は特に限定されないが、一般的には酸付加塩が形成される。置換基の種類によっては塩基付加塩が形成される場合もある。

塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的に許容されうる塩を形成する酸及び塩基の種類は当業者には周知であり、例えばB e r g eらがJ. P h a r m. S c i., 1977, p. 1-19に記載している塩などを挙げることができる。

10

例えば、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩、リン酸塩、リン酸水素酸塩などの鉍酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩が挙げられる。

例えば、一個以上の置換基が酸性部分を含有する場合、塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩；及びアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などが挙げられる。

20

【0080】

本発明の化合物は無水和物であってもよい。また、一態様において、本発明の化合物は水和物であることが好ましい。

一態様において、本発明の化合物は溶媒和物であることが好ましい。別の態様において、無溶媒和物であることが好ましいこともある。

【0081】

本発明の化合物は結晶であっても非晶質であってもよい。前記結晶は、単一結晶であっても複数の結晶形の混合物であってもよい。あるいは、結晶と非晶質との任意の混合物であってもよい。

30

【0082】

一態様において、「式（１）で示される化合物」は水和物又は溶媒和物のいずれでもないことが好ましい（この化合物を「遊離状の化合物」と呼ぶ場合がある。）。別の態様において、「式（１）で示される化合物」が水和物又は溶媒和物のいずれかであることが好ましいこともある。

一態様において、「式（１）で示される化合物の塩」が水和物又は溶媒和物のいずれでもないことが好ましい。別の態様において、「式（１）で示される化合物の塩」が水和物又は溶媒和物のいずれかであることが好ましい場合もある。さらに、それらの物質の結晶である例が好ましい例として示される。

40

【0083】

一態様において、上記の本発明の化合物は結晶であることが好ましい。

【0084】

本発明の化合物のプロドラッグもまた、本発明の範囲内に包含される。

本発明の化合物からそのプロドラッグとなす場合には、例えば相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、本発明の化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより、製造することができる。また、本発明の化合物におけるカルボキシル基に、相当するアルコール又はアミン等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入して本発明の化合物のプ

50

ロドラッグを製造することもできる。本発明のプロドラッグを製造する際、後述する式(2)で示される化合物に存在する保護基を利用してもよい。

本発明の化合物のプロドラッグは、その代謝物が所望の薬理効果を発揮する限り特に限定されないが、例えば、本発明の化合物において、水酸基、アミノ基及びカルボキシ基から選択される1以上の任意の基にプロドラッグを構成する基が導入された化合物が挙げられる。水酸基及びアミノ基に導入されてプロドラッグを構成し得る基としては、例えば、アシル基及びアルコキシカルボニル基が挙げられ、好ましい例としては、アセチル基、プロピオニル基、メトキシカルボニル基及びエトキシカルボニル基等が挙げられ、一態様において、エトキシカルボニル基が特に好ましい。別の態様において、アセチル基、プロピオニル基又はメトキシカルボニル基がそれぞれ好ましいこともある。カルボキシ基に導入されてプロドラッグを構成し得る基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基が挙げられ、好ましい例としては、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられ、一態様において、エチル基が特に好ましい。別の態様において、*n*-プロピル基又はイソプロピル基が好ましいこともある。

【0085】

以下、式(2a)で示される化合物(単に「式(2a)の化合物」ともいう。)の構造について詳述する。

式(2a)の化合物において、 R^3 は、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、水素原子が好ましい。別の態様においては、低級アルキル基が好ましく、炭素数1~3個のアルキル基がより好ましく、メチル基又はエチル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0086】

R^4 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基がより好ましい。別の様態においては置換されていてもよいアラルキル基が好ましいこともある。さらに別の様態においては、水素原子が好ましいこともある。

【0087】

R^5 は、ハロゲン原子を示し、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子が好ましく、臭素原子又は塩素原子が好ましく、臭素原子がより好ましい。別の様態において、塩素原子が好ましいこともある。

【0088】

以下、式(2b)で示される化合物(単に「式(2b)の化合物」ともいう。)の構造について詳述する。

式(2b)の化合物において、 R^4 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよいアラルキル基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基がより好ましい。別の様態においては置換されていてもよいアラルキル基が好ましいこともある。さらに別の様態においては、水素原子が好ましいこともある。

【0089】

R^5 は、ハロゲン原子を示し、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子が好ましく、臭素原子、塩素原子が好ましく、臭素原子がより好ましい。別の様態において、塩素原子が好ましいこともある。

【0090】

式(2a)又は式(2b)で示される化合物は、一般的には、それぞれ式(2a)又は式(2b)で示される遊離状の化合物として理解される。

また、式(2a)又は式(2b)で示される化合物は塩として存在する場合もあり、このような塩も本発明の範囲に含まれる。塩の形態は式(1)で示される化合物と同様の形態

をとることができる。

式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩は無水和物であってもよい。また、一態様において、式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩は水和物であることが好ましい。

一態様において、式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩は溶媒和物であることが好ましい。別の態様において、無溶媒和物であることが好ましいこともある。

式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩は結晶であっても非晶質であってもよい。前記結晶は、単一結晶であっても複数の結晶形の混合物であってもよい。あるいは、結晶と非晶質との任意の混合物であってもよい。

一態様において、「式(2a)又は式(2b)で示される化合物」は水和物又は溶媒和物のいずれでもないことが好ましい(この化合物を「遊離状の化合物」と呼ぶ場合がある。)。別の態様において、「式(2a)又は式(2b)で示される化合物」が水和物又は溶媒和物のいずれかであることが好ましいこともある。

一態様において、「式(2a)又は式(2b)で示される化合物の塩」が水和物又は溶媒和物のいずれでもないことが好ましい。別の態様において、「式(2a)又は式(2b)で示される化合物の塩」が水和物又は溶媒和物のいずれかであることが好ましい場合もある。さらに、それらの物質の結晶である例が好ましい例として示される。

一態様において、上記の式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩は結晶であることが好ましい。

式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩のプロドラッグもまた、本発明の範囲内に包含される。式(2a)又は式(2b)で示される化合物又はその塩のプロドラッグの形態及び製法については、式(1)で示される化合物又はその塩と同様の形態及び製法をとることができる。

【0091】

製造方法

本発明の化合物は、例えば下記の方法により製造できるが、その製造方法は下記の方法に限定されるものではない。

下記の製造方法における、それぞれの反応の反応時間は特に限定されず、各反応において、所望の収量が得られた時点で反応を終了すればよい。後述の分析手段により反応の進行状態は容易に追跡することができる。

下記の製造方法におけるそれぞれの反応は必要に応じて、例えば、窒素気流下又はアルゴン気流下などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。

【0092】

また、下記の製造方法におけるそれぞれの反応において、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、適宜後述の方法を参照して行うことができる。

下記の製造方法において用いられる保護基としては、カルボキシル基($-COOH$)に対する保護基、水酸基($-OH$)に対する保護基、ホルミル基($-CHO$)に対する保護基及びアミノ基($-NH_2$)に対する保護基などが挙げられる。

【0093】

カルボキシル基に対する保護基としては、例えば炭素数1~4個のアルキル基、炭素数2~4個のアルケニル基、炭素数1~4個のアルコキシ基で置換された炭素数1~4個のアルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換された炭素数1~4個のアルキル基などが挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシエチル基及びトリクロロエチル基などが挙げられる。

【0094】

水酸基に対する保護基としては、例えば、炭素数1~4個のアルキル基、炭素数2~4個のアルケニル基、炭素数1~4個のアルコキシ基で置換された炭素数1~4個のアルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換された炭素数1~4個のアルキル基、3個の同一もしくは異なる炭素数1~4個のアルキル基又はフェニル基により置換されたシリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基及びトリメチルシリルエ

チル基などが挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシメチル (MOM) 基、メトキシエチル (MEM) 基、トリクロロエチル基、フェニル基、メチルフェニル基、クロロフェニル基、ベンジル基、メチルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシベンジル基、*N*-メチルアミノベンジル基、*N*, *N*-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、トリチル基、1-エトキシエチル (EE) 基、テトラヒドロピラニル (THP) 基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基及び2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

10

【0095】

ホルミル基に対する保護基としては、例えばアセタール基などが挙げられ、具体的には、ジメチルアセタールなどが挙げられる。

【0096】

アミノ基に対する保護基としては、例えばベンジル基、メチルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシフェニル基、*N*-メチルアミノベンジル基、*N*, *N*-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基、*t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基、1-メチルー1-(4-ピフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、9-フルオレンメトキシカルボニル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基及び2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基などが挙げられる。

20

【0097】

下記の製造方法において、製造工程の途中あるいは最終段階において、製造工程と同時に又は順次に、導入された保護基を脱保護することにより、目的化合物に変換することができる。保護・脱保護反応は、公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 刊 (2007年版) に記載の方法などに準じて行えばよいが、例えば、脱保護は、以下の(1)～(6)の方法などにより実施することができる。

30

【0098】

(1) 酸性条件下での脱保護反応。例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール又はアニソール等) 中において、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸又は*p*-トルエンスルホン酸等)、ルイス酸 (三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、臭化アルミニウム又は塩化アルミニウム等) 又は無機酸 (塩酸、臭化水素酸又は硫酸等) あるいはこれらの混合物 (臭化水素酸/酢酸等) のような酸の存在下、-10～100℃の温度で行なわれる。添加剤として、エタンチオール、又は1, 2-エタンジチオールなどを添加する方法もある。酸の使用量としては、原料化合物に対し1～100モル当量が好ましい。反応時間は、通常は0.1時間以上で、好ましくは0.5～48時間が例示されるが、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 等により反応経過を追跡することが可能であるから、目的化合物が所望の収量得られたところで適宜反応を終了することができる。

40

【0099】

(2) アルカリ加水分解による脱保護反応。例えば、極性溶媒等の反応溶媒中において、塩基と反応させることで行われる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド又はカリウム*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属塩基及びトリエチルアミンなどの有機塩基などが挙げられる。塩基の使用量は反応物1モルに対し、アルカリ金属塩基の場合、通常、1～20モル当量であり、好ましくは例えば1～1

50

0モル当量であり、また、有機塩基の場合、例えば、1モル当量～大過剰量である。反応溶媒は、通常、反応を妨げない不活性媒体であり、好ましくは極性溶媒である。極性溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はジオキサン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。反応温度は、例えば-10℃～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は、通常は0.5～72時間以上であり、好ましくは例えば1～48時間である。有機塩基を用いた場合の反応時間は、例えば5時間～14日間である。

【0100】

(3) 加水素分解による脱保護反応。例えば、溶媒〔エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール又はエタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン又はトルエン等）、ケトン系（アセトン又はメチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、エステル系（酢酸エチル等）、水、酢酸あるいはこれらのいずれか2種以上の混合溶媒等〕中、触媒（パラジウム炭素粉末、酸化白金（PtO₂）、活性化ニッケル等）の存在下、常圧又は加圧下の水素ガス、ギ酸アンモニウム、又はヒドラジン水和物などの水素源存在下、-10～100℃での温度で行なわれる。

10

【0101】

(4) シリル基の脱保護反応。例えば水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、又はアセトニトリル等）中、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド等を用いて、-10～60℃の温度で行なわれる。

20

【0102】

(5) 金属を用いた脱保護反応。例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるか又は超音波をかけないで、-10～60℃の温度で行なわれる。

【0103】

(6) 金属錯体を用いた脱保護反応。例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン又はエタノール等）、水又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン又はピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸又は2-エチルヘキサン酸等）及び／又は有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム又は2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下又は非存在下で、金属錯体〔テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)又は塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等〕を用いて、-10～60℃の温度で行なわれる。

30

【0104】

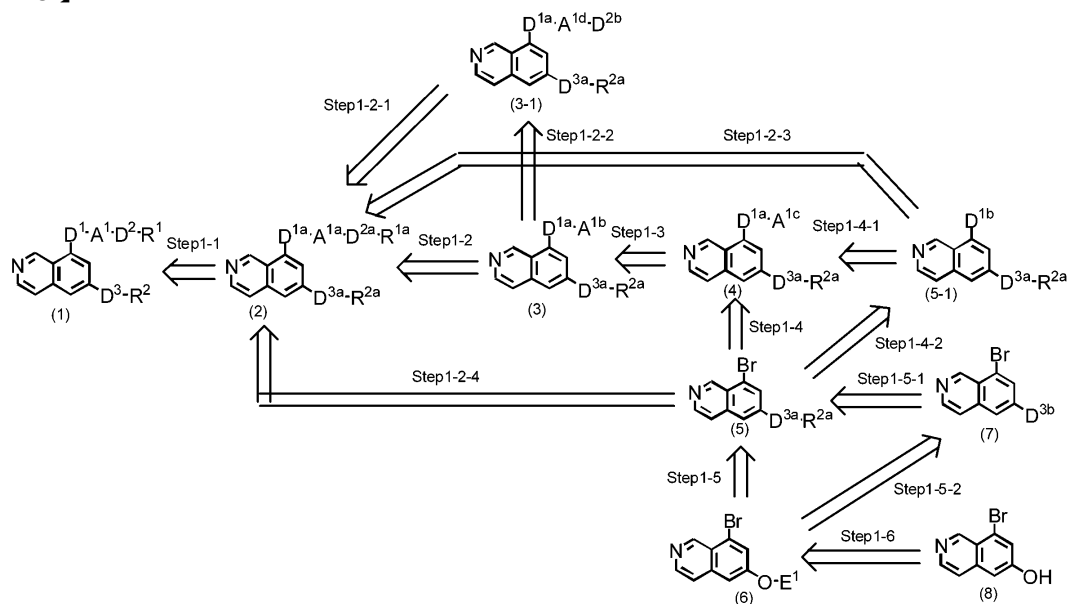
本発明の化合物の製造方法として、以下に製造方法1及び2を例示する。

（製造方法1）

式(1)の化合物は、スキーム1に示す反応経路により製造することができる。なお、下記スキーム中、「Step」とは工程を意味し、例えば、「Step1-1」は工程1-1である。

40

【化 4 3】



スキーム 1

【0105】

工程 1-1

本発明の化合物は、スキーム 1 中、式 (2) [式 (2) 中、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、 R^{1a} 、 D^{3a} 、及び R^{2a} はそれぞれ D^1 、 A^1 、 D^2 、 R^1 、 D^3 、及び R^2 と同義である。] の化合物において、脱保護反応を行うことによって製造することができる (工程 1-1)。

なお、式 (2) の化合物における D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、 R^{1a} 、 D^{3a} 、及び R^{2a} のそれぞれが、式 (1) の化合物における D^1 、 A^1 、 D^2 、 R^1 、 D^3 、及び R^2 と同じ基である場合、工程 1-1 は不要である。

【0106】

この脱保護反応は上述の通り、公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊 (2007 年版) に記載の方法などに準じて行えばよい。

【0107】

酸による脱保護反応を行う際は、前述の「酸性条件下での脱保護反応」の条件を参考に行うことができる。例えば、Boc 基を有する式 (2) の化合物を脱 Boc 化して式 (1) の化合物を製造する場合、反応に用いる溶媒としては、無溶媒、水、アルコール、アセトニトリル又は 1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒あるいはこれらの混合溶媒が例示される。また、酸としては、鉱酸又は有機酸が挙げられ、具体例には、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、メタンスルホン酸又はリン酸などが挙げられ、好ましくは塩酸が挙げられる。酸の使用量としては、式 (2) の化合物 1 モルに対し、1~100 モル当量を用いることが好ましい。反応は、室温から溶媒の還流温度範囲で行うことが好ましく、より好ましくは、室温~80℃で行う。トリフルオロ酢酸を用いて、Boc 基を有する式 (2) の化合物を脱 Boc 化して式 (1) の化合物を製造することもできる。この場合、例えば、トリフルオロ酢酸を単独で、あるいは水又はジクロロメタンとの混合溶媒系として用いることができる。反応は、0~100℃の温度範囲、好ましくは、室温~50℃で行うことができる。トリフルオロ酢酸は、式 (2) の化合物 1 モルに対し、1~100 モル当量用いることが好ましい。

反応後、式 (1) の化合物が用いた酸との塩を形成して固体となる場合、これを常法により単離、精製することにより式 (1) の化合物の塩を得ることができる。また、反応後、式 (1) の化合物がにおいて、反応後に酸付加体となる場合、これを定法により中和し

、遊離塩基体（フリー体）を得ることができ、さらにその後、所望の酸付加体を得ることができる。

【0108】

式（2）の化合物において、 D^{1a} が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す化合物は、式（2）の化合物において D^{1a} が $-S-$ を示す化合物（化合物 1-1U）を、例えば以下の（1-1-i）又は（1-1-ii）の方法に準じて酸化することで製造することができる。

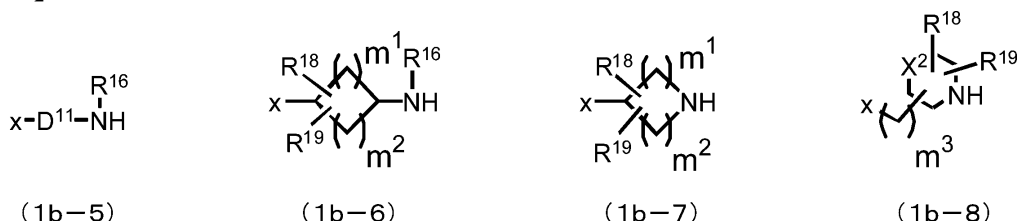
（1-1-i） 化合物 1-1U を、不活性溶媒中、酸化剤を用いて酸化して、 D^{1a} が $-S(O)-$ を示す式（2）の化合物を得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、tert-ブタノール、酢酸若しくはトリフルオロ酢酸、水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。酸化剤としては、例えばメタ過ヨウ素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸又は過酸化水素等が挙げられる。酸化剤は、原料化合物 1 モルに対し、0.3～2 モル当量使用することが好ましい。反応時間は 0.1 時間～48 時間が好ましい。

（1-1-ii） 化合物 1-1U を、不活性溶媒中で酸化剤を用いて酸化して、 D^{1a} が $-S(O)_2-$ を示す式（2）の化合物を得ることができる。上記（1-1-i）と同様の不活性溶媒、酸化剤を用いて実施できる。ただし、酸化剤は、原料化合物 1 モルに対し 2 モル当量以上用いることが好ましい。

【0109】

式（2）の化合物において、 R^{1a} が前述の式（1b-1）～（1b-4）の基のいずれかを示す場合、それぞれ、式（2）の化合物において R^{1a} が下記式（1b-5）～（1b-8）：

【化 4 4】



（式（1b-5）～（1b-8）中、 D^{11} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 X^2 、 m^1 、 m^2 、及び m^3 は前記と同義であり、 x は D^{2a} との結合を示す）の基のいずれかを示す化合物（化合物 1-2U）から、以下の（1-2-i）～（1-2-iv）のいずれかの方法にしたがって製造することができる。

ここで、式（2）の化合物において、 R^{1a} が式（1b-1）、（1b-2）、（1b-3）又は（1b-4）の基を示す化合物は、それぞれ、式（2）の化合物において、 R^{1a} が式（1b-5）、（1b-6）、（1b-7）又は（1b-8）の基を示す化合物から、製造することができる。

【0110】

（1-2-i）式（1b-1）～（1b-4）の基中の D^{12} が置換されていてもよいアルキレンを示す式（2）の化合物は、例えばアルキルハロゲン化物（塩化物、臭化物、ヨウ化物等）を用いて得ることができる。反応は通常、塩基存在下にて行うことができる。塩基としては、例えば無機塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが例示され、炭酸カリウムが特に好ましい。ハロゲン化物は、化合物 1-2U 1 モルに対して、1 モル当量以上用いることが好ましく、2～10 モル当量以上用いることがより好ましい。用いる反応溶媒としては、例えば水、メタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド又はアセトニトリル等の不活性溶媒を単独で用いるか、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは水、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトンが挙げられる。反応温度は、例えば -10°C 以上であり、好ましくは $0\sim 200^{\circ}\text{C}$ であ

る。反応時間は、通常0.5時間以上、好ましくは2～36時間である。

導入する置換基に対応するアルデヒド又はケトンと、化合物1-2Uとを、還元的アミノ化反応によりカップリングさせることにより、 R^{1a} が式(1b-1)～(1b-4)の基のいずれかを示す、式(2)の化合物を製造することもできる。還元的アミノ化の方法としては、例えば、文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、20巻、300～302頁、「還元的アミノ化反応」]に記載の方法、又は該文献記載の参考文献に準じる方法が挙げられる。好ましくは、溶媒中、原料化合物に還元剤を作用させてカップリングさせる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウム、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-トリエチルアミン錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、トリエチルホウ素リチウム等の水素化金属還元剤が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウムが挙げられる。通常、化合物1-2U1モルに対し、例えば、還元剤を0.1モル当量以上、好ましくは1～20モル当量使用し、対応するアルデヒド又はケトンを1モル当量以上、好ましくは2～10モル当量使用する。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類又はN,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン、又は1,2-ジクロロエタンが挙げられる。反応温度は、0℃以上、好ましくは10℃～溶媒の還流温度の温度である。反応時間は、0.1時間以上、好ましくは0.5～30時間である。

【0111】

(1-2-ii)式(1b-1)～(1b-4)の基中の D^{12} が-C(O)-を示す式(2)の化合物は、カルボキシル基(-COOH)を有する化合物と、化合物1-2Uとを、文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、22巻、137～151頁、「酸アミドおよび酸イミド」]に記載の方法又は該文献記載の参考文献に準じてアミド化反応させることによって製造することができる。すなわち、式(1b-1)～(1b-4)中の R^{17} に対応するカルボン酸、すなわち市販又は調製可能である $R^{17}-COOH$ を、不活性溶媒中、カルボン酸アミド結合形成に広く用いられる適当な縮合剤の存在下で、公知の方法により、化合物1-2Uと反応させることができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが挙げられ、場合によって1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシー7-アゾベンゾトリアゾールなどを添加剤として使用してもよい。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素又はN,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。カルボン酸及び縮合剤は、化合物1-2U1モルに対して、それぞれ、通常1モル当量以上、好ましくは1～10モル当量使用することができ、反応温度は0℃以上、好ましくは例えば0～100℃である。反応時間は0.1以上、好ましくは例えば0.1～48時間である。

あるいは、式(1b-1)～(1b-4)中の R^{17} に対応するカルボン酸塩化物又は混合酸無水物と、化合物1-2Uとを、不活性溶媒中、塩基存在下でカップリングして、 R^{1a} が式(1b-1)～(1b-4)の基のいずれかを示す式(2)の化合物を製造することもできる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素又はアセトニトリルなどが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基、カルボン酸塩化物又は混合酸無水物は、化合物1-2U1モルに対して、それぞれ、通常1～6モル当量、好ましくは1.1～3.3モル当量使用できる。反応温度は-10～100℃、好ましくは0～50℃程度である。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

【0112】

(1-2-iii)

式(2)の化合物における式(1b-1)～(1b-4)中の D^{12} が $-S(O)_2-$ を示す場合、文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、22巻、137-151頁、「酸アミドおよび酸イミド」]に記載の方法又は該文献記載の参考文献に準じる方法に従って、化合物1-2Uと、式(1b-1)～(1b-4)中の R^{17} に対応するスルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物とを、不活性溶媒中で塩基存在下にてカップリングすることにより、 R^{1a} が式(1b-1)～(1b-4)の基のいずれかを示す式(2)の化合物を製造することができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素又はアセトニトリルが挙げられ、特に好ましくはジクロロメタンが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンが挙げられる。塩基及びスルホン酸塩化物は、化合物1-2U 1モルに対して、それぞれ、通常1～10モル当量、好ましくは1.1～5モル当量使用することができる。反応温度は-10～40℃、好ましくは0～30℃程度である。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

10

【0113】

(1-2-iv) 式(2)の化合物における式(1b-1)～(1b-4)中の D^{12} が $-C(O)-N(R^{15})-$ を示す場合、文献[新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、14巻、1628-1644頁、「尿素類」]又は文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、20巻、360-361頁、「尿素類」]に記載の方法又は該文献記載の参考文献に準じる方法に従って、化合物1-2Uと、式(1b-1)～(1b-4)中の R^{17} に対応するイソシアネートとを、不活性溶媒中で塩基存在下又は無存在下にてカップリングすることにより、 R^{1a} が式(1b-1)～(1b-4)の基を示す式(2)の化合物を製造することができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素、又はアセトニトリルが挙げられ、塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基及びイソシアネートは、化合物1-2U 1モルに対して、それぞれ、通常1～10モル当量、好ましくは1.1～3.3モル当量使用することができる。反応温度は-10～40℃、好ましくは0～30℃程度である。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

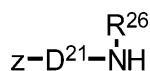
20

30

【0114】

式(2)の化合物において、 R^{2a} が前述の式(2a-1)を示し、かつ、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} の1以上が前述の式(2b-1)を示す化合物(化合物1-3T)は、式(2)の化合物において、 R^{2a} が式(2a-1)を示し、かつ、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} の1以上が下記式(2b-2)：

【化45】



40

(2b-2)

(式(2b-2)中、 D^{21} 、 R^{26} 、及び z は前記と同義である。)を示す化合物(化合物1-3U)から、以下の(1-3-i)～(1-3-iv)に示す方法により製造することができる。

【0115】

(1-3-i) 化合物1-3Tにおいて、 D^{22} が置換されていてもよいアルキレンを示す場合、化合物1-3Uから前記(1-2-i)と同様の方法にしたがって製造することができる。

(1-3-ii) 化合物1-3Tにおいて、 D^{22} が $-C(O)-$ を示す場合、化合物1-3Uから前記(1-2-iii)と同様の方法にしたがって製造することができる。

50

(1-3-iii) 化合物 1-3 T において、 D^{22} が $-S(O)_2-$ を示す場合、化合物 1-3 U から前記 (1-2-iii) と同様の方法にしたがって製造することができる。

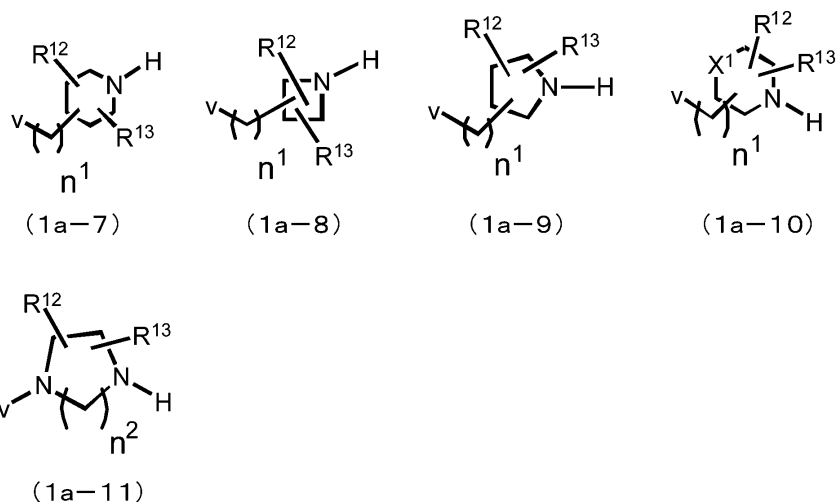
(1-3-iv) 化合物 1-3 T において、 D^{22} が $-C(O)-N(R^{28})-$ を示す場合、化合物 1-3 U から前記 (1-2-iv) と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0116】

工程 1-2

式 (2) の化合物において、 D^{1a} が単結合、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、 A^{1a} が前記式 (1a-1) ~ (1a-5) の 2 価の基のいずれかを示し、 D^{2a} が単結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-N(R^{15})-$ 又は $-E-C(O)-$ を示す場合、(ただし、 D^{1a} が単結合を示す場合、 A^{1a} は式 (1a-5) の 2 価の基を示し、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す場合、 A^{1a} は式 (1a-1) ~ (1a-4) の 2 価の基のいずれかを示す。)、式 (3) [式 (3) 中、 A^{1b} は下記式 (1a-7) ~ (1a-11)]:

【化 46】

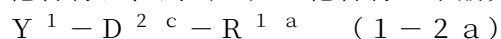


の基のいずれかを示し、 D^{1a} 、 D^{3a} 、 R^{2a} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 n^1 及び n^2 は前記と同義であり、v は D^{1a} との結合を示す。] の化合物から製造することができる。

ここで、式 (2) の化合物において、 A^{1a} が式 (1a-1)、(1a-2)、(1a-3)、(1a-4) 又は (1a-5) の基を示す化合物は、それぞれ、式 (3) の化合物において、 A^{1b} が式 (1a-7)、(1a-8)、(1a-9)、(1a-10) 又は (1a-11) の基を示す化合物から、製造することができる。

【0117】

式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{15})-$ 、 $-C(S)-N(R^{15})-$ 又は $-E-C(O)-$ を示す化合物は、式 (3) の化合物と市販又は調製可能である下記式 (1-2a):

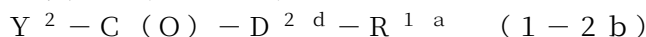


(式 (1-2a) 中、 Y^1 はハロゲン原子又は水酸基を示し、 D^{2c} は $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(S)-$ 又は $-E-C(O)-$ を示し、 R^{1a} は前記と同義である。ただし、 D^{2c} がアルキレン、 $-E-C(O)-$ 又は $S(O)_2-$ を示す場合、 Y^1 はハロゲン原子を示す) の化合物から、以下の (1-4-i) ~ (1-4-v) のいずれかの方法にしたがって製造することができる。

【0118】

(1-4-i) 式 (2) の化合物において、 D^{2a} がアルキレン又は $-E-C(O)-$ を示す場合、式 (3) の化合物と、式 (1-2a) の化合物、又は市販又は調製可能であ

る下記式 (1-2 b) :



(式 (1-2 b) 中、 Y^2 は水素原子又はアルキル基を示し、 D^{2d} はアルキレン又は $E - C(O) -$ を示し、 R^{1a} は前記と同義である。) の化合物から、前記 (1-2-i) と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0119】

(1-4-ii) 式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-C(O)-$ を示す化合物は、式 (3) の化合物と、市販又は調製可能である式 (1-2 a) の化合物から、前記 (1-2-ii) と同様の方法にしたがって製造することができる。式 (1-2 a) の化合物において、 Y^1 が水酸基を示し、 D^{2c} が $-C(O)-$ を示す場合、式 (1-2 a) の化合物はカルボン酸であり、このカルボン酸を、そのまま (1-2-ii) の方法に準じた反応に用いてもよいし、対応する無水物とした後、(1-2-ii) の方法に準じた反応に用いてもよい。

10

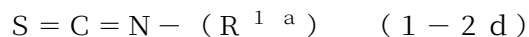
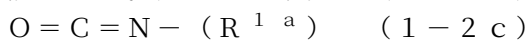
【0120】

(1-4-iii) 式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-S(O)_2-$ を示す化合物は、式 (3) の化合物と、市販又は調製可能である式 (1-2 a) の化合物から、前記 (1-2-iii) と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0121】

(1-4-iv) 式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-C(O)-N(R^{15})-$ 又は $-C(S)-N(R^{15})-$ を示し、かつ、 R^{15} が水素原子を示す化合物は、式 (3) の化合物と、市販又は調製可能 (例えば、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、1490-1508 頁、「イソシアナート類」、「チオイソシアナート類」] に記載の方法、又は該文献記載の参考文献に準じる方法に従って調製可能である。) である下記式 (1-2 c) 又は (1-2 d) :

20



の化合物から、前記 (1-2-iv) と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0122】

(1-4-v) 式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-C(S)-$ を示す化合物は、式 (3) の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、1827-1828 頁、「チオカルボン酸アミドの合成」] に記載の方法又は該文献記載の参考文献に記載の方法にしたがって製造することができる。例えば、溶媒中、式 (3) の化合物と対応するチオカルボン酸エステルとを、塩基存在下、反応させる方法が挙げられる。あるいは、式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-C(O)-$ を示す化合物から、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、1817-1821 頁、「チオカルボニル化合物」] に記載の方法又は該文献記載の参考文献に記載の方法にしたがって製造する方法も挙げられる。

30

なお、式 (2) の化合物において、 D^{2a} が単結合を示し、 R^{1a} が水素原子を示す化合物の場合、工程 1-2 は不要である。

【0123】

40

工程 1-2-1

式 (2) の化合物において、 D^{2a} が $-E-C(O)-$ を示す化合物は、式 (3-1) [式 (3-1) 中、 D^{1a} は前記と同義であり、 A^{1d} は前記の式 (1a-1) ~ (1a-5) の 2 価の基のいずれかを示し (ただし D^{1a} が単結合を示す場合、 A^{1d} は式 (1a-5) の 2 価の基を示し、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す場合、 A^{1d} は式 (1a-1) ~ (1a-4) の 2 価の基のいずれかを示す。)、 D^{2b} は $-E-C(O)-OH$ を示す。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 4 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、22 巻、137-151 頁、「酸アミド及び酸イミド」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて、市販又は調製可能であるアミノ化試薬とアミド化反応を行うことによって製造

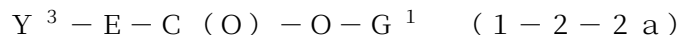
50

することができる。アミノ化試薬の例としてはメチルアミン等の一級アミン類、ジメチルアミン、ピロリジン等の二級アミン類が挙げられる。

【0124】

工程1-2-2

式(3-1)の化合物は、式(3)の化合物と、市販又は調製可能である、下記式(1-2-2a)：



(式(1-2-2a)中、 Y^3 はハロゲン原子を示し、 G^1 は水素原子又はカルボキシル基の保護基を示す。)の化合物、あるいは市販又は調製可能である、下記式(1-2-2b)：



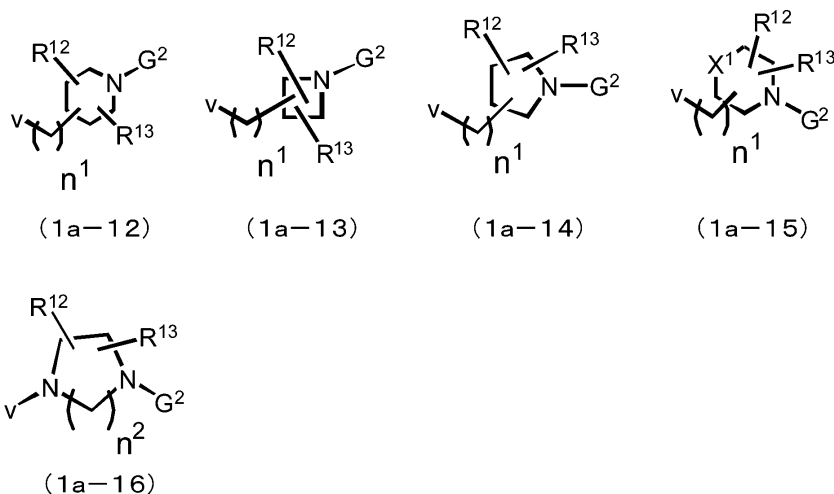
(式(1-2-2b)中、 G^1 は前記と同義である。)の化合物とを、前記(1-2-i)に準じた方法でカップリングした後、 G^1 を脱保護することで製造することができる。ただし、 G^1 が水素を示す場合、脱保護は不要である。

【0125】

工程1-3

式(3)の化合物は、式(4) [式(4)中、 A^{1c} は下記式(1a-12)～(1a-16)：

【化47】



の基のいずれかを示し、 D^{1a} 、 D^{3a} 、 R^{2a} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 n^1 、 n^2 及び v はそれぞれ前記と同義であり、 G^2 はアミノ基の保護基を示す。ただし D^{1a} が単結合を示す場合、 A^{1c} は式(1a-16)の2価の基を示し、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す場合、 A^{1c} は式(1a-12)～(1a-15)の2価の基のいずれかを示す。]の化合物の G^2 基を脱保護することで製造することができる。

ここで、式(3)の化合物において： A^{1b} が式(1a-7)、(1a-8)、(1a-9)、(1a-10)又は(1a-11)の基を示す化合物は、それぞれ、式(4)の化合物において、 A^{1c} が(1a-12)、(1a-13)、(1a-14)、(1a-15)又は(1a-16)の基を示す化合物から、製造することができる。

例えば、 G^2 が、Boc基を示す場合、式(4)の化合物から脱Boc化して式(3)の化合物を製造する方法として、前述の「酸性条件下での脱保護反応」を用いることができる。

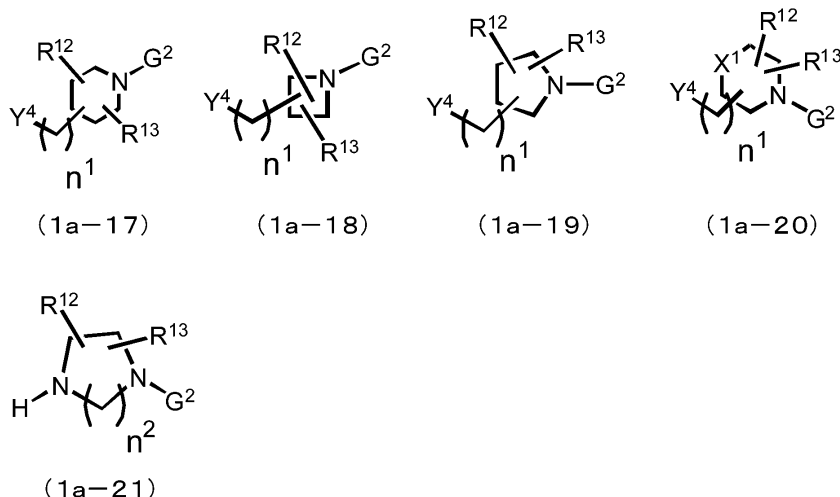
【0126】

工程1-4

式(4)の化合物は、式(5) [式(5)中、 D^{3a} 及び R^{2a} はそれぞれ前記と同義である。]の化合物と、市販又は調製可能である下記式(1a-17)～(1a-21)：

：

【化 4 8】



(式 (1a-17) ~ (1a-21) 中、 Y^4 は $\text{HN}(\text{R}^{11})-$ 、 $\text{HO}-$ 又は $\text{HS}-$ を示し、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 n^1 、 n^2 及び G^2 は、それぞれ前記と同義である。) のいずれかの化合物とを、カップリングすることで製造できる。

すなわち、式 (4) の化合物において、 D^{1a} が $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ を示す化合物は、式 (5) の化合物と、式 (1a-17) ~ (1a-20) のいずれかであって Y^4 が $\text{HN}(\text{R}^{11})-$ を示す化合物か、又は式 (1a-21) の化合物とを、不活性溶媒中でパラジウム触媒、リン化合物及び塩基の存在下に反応させることにより製造することができる (例えば、Buchwald, S. L.; J. Org. Chem., 2000, p. 1158、及び、Buchwald, S. L.; Organic Letters, 2000, p. 1101 に準ずる)。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられ、1, 4-ジオキサン及びトルエンが好ましい。パラジウム触媒の例としては、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、テトラキス (メチルジフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビス (アセトニトリル) パラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、塩化ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) パラジウムなど市販されている触媒をそのまま反応系中に加えてもよいし、酢酸パラジウムやトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムなどと任意の配位子から別途調製、単離した触媒を加えてもよい。また、酢酸パラジウムやトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムなどと任意の配位子を混合することによって反応系中で実際に反応に関与すると考えられる触媒を調製してもよい。パラジウムの価数は 0 であっても +2 であってもよい。特に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、酢酸パラジウム (II) などが好ましい例として挙げられる。リン化合物としては、トリフルリルホスフィン、トリ (*o*-トリル) ホスフィン、トリ (シクロヘキシル) ホスフィン、トリ (*tert*-ブチル) ホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル、2- (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ (*tert*-ブチル) ホスフィンなどのホスフィン配位子が例示される。又は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシル-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチル-1'- (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセンなども例示されるが、好ましくは 2- (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホス

10

20

30

40

50

フィノ) ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ(tert-ブチル)ホスフィンなどが挙げられる。パラジウム触媒とリン化合物の組合せとしては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムと2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルなどが好ましい例として挙げられる。用いるパラジウム触媒の当量数は、等量であっても触媒量であってもよいが、原料化合物に対して0.01mol%以上が好ましく、特に0.10~50.0mol%がより好ましい。塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。例えば、通常、式(1a-17)~(1a-21)のいずれかで示される化合物は、式(5)の化合物1モルに対して1モル当量以上が好ましく、1~5モル当量がさらに好ましい。反応温度は室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択されるが、室温~200℃が好ましい。反応時間は0.1時間以上、好ましくは0.1時間~48時間が挙げられる。

式(4)の化合物において、D^{1a}が-O-を示す化合物は、式(5)の化合物と、式(1a-17)~(1a-20)のいずれかであってY⁴がH-O-を示す化合物とを、不活性溶媒中でパラジウム触媒、リン化合物及び塩基の存在下で反応させることで製造することができる(例えば、Buchwald, S. L.; J. Org. Chem., 2000, p. 1158、及び、Buchwald, S. L.; Organic Letters, 2000, p. 1101に準ずる)。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はトルエンが挙げられる。パラジウム触媒としては、前述のパラジウム触媒、例えば酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などが挙げられる。リン化合物としては、例えば2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、rac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビナフチルなどが挙げられる。また、塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。パラジウム触媒とリン化合物の組合せとしては、例えば酢酸パラジウムとrac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルなどが好ましい例として挙げられる。通常、式(1a-17)~(1a-20)のいずれかで示される化合物は、式(5)の化合物1モルに対して、1モル当量以上使用することが好ましく、1~5モル当量がさらに好ましい。反応温度は室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は0.1時間~48時間が好ましい。

式(4)の化合物において、D^{1a}が-S-を示す化合物は、式(5)の化合物と、式(1a-17)~(1a-20)のいずれかであってY⁴がH-S-を示す化合物とを、不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物及び塩基の存在下で反応させることで製造することができる(例えば、Hartwing et al.; J. Am. Chem. Soc., 2000, p. 2180に準ずる)。不活性溶媒としては、トルエン、キシレン又はヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン又はクロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジグライム等のエーテル系溶媒等が例示される。パラジウム触媒としては、前述のパラジウム触媒、例えば酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどが挙げられる。リン化合物としては、前述のリン化合物が挙げられるが、Josiphosリカンドなどが好適な例として挙げられる。パラジウム触媒の使用量は、原料化合物に対して、等量であっても触媒量であってもよいが、原料化合物に対して、0.01mol%以上が好ましく、特に0.10~50.0mol%がより好ましい。また、塩基としては例えば、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウムなどが挙げられる。例えば、通常、式(1a-17)~(1a-20)のいずれかで示される化合物は、式(5)の化合物1モルに対して1モル当量以上使用することが好ましく、1~5モル当量がさらに好ましい。反応温度は室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は0.1時間~48時間が好ましい。

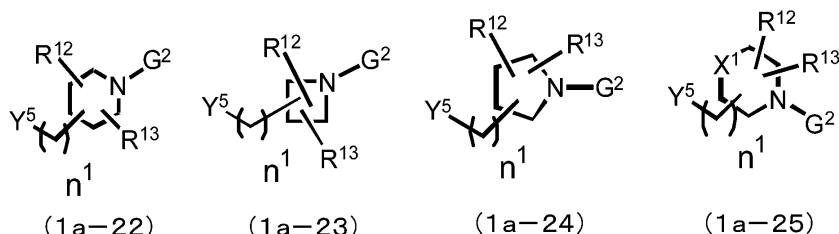
式(4)の化合物において、 D^{1a} が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示す化合物は、式(4)の化合物において D^{1a} が $-S-$ を示す化合物を、前記(1-1-i)又は(1-1-ii)の方法に準じて酸化することで得ることができる。

【0127】

工程1-4-1

別法として、式(4)の化合物において、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ 又は $-O-$ を示す化合物は、式(5-1)〔式(5-1)中、 D^{1b} は $-N(R^{11})H$ 又は $-OH$ を示し、 D^{3a} 及び R^{2a} は前記と同義である。〕の化合物と、下記式(1a-22)～(1a-25)：

【化49】



〔式(1a-22)～(1a-25)中、 Y^5 はハロゲン原子、水酸基、メタンスルホニルオキシ(OMs)基、p-トルエンスルホニルオキシ(OTs)基、アルケニル基、アルキニル基又は $R^a-C(O)-$ (ここで、 R^a は水素原子又はアルキル基を示す)を示し、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 G^2 及び n^1 は前記と同義である。〕のいずれかの化合物とを、カップリングすることで製造できる。

すなわち、式(4)の化合物において、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ を示す化合物は、式(5-1)において D^{1b} が $-N(R^{11})H$ を示す化合物と、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかであって Y^5 がハロゲン原子、OMs基、OTs基又は $R^a-C(O)-$ を示す化合物とから、前記(1-2-i)と同様の方法にしたがって製造することができる。ここで、 Y^5 がハロゲン原子、OMs又はOTsを示す場合、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかの化合物において、 Y^5 が脱離した状態で D^{1a} と結合し、 Y^5 が $R^a-C(O)-$ を示す場合、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかの化合物において、 Y^5 中のカルボニル部分がメチレンに変換され、 D^{1a} と結合する。

また、別法として、式(4)の化合物において、 D^{1a} が $-N(R^{11})-$ を示す化合物は、式(5-1)の化合物であって D^{1b} が $-N(R^{11})H$ を示す化合物と、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかであって Y^5 がアルケニル基又はアルキニル基を示す化合物とを、適当な金属触媒及び配位子の存在下、カップリングすることで製造することができる。(例えば、Thomas, E. M.; Matthias, B.; Chem. Rev., 1998, p. 673に準ずる。)このカップリング後に得られた化合物が不飽和結合を有する場合、通常用いられる還元反応(例えば、文献[新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、15-II巻、333-448頁、「接触水素化添加」]又は文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、26巻、159-266頁、「還元一般」]に記載の方法に準じる。)を行うことができる。

式(4)の化合物において、 D^{1a} が $-O-$ を示す化合物は、式(5-1)の化合物であって D^{1b} が $-OH$ を示す化合物と、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかであって Y^5 が水酸基を示す化合物から、光延反応を用いることにより製造することができる(例えば、Mitsunobu, O.; SYNTHESIS, 1981, p. 1に準ずる)。すなわち式(5-1)の化合物と、式(1a-22)～(1a-25)のいずれかであって Y^5 が水酸基を示す化合物とを、有機溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、N, N, N', N'-テトライソプロピルカルボキサミド等のアゾ化合物の存在下反応させることにより製造することができる。有機溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、塩化メチ

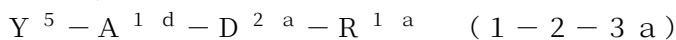
レンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン類が例示され、必要に応じてこれらを混合して用いることが出来る。ホスフィン類の使用量は式(5-1)の化合物1モルに対し、通常、1~10モル当量、好ましくは1.5~5モル当量である。アゾ化合物の使用量は式(5-1)の化合物1モルに対し、通常、1~10モル当量、好ましくは1.5~5モル当量である。式(1a-22)~(1a-25)の化合物は式(5-1)の化合物に対し、通常は1~10倍モル、好ましくは1.5~5倍モルが例示される。反応温度は通常は-20℃から溶媒の還流温度範囲で行うのが好適であり、好ましくは例えば0℃~60℃である。反応時間は一般的には1時間~3日間、好ましくは3~24時間である。

別法として、式(4)の化合物において、 D^{1a} が-O-を示す化合物は、式(5-1)の化合物であって D^{1b} が-OHを示す化合物と、式(1a-22)~(1a-25)のいずれかであって Y^5 がアルケニル基又はアルキニル基を示す化合物とを、適当な金属触媒及び配位子の存在下、カップリングすることで製造することができる(例えば、Francisco, A. et al.; Chem. Rev., 2004, p. 3079、又はIan, C. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2003, p. 8696に準ずる。)。このカップリング後に得られた化合物が不飽和結合を有する場合、通常用いられる還元反応(例えば、文献[新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、15-II巻、333-448頁、「接触水素化添加」又は文献[新実験化学講座第4版(日本化学会編、丸善株式会社出版)、26巻、159-266頁、「還元一般」]に記載の方法に準じる。)を行うことができる。

【0128】

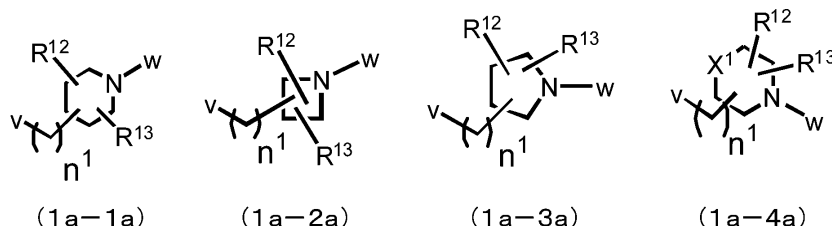
工程1-2-3

式(2)の化合物は、式(5-1)の化合物と、市販又は別途調製可能な下記式(1-2-3a)：



[式(1-2-3a)中、 A^{1d} は置換されていてもよいアルキレン又は下記式(1a-1a)~(1a-4a)：

【化50】



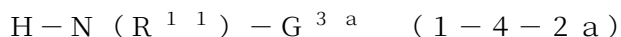
(式(1a-1a)~(1a-4a)中、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 及び n^1 はそれぞれ前記と同義であり、 v は Y^5 との結合を示し、 w は D^{2a} との結合を示す。)より選択される2価の基のいずれかを示し、 Y^5 、 D^{2a} 及び R^{1a} は前記と同義である。]の化合物とから、工程1-4-1と同様の方法にしたがって製造することもできる。

式(1-2-3a)の化合物の調製法としては、例えば、式(1a-22)~(1a-25)のいずれかの化合物を、工程1-2の方法に準じ、アルキル化、アミド化、スルホンアミド化、ウレア化などを行うことで、 $-D^{2a}-R^{1a}$ に対応する部分を導入して製造する方法が挙げられる。その際、必要に応じて保護基の導入及び脱保護を行ってもよい。

【0129】

工程1-4-2

式(5-1)の化合物は、式(5)の化合物と、市販又は調製可能な下記式(1-4-2a)又は(1-4-2b)：



(式中、 R^{11} は前記と同義であり、 G^{3a} は水素原子又はアミノ基の保護基を示す)

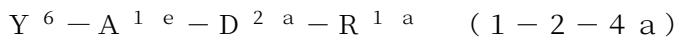


(式中、 G^{3b} は水素原子又は酸素原子の保護基を示す)
 の化合物とを、工程 1-4 の方法に準じてカップリングさせた後、 G^{3a} 又は G^{3b} を脱保護することにより製造できる。ただし、 G^{3a} 又は G^{3b} が水素原子を示す場合、脱保護工程は不要である。

【0130】

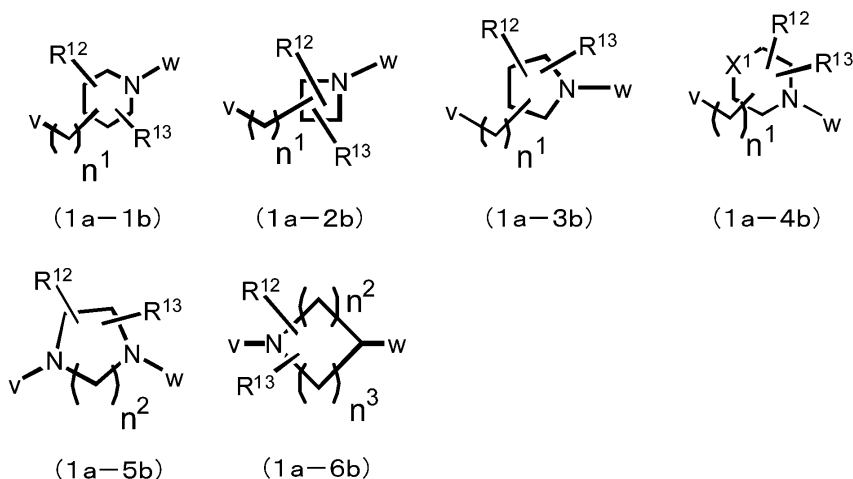
工程 1-2-4

式 (2) の化合物は、式 (5) の化合物と、市販又は別途調製可能である下記式 (1-2-4a) :



[式 (1-2-4a) 中、 Y^6 は水素原子、 $HN(R^{11})-$ 、 $HO-$ 又は $HS-$ を示し、 A^{1e} は置換されていてもよいアルキレン又は式 (1a-1b) ~ (1a-6b) ;

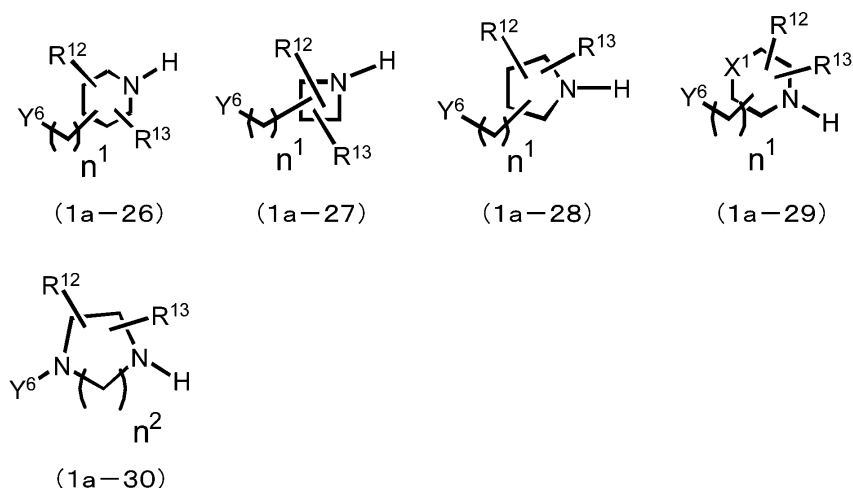
【化 51】



(式 (1a-1b) ~ (1a-6b) 中、 v は Y^6 との結合を示し、 w は D^{2a} との結合を示し、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 n^1 及び n^2 は前記と同義である。) より選択される 2 価の基のいずれかを示し、 D^{2a} 及び R^{1a} は前記と同義である。ただし、 Y^6 が水素原子を示す場合、 A^{1e} は式 (1a-5b) 又は (1a-6b) の 2 価の基を示し、 Y^6 が $HN(R^{11})-$ 、 $HO-$ 又は $HS-$ を示す場合、 A^{1e} は式 (1a-1b) ~ (1a-4b) より選択される 2 価の基のいずれかを示す。] の化合物とを、工程 1-4 の方法に準じて反応させることで製造することもできる。

式 (1-2-4a) の化合物の調製法としては、例えば、下記式 (1a-26) ~ (1a-30) :

【化 52】



(式 (1a-26) ~ (1a-30) 中、 Y^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 n^1 及び n^2 はそれぞれ前記と同義である。) のいずれかの化合物を、工程 1-2 の方法に準じ、アルキ

ル化、アミド化、スルホンアミド化、ウレア化などを行うことで、 $-D^{2a}-R^{1a}$ に対応する部分を導入し、製造することができる。その際、必要に応じて保護基の導入、脱保護を行ってもよい。

【0131】

工程1-5

式(5)の化合物は、式(6)〔式(6)中、 E^1 は水素原子、p-トルエンスルホニル(Ts)基、メタンスルホニル(Ms)基又はトリフルオロメタンスルホニル(Tf)基を示す〕の化合物より製造できる。

式(5)の化合物のうち D^{3a} が単結合を示す化合物は、式(6)の化合物と、市販又は調製可能な、有機ボロン酸化合物又は有機ボロン酸エステル化合物との、Suzuki 10
反応により製造できる(例えば、文献(宮浦ら、Journal Of Organometallic Chemistry, 2000, 611, p. 392)に準ずる)。該 Suzuki 反応に用いられるパラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビス(アセトニトリル)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、又は塩化ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム等が例示される。また、酢酸パラジウムやトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等と任意の配位子から調製した触媒を用いてもよい。パラジウムの価数としては0価又は+2価が例示される。パラジウムの配位子としては、トリフリルホスフィン、トリ(*o*-トリル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、トリ(*t*-ブチル)ホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 7'-トリイソプロピルビフェニル又は2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル等のホスフィン系配位子、あるいはイミダゾルー2-イリデンカルベン類等の非ホスフィン配位子等が例示される。 20

該 Suzuki 反応に用いられるパラジウム触媒の量は、原料化合物(式(6)の化合物)に対し、0.01mol%以上が好ましく、0.1~50mol%がより好ましい。 30
該 Suzuki 反応に用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド又はリチウムメトキシド等が例示される。

該 Suzuki 反応に用いられる不活性溶媒としては、トルエン、キシレン又はヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン又はクロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジグライム等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール又は*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン又はシクロヘキサノン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、あるいはピリジン等の複素環系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。また、溶媒系としては、水-有機溶媒の二相系又は含水有機溶媒もしくは有機溶媒の均一系のいずれであってもよい。 40

反応温度は、原料化合物、触媒、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、0~150℃が例示され、好ましくは室温~120℃である。

【0132】

また、別法として、式(5)の化合物であって D^{3a} が単結合を示す化合物は、式(6)の化合物と、市販又は調製可能な有機スズ化合物とのStille反応により製造できる(例えば、文献(Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1986, p. 508)に準ずる)。 50

【0133】

式(5)の化合物であって D^{3a} が $-N(R^{21})-$ を示す化合物は、式(6)の化合物と、市販又は調製可能であるアミノ化試薬とを、工程1-4の方法に準じてカップリングすることで製造することができる。アミノ化試薬としては、一級又は二級のアルキルアミンやアリールアミンなどが挙げられる。

【0134】

式(5)の化合物であって D^{3a} が $-O-$ を示す化合物は：式(6)の化合物であって E^1 が水素原子を示す化合物と、市販又は調製可能であるハロゲン化アリール又はアリールトリフラートとを；あるいは、式(6)の化合物であって E^1 がTs、Ms又はTfを示す化合物と、水酸基を有するエーテル化剤とを；不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物及び塩基の存在下で反応させることにより製造することができる（例えば、Buchwald, S. L. ; J. Org. Chem., 2000, p. 1158、Buchwald, S. L. ; Organic Letters, 2000, p. 1101に準ずる）。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はトルエンが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムなどが挙げられる。リン化合物としては、例えば2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビナフチルが挙げられる。また、塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。エーテル化剤としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、又はフェノール類が挙げられる。

【0135】

式(5)の化合物であって D^{3a} が $-S-$ を示す化合物は、式(6)の化合物であって E^1 がTs、Ms、又はTfを示す化合物と、チオール基を有する所望の化合物とから、工程1-4と同様の方法にしたがって製造することができる。チオール基を有する化合物としては、例えば、エタンチオールなどのアルキルチオール類又はチオフェノール類などが挙げられる。

【0136】

工程1-5-1

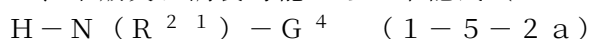
式(5)の化合物であって D^{3a} が $-N(R^{21})-C(O)-$ を示す化合物は、式(7)〔式(7)中、 D^{3b} は $-N(R^{21})-H$ を示し、ここで、 R^{21} は前記と同義である。〕の化合物から製造できる。すなわち、式(7)の化合物と、市販又は調製可能である所望のカルボキシル基（ $-COOH$ ）を有する化合物、カルボン酸塩化物又は混合酸無水物とから、前記(1-2-ii)と同様の方法にしたがって製造することができる。

別法として、式(5)の化合物であって D^{3a} が $-N(R^{21})-$ を示す化合物は、式(7)の化合物と、市販又は調製可能である、所望のハロゲン化アリール又はアリールトリフラートとを、前記工程1-4の方法に準じてカップリングすることで製造することができる。

【0137】

工程1-5-2

式(7)の化合物は、式(6)の化合物から製造できる。すなわち、式(6)の化合物と、市販又は調製可能である下記式(1-5-2a)：



（式(1-5-2a)中、 R^{21} は前記と同義であり、 G^4 は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。）

の化合物とを、工程1-4の方法に準じてカップリングした後、 G^4 の脱保護を行うことにより製造できる。

【0138】

工程1-6

10

20

30

40

50

式(6)の化合物は、式(8)の化合物より製造できる。すなわち、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、p-トルエンスルホン酸クロリド、メタンスルホン酸クロリド、トリフルオロメタンスルホンクロリド、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物又はN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などを反応させる公知の方法が好適な例として挙げられる。反応溶媒としては、種々の有機溶媒が挙げられるが、クロロホルム、ジクロロメタンなどが好適な例として挙げられる。反応温度は通常は -20°C ~ 100°C までの適当な温度が選択されるが好ましくは例えば -10°C ~ 80°C である。反応時間は一般的には1時間~3日間、好ましくは3~24時間である。

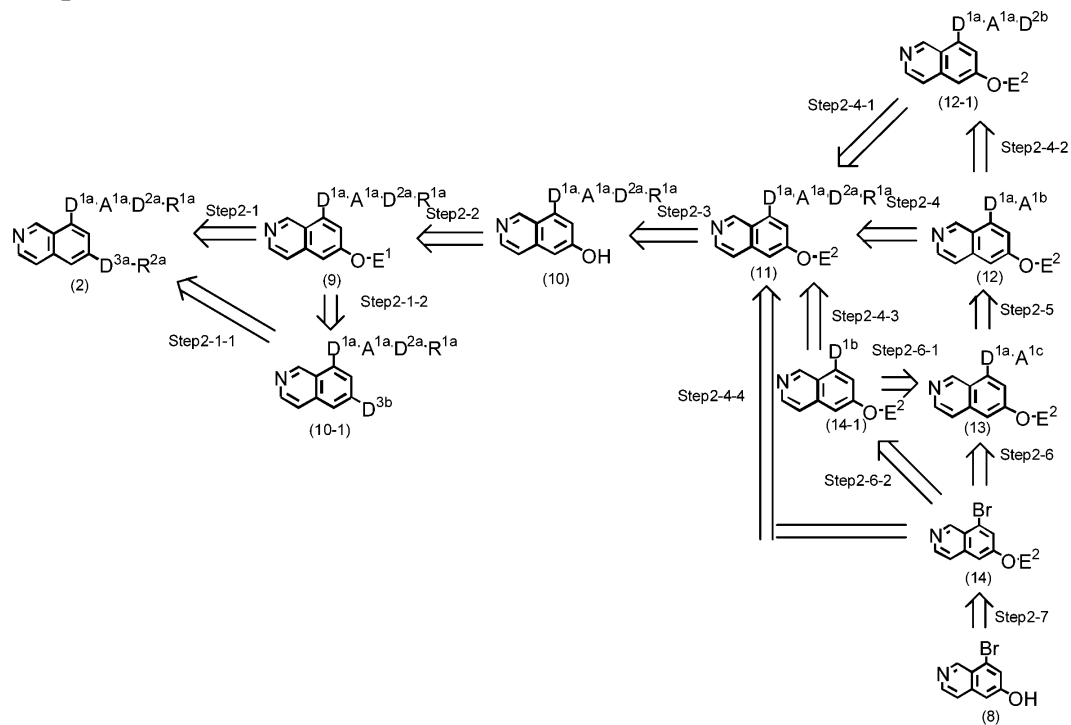
式(8)の化合物は、例えば後述の参考例1-1~1-5に従って製造することができる。

【0139】

(製造法2)

前述の式(2) [式(2)中、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、 R^{1a} 、 D^{3a} 及び R^{2a} は前記と同義である。]の化合物は、スキーム2に示す反応経路により製造することもできる。

【化53】



スキーム2

【0140】

式(2)の化合物は、製造方法1における(1-1-i)~(1-1-ii)、(1-2-i)~(1-2-iv)、(1-3-i)~(1-3-iv)又は(1-4-i)~(1-4-v)と同様の方法を適宜行って製造してもよい。

また、製造方法1における工程1-1の方法に準じて、式(2)の化合物から式(1)の化合物を製造することができる。

【0141】

工程2-1

式(2)の化合物は、式(9) [式(9)中、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、 R^{1a} 及び E^1 は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-5と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0142】

工程2-1-1

式(2)の化合物であって D^{3a} が $-N(R^{21})-C(O)-$ を示す化合物は、式(10-1) [式(10-1)中、 D^{3b} は $-N(R^{21})-H$ を示し、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、 R^{1a} 及び R^{21} は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-5-1と同様の方法にしたがって製造することができる。

別法として、式(2)の化合物であって D^{3a} が $-N(R^{21})-$ を示す化合物は、式(10-1)の化合物から、製造方法1における工程1-5-1と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0143】

工程2-1-2

式(10-1)の化合物は、式(9)の化合物から、製造方法1における工程1-5-2と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0144】

工程2-2

式(9)の化合物は、式(10) [式(10)中、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 及び R^{1a} は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-6と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0145】

工程2-3

式(10)の化合物は、式(11) [式(10)中、 D^{1a} 、 A^{1a} 、 D^{2a} 、及び R^{1a} は前記と同義であり、 E^2 は水素原子又は水酸基の保護基を示す。]の化合物を脱保護することで製造することができる。

例えば、 E^2 がベンジル基を示し、脱ベンジル化により式(10)の化合物を製造する場合、前記「加水素分解による脱保護反応」が用いられる。例えば、アルコール、酢酸エチルもしくは1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒中又はそれらの混合溶媒中で実施する方法が挙げられ、触媒としては、例えば、パラジウム炭素粉末が挙げられる。反応は、0~100℃、好ましくは10~80℃で行う方法が挙げられる。ただし、 E^2 が水素原子である場合、工程2-3は不要である。

【0146】

工程2-4

式(11)の化合物は、式(12) [式(12)中、 D^{1a} 、 A^{1b} 及び E^2 は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-2と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0147】

工程2-4-1

式(11)の化合物において、 D^{2a} が $-E-C(O)-$ を示す化合物は、式(12-1) [式(12-1)中、 D^{1a} 、 A^{1b} 、 D^{2b} 及び E^2 は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-2-1の方法にしたがって製造することができる。

【0148】

工程2-4-2

式(12-1)の化合物は、式(12)の化合物から、製造方法1における工程1-2-2と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0149】

工程2-5

式(12)の化合物は、式(13) [式(13)中、 D^{1a} 、 A^{1c} 及び E^2 は前記と同義である。]の化合物から、製造方法1における工程1-3と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0150】

工程 2-6

式(13)の化合物は、式(14)〔式(14)中、 E^2 は前記と同義である。〕の化合物から、製造方法1における工程1-4に準じた方法にしたがって製造することができる。

【0151】

工程 2-6-1

別法として、式(13)の化合物であって D^{1a} が $-N(R^{11})-$ 又は $-O-$ を示す化合物は、式(14-1)〔式(14-1)中、 D^{1b} は $-N(R^{11})H$ 又は $-OH$ を示し、 E^2 は前記と同義である。〕の化合物から、製造方法1における工程1-4-1と同様の方法にしたがって製造することができる。

10

【0152】

工程 2-4-3

さらに別法として、式(14-1)の化合物に対し、製造方法1における工程1-2-3に準じた方法を用いることにより、式(11)の化合物を製造することもできる。

【0153】

工程 2-6-2

式(14-1)の化合物は、式(14)〔式(14)中、 E^2 は前記と同義である。〕の化合物から、製造方法1における工程1-4-2と同様の方法にしたがって製造することができる。

【0154】

工程 2-4-4

また、別法として、式(14)の化合物に対し、製造方法1における工程1-2-4に準じた方法を用いることにより、式(11)の化合物を製造することもできる。

20

【0155】

工程 2-7

式(14)の化合物は、式(8)の化合物の水酸基を保護することで製造できる。水酸基の保護反応は、公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊(2007年版)に記載の方法などに準じて行えばよい。水酸基の保護基としては、前記の水酸基の保護基、例えばメチル基、tert-ブチル基、MOM基、MEM基、THP基、ベンジル基、TBDMs基などを用いることができる。特に式(14)の化合物のうち、 E^2 がメチル基である化合物は以下に記載の参考例1-1~1-4に示す方法により製造できる。

30

【0156】

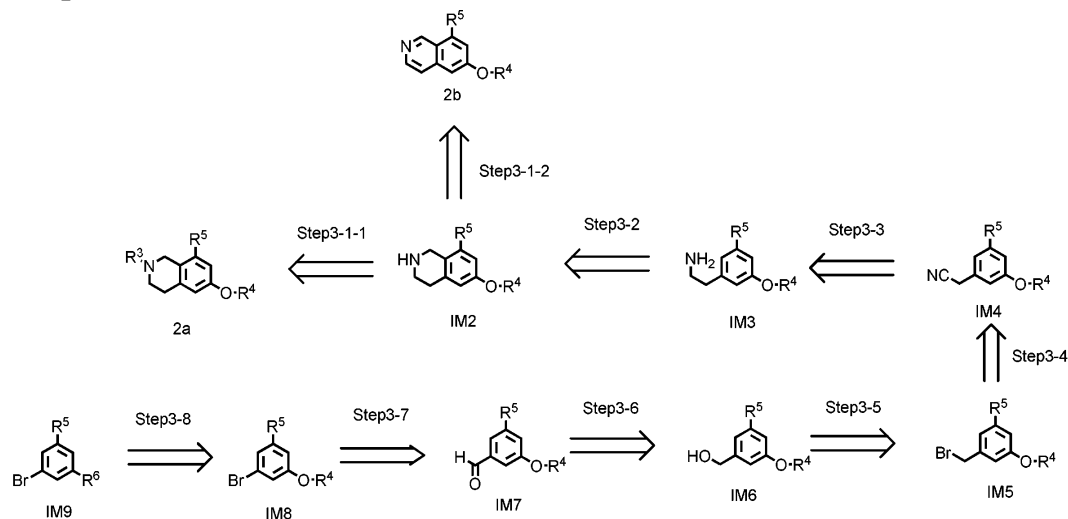
(製造方法3)

式(2a)及び式(2b)で示される化合物は、スキーム3に示す反応経路により製造することができる。なお、下記スキーム中、「Step」とは工程を意味し、例えば、「Step 3-1-1」は工程3-1-1である。

以下のスキーム3に示す製造方法は、式(2a)及び式(2b)中の R^5 が、臭素原子又は塩素原子である場合に特に好ましい製造方法である。

40

【化 5 4】



スキーム 3

【0157】

工程 3-1-1

式 (2a) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM2) [式 (IM2) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物と、市販又は調製可能な下記式 (3-1a) 又は (3-1b) :



(式 (3-1a) 中、 Y^7 はハロゲン原子を示し、 R^3 は前記と同義である)



(式 (3-1b) 中、 R^3 は前記と同義である)

の化合物とを、製造方法 1 における (1-2-i) と同様の方法にしたがって製造することができる。なお、式 (2a) の化合物における R^3 が水素原子である場合は工程 3-1-1 は不要である。

例えば式 (3-1a) の化合物としては、市販のヨードメタン (TCI) を用いることができる。また、式 (3-1b) の化合物としては、市販のアセトアルデヒド (TCI) を用いることができる。

【0158】

工程 3-1-2

式 (2b) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM2) [式 (IM2) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、17 巻、425-427 頁、「接触脱水素反応」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

【0159】

工程 3-2

式 (IM2) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM3) [式 (IM3) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物とホルムアミドを適当な酸溶媒中加熱することにより製造することができる。(例えば、Whalley, W. M.; Govindachari, T. R.; Org. React., 1951, 6, p. 74 に準ずる)。酸溶媒の例としては、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸などが挙げられる。

【0160】

工程 3-3

式 (IM3) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM4) [式 (IM4) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、352-357 頁、「ニトリルの還元反応」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

【0161】

工程 3-4

式 (IM4) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM5) [式 (IM5) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、1433-1439 頁、「金属シアン化物あるいはシアン化水素による置換」] 又は文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、517-519 頁、「ニトリル類の合成」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて、適当なシアノ化剤との置換反応を行うことで製造することができる。シアノ化剤の例としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等が挙げられる。

10

【0162】

工程 3-5

式 (IM5) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM6) [式 (IM6) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、13 巻、393-406 頁、「C-O 結合から C-C1、C-Br 結合の生成」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

【0163】

工程 3-6

式 (IM6) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM7) [式 (IM7) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、1-18 頁、「還元反応による合成」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

20

【0164】

工程 3-7

式 (IM7) の化合物は、スキーム 3 中式 (IM8) [式 (IM8) 中、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、15 巻、78-87 頁、「ホルミル化、カルボニル化による合成」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

30

【0165】

工程 3-8

式 (IM8) の化合物は、スキーム 3 中、式 (IM9) [式 (IM9) 中、 R^6 はハロゲン原子を示し、 R^4 、 R^5 は前記と同義である。] の化合物と、市販または調製可能な下記式 (3-8a) :



(式 (3-8a) 中、 M^4 は有機金属原子を示し、 R^4 は前記と同義である) から、例えば、文献 [新実験化学講座第 5 版 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、14 巻、241-249 頁、「ハロゲン化アリールからの合成」] に記載の方法及び当文献記載の参考文献に記載の方法に準じて製造することができる。

40

例えば式 (3-8a) の化合物としては、市販のナトリウムメトキシド (WAKO) を用いることができる。

式 (IM9) の化合物は、市販されているものを用いることができる。例えば、1, 3, 5-トリブロモベンゼン (TCI)、1, 3-ジブromo-5-フルオロベンゼン (TCI)、1, 3-ジブromo-5-クロロベンゼン (TCI)、1-ブromo-3-クロロ-5-フルオロベンゼン (TCI) を用いることができる。

【0166】

本発明の化合物は、IKK β の阻害活性を有する。

本発明の化合物は、IKK の活性阻害を介して NF- κ B の活性化を抑制し、NF- κ B によって発現が調節される遺伝子の発現を阻害することができる。そのため、例えば、

50

炎症性サイトカイン（TNF- α やIL-1など）の産生を阻害し、これらのサイトカインが及ぼす、種々の細胞への炎症反応を抑制することができる。したがって、本発明の化合物は、IKK β の阻害活性、IKKの阻害活性、NF- κ B活性化経路阻害活性、TNF- α 産生抑制活性等を有し、IKK β 、IKK、NF- κ B、TNF- α 等に関連する疾患又は症状の予防又は治療に有用である。また、本発明の化合物は、IKK β 阻害剤、IKK阻害剤、NF- κ B活性化経路阻害剤、TNF- α 産生抑制剤等としても有用である。

【0167】

本発明の化合物のこれら及び他の薬理学的活性は、標準の試験方法、例えば以下に記載する方法で測定することができる。

IKK β の活性測定に用いることのできるIKK β としては、例えば、公知のヒトIKK β （Accession No. NP_001547）又は該ヒトIKK β のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加された配列を有し、IKK β 活性を有するIKK β 変異体が挙げられ、一態様において、ヒトIKK β （Accession No. NP_001547）がより好ましい。別の態様において、ヒトIKK β のアミノ酸配列の1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加された配列を有し、IKK β 活性を有するIKK β 変異体が好ましい場合もある。また、市販のIKK β （例えば、カルナバイオ、日本）を用いて、既にKishoreらによって開示された方法（J. B. C., 2003, 278, p. 32861-32871）にしたがってIKK β 活性を測定することもできる。後述の試験例1に記載のIKK β 活性阻害能の測定において使用するIKK β としては、ヒトIKK β のアミノ酸残基のN末端にヒスチジンタグ標識を付加した融合タンパク質として、バキュロウイルスを用いた発現系で取得したものをを用いることが好ましい。

【0168】

本発明の化合物のIKK β の活性に対する阻害活性（IKK β 阻害活性）及びIKKの活性に対する阻害活性（IKK阻害活性）は、例えば後述の試験例1に記載の方法のように、酵素反応を開始する前に被験化合物を添加しておき、基質のリン酸化量を測定することにより求めることができる。

IKKが活性化されるとIKBがリン酸化され、リン酸化されたIKBは、ユビキチン化を経て、プロテオソームにおいて分解される。刺激依存的なIKBの分解は、例えば、国際公開第2004/089913号パンフレットで開示される方法で測定することができる。本発明の化合物のIKB α 分解抑制活性は、刺激を細胞に与える前に被験化合物を添加しておき、分解されるIKB α を測定することにより求めることができる。

【0169】

細胞がエンドトキシンである細菌性リポポリサッカライド（LPS）などの炎症性刺激を受けると、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生するが、これにIKKが関与していることが知られている。炎症性サイトカインの産生は、国際公開第2004/089913号パンフレットによって既に開示されているような方法で測定できる。用いる細胞は、ヒト又は動物の初代培養細胞でもよいし、本明細書の試験例2に記載の方法のように、THP-1細胞など株化培養細胞でもよい。また、本明細書の試験例3に記載の方法のように、血液を該測定に用いることもできる。本発明の化合物の炎症性サイトカイン産生阻害活性は、炎症性刺激を細胞又は血液に与える前に被験化合物を添加しておき、産生される炎症性サイトカイン量を測定することにより求めることができる。

【0170】

動物へのLPSの投与は、TNF- α の急速な産生を誘導する。このモデルは、TNF- α 産生抑制能が期待される薬剤の、in vivoにおける評価に用いられる。TNF- α 産生抑制活性は、具体的には、例えば、本明細書の試験例4に記載の方法及び既にKishoreらによって開示された方法（J. B. C., 2003, 278, p. 32861-32871）にしたがって評価することができる。用いる動物は、マウス、ラットに限定されない。本発明の化合物のin vivoにおけるTNF- α 産生阻害活性

は、動物にLPSを投与する前に被験化合物を投与しておき、産生される炎症性サイトカイン量を測定することにより求めることができる。

【0171】

TNF- α に関連する疾患としては、関節リウマチ、強直性脊椎炎、クローン病、巨細胞動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、色素性紫斑性苔癬様皮膚炎、サルコイドーシス、ヴェーゲナー肉芽腫、膿皮症、ベーチェット症候群、TNF受容体関連周期性症候群、SAPHO症候群、高安病、筋炎、スティル病、結節性動脈周囲炎、再発性多発軟骨炎、強皮症などが挙げられる（C. LACONら、欧州リウマチ学会議（EULAR）2008年，THU0470。

【0172】

本発明の化合物は、IKK β 活性の阻害活性を有し、IKK β 及びNF- κ Bに関連する疾患及び症状の予防及び治療に有用である。そのような疾患又は症状の一例は、例えばBurkeら（Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 2003, 6, p. 720-728）が示す、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性大腸炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、移植後の拒絶予防、癌、虚血性灌流障害、糖尿病、ウイルス感染、心臓病などであるがこれらに限定されない。

かかる疾患及び症状としては、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、循環器病、癌、急性又は慢性の炎症反応が認められる疾患が挙げられ、より具体的には、例えば、全身性アナフィラキシー、過敏症反応、薬物アレルギー、虫刺創アレルギー、食物アレルギー、クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、腸炎、膣炎、乾癬、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、色素性紫斑性苔癬様皮膚炎、じんま疹、脈管炎、脊椎関節症（強直性脊椎炎を含む）、強皮症、膿皮症、SAPHO症候群、アレルギー性ぜん息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏症肺疾患、関節リウマチ、スティル病、巨細胞動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬関節炎、全身性紅斑性狼瘡、I型糖尿病、糸球体腎炎、移植拒絶（同種移植拒絶及び対宿主性移植片病を含む）、アテローム硬化症、筋炎、虚血性再灌流障害、外傷性脳損傷、脳循環障害、閉鎖性頭部外傷、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳炎、髄膜炎、骨粗しょう症、痛風、肝炎、腎炎、胆のう疾患、敗血症、サルコイドーシス、結膜炎、耳炎、慢性閉塞性肺疾患、静脈洞炎及びベーチェット症候群、乳房、皮膚、前立腺、頸部、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸及び胃腸管（たとえば食道、胃、膵臓）、脳、甲状腺、血液及びリンパ系の癌、ヴェーゲナー肉芽腫、脈管形成や新生血管形成が役目を演じる疾患、肥満症、II型糖尿病、X症候群、インスリン抵抗性、高血糖症、高尿酸血症、高インスリン血症、悪液質、高コレステロール血症、高脂質血症、異常脂血症、混合異常脂血症、高トリグリセリド血症、神経性食欲不振、過食症、菌血症、敗血症性ショック急性心不全、低血圧症、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症、うっ血性心不全、アテローム硬化症、冠動脈疾患、再狭窄及び血管狭窄症、結節性動脈周囲炎、高安病、TNF受容体関連周期性症候群、再発性多発軟骨炎、免疫疾患ならびにこれらの疾患に関連する症状が挙げられる。

【0173】

本発明の化合物が、関節リウマチの予防及び／又は治療に有用であることは、例えばマウスコラーゲン誘発関節炎モデルに被験化合物を投与することにより確認できる（試験例5を参照）。マウスコラーゲン誘発関節炎モデルは、ヒトの慢性関節リウマチと同様の生化学的及び病理学的特長を示し、ヒトの慢性関節リウマチの疾患メカニズム及び潜在的療法を試験する目的で広範に用いられている（Stainesら；Br. J. Rheumatol., 1994, 33, p. 798-807、及びFeldmannら，Annu. Rev. Immunol., 1996, 14, p. 397-440）。被験化合物を0.01-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でマウスコラーゲン誘発関節炎モデルに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、四肢の腫脹や組織学的評価によって有用性を確認できる。

【0174】

本発明の化合物が、患者の骨粗鬆症の予防及び／又は治療（骨の欠落の予防及び治療並

10

20

30

40

50

びに骨の再生を含む)に有用であることは、例えば骨粗鬆症モデルに被験化合物を投与することにより確認できる。骨粗鬆症は、骨量の減少が見られる数多くの疾患又は症状に用いられる幅広い用語であるが、それには一次的骨粗鬆症(例えば、閉経後骨粗鬆症、老年性骨粗鬆症及び若年性骨粗鬆症)、及び二次的骨粗鬆症が含まれる。二次的骨粗鬆症の例は、慢性疾患(例えば、慢性腎臓病、肝不全、胃腸の吸収不良、慢性運動不足、ならびに、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、歯周病及び無菌性関節弛緩を含む慢性炎症性疾患)、内分泌機能不全関連の疾患(例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、上皮小体機能亢進症、性機能不全症及び下垂体機能不全症)、薬剤及び物質(例えば、コルチコステロイド、ヘパリン、抗痙攣薬、アルコール及び免疫抑制剤)関連の症状、ならびに血液学的障害(例えば、転移性疾患、骨髄腫、白血病、ゴーシェ病及び貧血症)である。I κ Bを直接的に阻害すること又はNF- κ B経路を間接的に阻害することの少なくともいずれかが、骨粗鬆症及び変形性関節炎の治療に有用であることが報告されており(国際公開第2003/104219号パンフレット、国際公開第2003/103658号パンフレット、国際公開第2003/029242号パンフレット、国際公開第2003/065972号パンフレット及び国際公開第99/65495号パンフレット)、また前述のマウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいては、軟骨及び骨の破壊が観察され、IKK阻害因子が該モデルにおける軟骨及び骨の欠落を阻害することが報告されている(McIntyre et al.; Arthritis & Rheumatism, 2003, 48(9), p. 2652-2659)。被験化合物を0.01-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でモデル動物に経口投与、静脈内投与又は腹腔内投与して、骨密度、骨強度、骨代謝マーカーなどの測定によって有用性を確認できる。

10

20

【0175】

本発明の化合物が、脳循環障害の予防及び／又は治療に有用であることは、例えばマウス脳虚血モデル(Herrmannら; Nature Medicine, 2005, 11, p. 1322-1329)に被験化合物を投与することにより確認できる。被験化合物を0.01-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でモデル動物に経口投与、静脈内投与又は腹腔内投与して、梗塞巣の体積などの測定によって有用性を確認できる。

【0176】

本発明の化合物が、I型糖尿病の予防及び／又は治療に有用であることは、例えばマウスインスリン抵抗性糖尿病モデル(Arkanら; Nature Medicine, 2005, 11, p. 191-198)に被験化合物を投与することにより確認できる。被験化合物を0.01-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でモデル動物に経口投与、静脈内投与又は腹腔内投与し、血中のグルコース濃度や血漿中のインスリン濃度の測定によって有用性を確認できる。

30

【0177】

本発明の化合物が、癌の予防及び／又は治療に有用であることは、例えば、紫外線照射皮膚癌誘発マウスモデル又は癌細胞移植免疫不全マウスモデル(Orengo, I.F. et al.; Arch. Dermatol., 2002, 138(6), p. 823-824、及びClin. Cancer Res., 2006(12), p. 5887-5894などに被験化合物を投与することにより確認することができる。被験化合物を0.01-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与又は腹腔内投与して、癌組織の消長を観察することにより、有効性を確認できる。

40

【0178】

本発明の化合物が医薬の有効成分として有用であることは、例えば代謝試験を行うことにより確認できる。代謝試験としては、血中安定性試験法(ヒトあるいは他の動物種の肝ミクロソーム中又はS9分画での化合物の代謝速度からin vivoでの代謝クリアランスを予測する方法(Shou, W. Z. et al., J. Mass Spectrom., 40(10), pp.1347-1356, 2005; Li, C. et al., Drug Metab. Dispos., 34(6), 901-905, 2006)などを参照のこと)、

50

代謝分子種試験法、反応性代謝物試験法などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の代謝プロファイルを明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

【0179】

本発明の化合物の酵素阻害選択性は、市販の各種キナーゼを用い、各々の酵素に適した反応条件において、化合物による阻害作用を測定することで評価が可能となる。例えば、市販のROCK I (カルナバイオ、日本)およびHTRF[■] KinEASETM -STK S2キット (CISBio Bioassays アメリカ)を用いて、化合物存在下で、製品添付の方法に従って酵素活性を測定する事により、化合物のROCK Iに対する阻害作用を評価する事が出来る。同様に、JAK2、PKC θ においても、市販のJAK2 (カルナバイオ、日本) およびHTRF[■] KinEASETM -TKキッ
10
ト (CISBio Bioassays アメリカ) の組み合わせ、PKC θ (カルナバイオ、日本) およびHTRF[■] KinEASETM -STK S1キット (CISBio Bioassays アメリカ) の組み合わせを用いてROCK I と同様の方法で阻害作用を評価する事が出来る。このように測定した各種キナーゼに対する阻害作用と、IKK β に対する阻害作用を比較する事で、化合物の酵素阻害選択性を評価する事ができる。

【0180】

本発明はまた、上記の疾患又は症状の予防及び／又は治療方法も提供し、該方法は、かかる予防及び／又は治療を必要とする哺乳動物に前記式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩の安全かつ有効な量を投与することを含む。さらに、上記の疾患又は症状の予防及び／又は治療に有効な医薬組成物や化合物を、組み合わせて用いることも
20
できる。また、上記の予防及び／又は治療方法の対象となる哺乳動物としては、ヒト、イヌやネコなどのペット又はコンパニオンアニマルあるいは家畜が好ましい例として挙げられる。

【0181】

本明細書において、疾患又は症状を「治療する」とは、疾患又は症状の生物学的兆候の1以上について、悪化を防ぐこと、進行を遅延すること、改善すること、治癒すること、寛解すること、軽減すること、その原因となり得る生物学的カスケードの1以上を妨げることを含む。また、本明細書において、疾患又は症状を「予防する」とは、疾患又は症状の生物学的兆候の1以上について、その可能性及び／又は重篤度を実質的に減少させること
30
とならびにその開始を遅延させることを含む。

【0182】

本発明はまた、本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物も提供する。該医薬組成物は、哺乳動物、好ましくはヒト、イヌやネコなどのペット又はコンパニオンアニマルあるいは家畜における上記疾患又は症状に対して、単独であるいは他の一種類以上の予防又は治療薬と併用又は組み合わせて使用することができる。

本発明の医薬組成物と、併用又は組み合わせて使用することができる薬剤としては、例えば：免疫抑制薬、具体的にはタクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル等やそれらを含む製剤；慢性関節リウマチの治療薬として使われる疾患修飾型抗リウマチ薬や代謝拮抗薬、具体的には金製剤、ブシラミン、ロベンザリット、
40
ハイドロキシクロロキン、D-ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミゾリビン、レフルノミド等やそれらを含む製剤；生物学的製剤であるインターロイキン(IL)-1、IL-6又は腫瘍壊死因子(TNF)- α などのサイトカインに対する受容体拮抗薬、抗サイトカイン抗体製剤、抗サイトカイン受容体抗体製剤、若しくはそれらサイトカインに対する可溶性受容体製剤、具体的にはアナキナラ、インフリキシマブ、トシリズマブ、エタネルセプト等やそれらを含む製剤；ステロイド製剤、具体的にはデキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、フルチカゾンやベクロメタゾン等やそれらを含む製剤；慢性気管支喘息の治療薬として使われる気管支拡張薬、具体的にはアドレナリン β 2刺激剤であるサルメテロールやサルブタモール、抗コリン薬であるイプラトロピウム等やそれらを含む製剤；アレルギー性疾患の治療薬、例えばキサンチン類縁薬であるテオフィリン等やそれらを含む製剤、抗アレルギー薬であるフェキソ
50

キナジン、エピナスタチン、セチリジン、ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラスト等やそれらを含む製剤、ロイコトリエン拮抗薬であるザフィルルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、イラルカスト、ボビルカス等やそれらを含む製剤、ロイコトリエン生合成阻害薬であるザイリユートン等やそれらを含む製剤；非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、具体的にはプロピオン酸誘導体（例えばアルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カープロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸及びチオキサプロフェン等）やそれらを含む製剤、酢酸誘導体（例えばインドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジン酸、フェンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イソキセバック、オクスピナック、スリンダク、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン及びゾメピラック等）やそれらを含む製剤、フェナム酸誘導体（例えばフルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸及びトルフェナム酸等）やそれらを含む製剤、ビフェニルカルボン酸誘導体（例えばジフルニサル及びフルフェニサル等）やそれらを含む製剤、オキシカム（例えばイソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカム等）やそれらを含む製剤、サリチレート（例えばアセチルサリチル酸及びスルファサラジン等）やそれらを含む製剤、及びピラゾロン（例えばアパソン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン及びフェニルブタゾン）等やそれらを含む製剤、及びシクロオキシゲナーゼ阻害薬（例えばセレコキシブ及びロフェコキシブ等）やそれらを含む製剤；細胞質型ホスホリパーゼA2 α （cPLA2 α ）阻害薬やそれらを含む製剤；他のIKK阻害薬やそれらを含む製剤；抗腫瘍薬、具体的にはボルテゾミブ、カペシタビン、ゲムシタビン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル又は5-フルオロウリシル／ロイコボリン、タキサン（例えばパクリタキセル及びドセタキセルなど）、白金製剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチンなど）、アントラサイクリン（例えばドキソルビシン及びイダルビジンなど）、ミトキサントロン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、サリドマイド、トラツズマブ、テモゾロミド、ならびにメルファラン、クロラムブシル、及びシクロフォスファミド等のアルキル化剤やそれらを含む製剤；抗糖尿病剤、具体的にはインスリン又はインスリン擬似体、スルホニル尿素（例えばグリブリド、メグリナチド、トルブタミド及びグリピジド等）やそれらを含む製剤、ビグアニド（例えばトホルミン）やそれらを含む製剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬（例えばアカーボース）やそれらを含む製剤、チアゾリジノン化合物（例えばロシグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン及びエングリタゾン等）やそれらを含む製剤；が挙げられる。また、放射線療法と併用又は組み合わせて本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物を使用することもできる。

【0183】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、有効量をそのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して、当業者に公知の手法を用いて医薬組成物とすることができる。このような担体は、例えばカルボキシメチルセルロースなどの懸濁化剤や、場合によっては、精製水、生理食塩水などであってもよく、その他の公知の担体も用いることができる。一例を示すと本発明の化合物又は薬学的に許容される塩を、0.5%カルボキシメチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解して、医薬組成物として用いることができる。

本発明の医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤等が挙げられ、これらの製剤はそれぞれに応じた各種担体を使用して当業者に公知の手法を用いて製造することができる。例えば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤等を挙げることができる。

【0184】

本発明の医薬組成物が注射剤等の非経口剤である場合には、希釈剤として、一般に、注

10

20

30

40

50

射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【0185】

本発明の医薬組成物を哺乳類、例えばヒトに投与する際には、錠剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができ、また、点滴を含む注射剤、さらには坐剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム又はスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、適用症、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合いなどによって異なるが、一般的には成人1日当たり0.001～2000mgを1～5回に分けて投与することが例示される。投与期間は数日～2カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により1日投与量、投与期間共に増減することができる。

10

【実施例】

【0186】

以下、本発明を実施例及び試験例（以下、「実施例等」という。）によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例等に限定されるものではない。

【0187】

実施例等中、薄層クロマトグラフィー（TLC）はPrecoated silica gel 60 F254（メルク社製、製品番号5715-1M）を使用した。クロロホルム：メタノール（1：0～1：1）、アセトニトリル：酢酸：水（200：1：1～100：4：4）、又は、酢酸エチル：ヘキサン（1：0～0：1）により展開後、UV（254nm又は365nm）照射、ヨウ素溶液、過マンガン酸カリウム水溶液、リンモリブデン酸（エタノール溶液）、ニンヒドリン又はジニトロフェニルヒドラジン塩酸溶液等による呈色により確認した。

20

【0188】

有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。

【0189】

カラムクロマトグラフィーのうち、「Quad」と記載したものについてはQuad1分取システム（Biotage社製）を用い、カラムは同社製KP-Sil-12M、40S又は40Mのいずれかのカートリッジカラムを試料の量に応じて1本又は数本使用した。また、「山善」と記載したものについてはマルチプレッスYFLC（山善社製）を用い、カラムは同社製ウルトラパックSi-40A、40B又は40Dのいずれかのカラムを使用した。また、「MORITEX」と記載したものについてはMORITEX社製2chパラレル精製装置「Purify-α2（50F）」を用い、カラムは同社製PurifyPack-Siシリーズを使用した。

30

フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲル60N（球状、中性、40～100μm、関東化学社製）を使用した。

分取薄層クロマトグラフィー（以下、「PTLC」と略す）はPLCプレートsilica gel 60 F254、20×20cm、層厚2mm、濃縮ゾーン（4cm）付（メルク社製、製品番号13793-1M）を試料の量に応じて1枚又は数枚使用して行った。

40

HPLC精製については、日本Waters社製の分取精製装置を用い、カラムはDevelosil C-30-UG-5（野村化学社製）等を、溶出液は0.1%酢酸の含有した水-アセトニトリル溶媒を用いた。

【0190】

「キラル体の分取」におけるHPLC装置は島津LC6Aシステム（島津製作所製）を使用した。分離カラムはChiralcel OJ-RH（20mm I.D×250mm）（ダイセル社製）を用いた。溶出は流速10mL/分、溶媒としてA液＝水、B液＝アセトニトリルを用い、B液70%の条件で行った。HPLCを用いて精製した場合には、特に断らない限り、凍結乾燥法により溶媒を除去し目的化合物を得た。核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定には、Gemini-300（FT-NMR, Varian社）又

50

はAL-300 (FT-NMR、JEOL社製)を用いた。溶媒は特に記載しない限り、重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 δ (ppm) で、また結合定数はJ (Hz) で示した。

【0191】

「LCMS」については液体クロマトグラフ質量分析スペクトル (LC-MS) にてマスペクトルを測定した。分析にあたっては以下に示す (A)、(B) 及び (C) の装置を使い分けている。

(A) 質量分析装置としてシングル四重極型質量分析装置; UPLC/SQDシステム [Waters社製] を用い、エレクトロスプレー (ESI) 法により測定した。液体クロマトグラフィー装置はWaters社製Acquity Ultra Performance LCシステムを使用した。分離カラムはACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7 μ m [Waters社製] を用いた。溶出は一般には、流速0.6mL/分、A液=水 [0.1% (v/v) 酢酸含有]、B液=アセトニトリル [0.1% (v/v) 酢酸含有] として、0分から2.0分までB液を5~90% (v/v) 直線グラジエント、2.0分から2.5分までB液を90~98% (v/v) 直線グラジエントで溶出する条件で測定した。

(B) 質量分析装置としてPlatform-LC型質量分析装置 [マイクロマス (Micromass) 社製] を用いエレクトロスプレー (ESI) 法により測定した。液体クロマトグラフィー装置はギルソン (GILSON) 社製の装置を使用した。分離カラムはDevelosil C30-UG-5 (50×4.6mm) (野村化学社製) を用いた。溶出は一般には、流速2mL/分、溶媒としてA液=水 [0.1% (v/v) 酢酸含有]、B液=アセトニトリル [0.1% (v/v) 酢酸含有] を用い、0分から4分までB液を5~98% (v/v) 直線グラジエントののち、6分までB液を98%で溶出する条件で測定した。

(C) 質量分析装置としてMicromass ZMD型質量分析装置 (Waters社製) を用いエレクトロスプレー (ESI) 法により測定した。液体クロマトグラフィー装置はWaters社製の装置を使用した。分離カラムはDevelosil C30-UG-5 (50×4.6mm) (野村化学社製) を用いた。溶出は一般には、流速2mL/分、溶媒としてA液=水 [0.1% (v/v) 酢酸含有]、B液=アセトニトリル [0.1% (v/v) 酢酸含有] を用い、0分から4分までB液を5~98% (v/v) 直線グラジエントののち、5分までB液を98%で保持し、5分から5.01分までB液を98~5% (v/v) 直線グラジエントし、7.3分までB液を5%で保持する条件で測定した。

以下の実施例中、例えば、「実施例化合物1-N-1」とは、「実施例1-N-1」における最終生成物: 3-(8-(piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrileを示している。

【0192】

表中の記号の意味については以下に示す通りである。

「EXP.」: 実施例番号を示す。

「exp.」: 参考例番号を示す。

「SM1」及び「SM2」: 出発物質を示す。出発物質が実施例化合物の場合には「EXP. 実施例番号」で示し、中間体化合物の場合には「IM. 中間体番号」で示す。(例えば「IM. Br-1」は中間体Br-1を示す)。「SM2」において略号が用いられている場合は、後記の表に示される各略号に対応する化合物を示す。例えば、「表1-N」中のEXP1-N-3における「SM1」及び「SM2」に記された出発物質は、それぞれ、「中間体Br-1」及び「sa3」に相当する。出発原料が一つである場合には、該当する出発物質のみを記している。

「ST」: 以下の一般式Qn1~26、Qn1-1、Qn1-2、Qn8-1、Qn1P~10P、Qo1~14、Qo1-1~10、Qo2-1~6、Qo9-1又はQs1~2のいずれかで示される構造を示す。以下の各一般式中、Jは、「表co中」の「co1」等で示される略号に対応する構造を示し、Arは、「表Ar」中の「Ar1」等で示

10

20

30

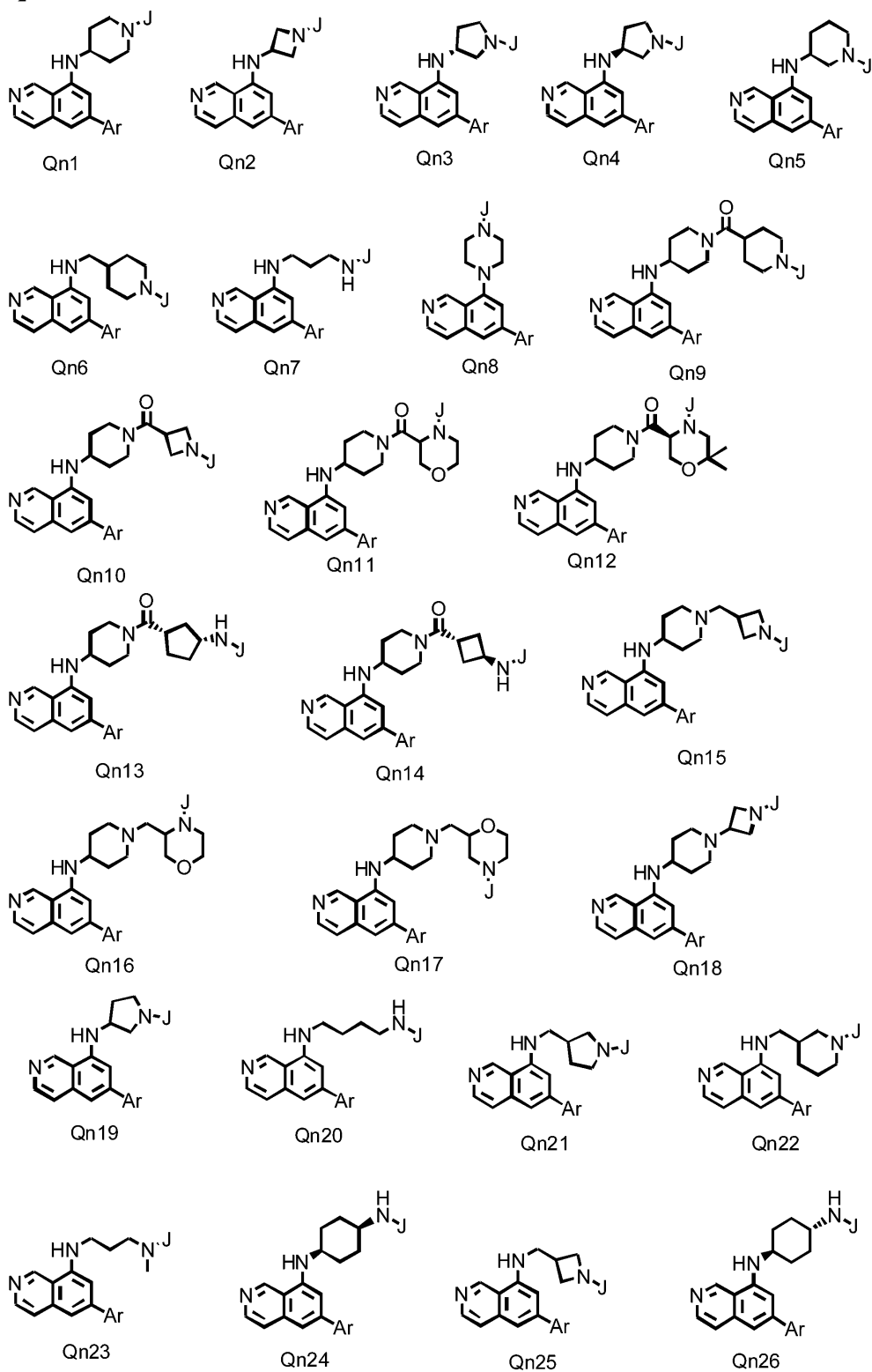
40

50

される略号に対応する構造を示す。

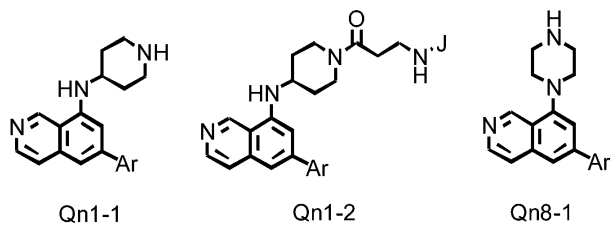
【0193】

【化55】



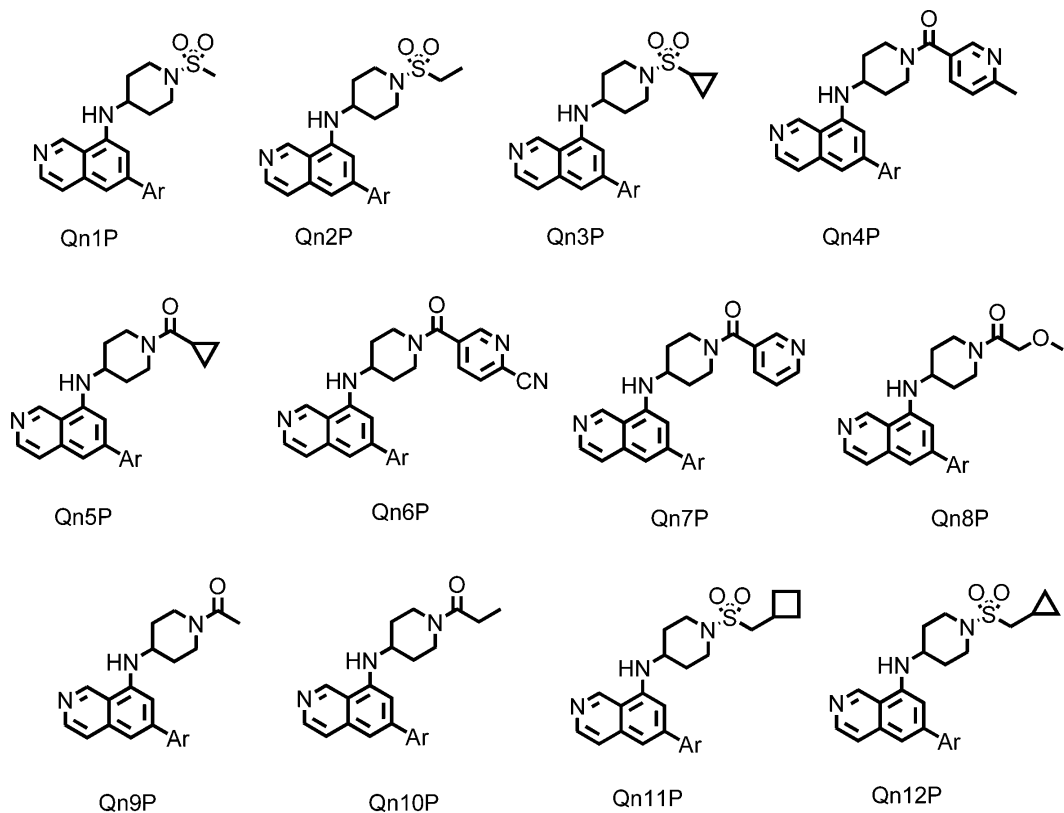
【0194】

【化 5 6】



【 0 1 9 5】

【化 5 7】

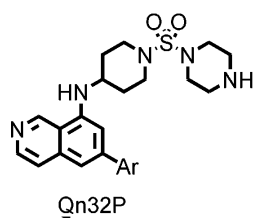
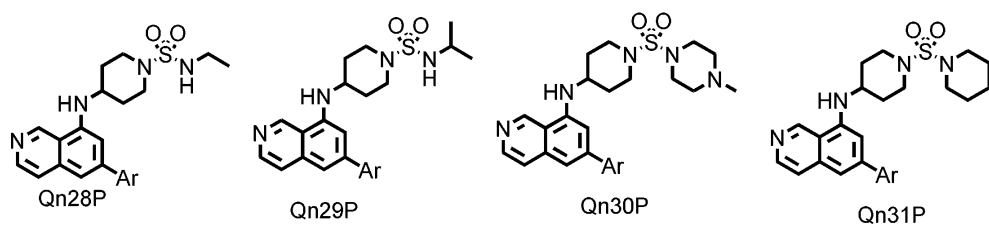
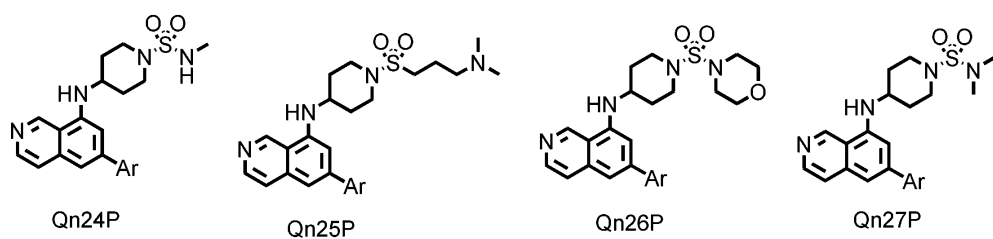
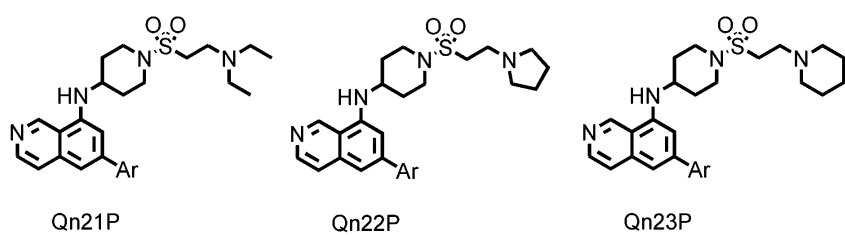
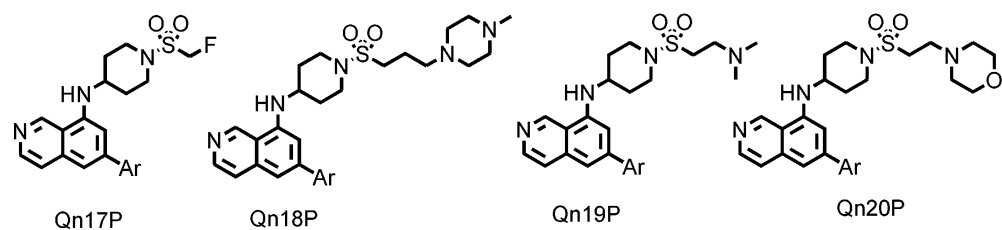
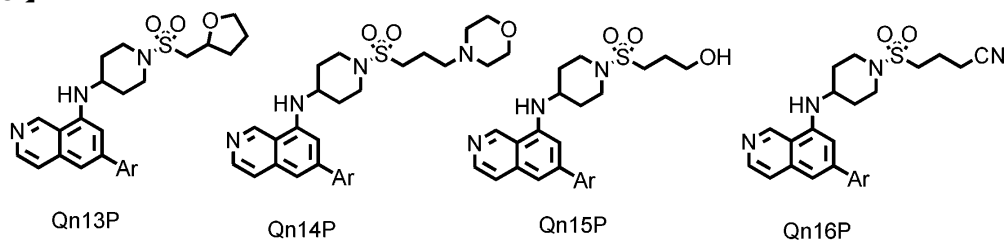


10

20

30

【化 5 8】



【 0 1 9 6 】

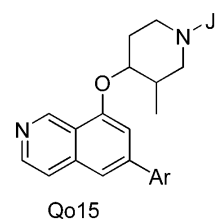
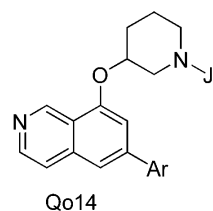
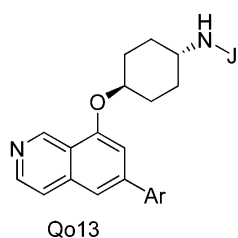
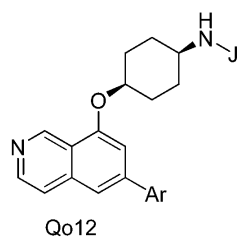
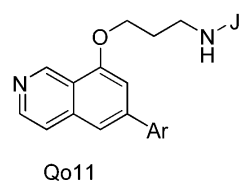
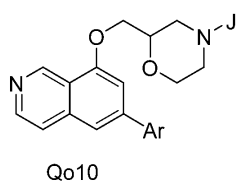
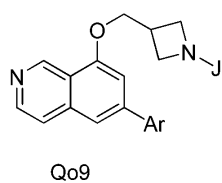
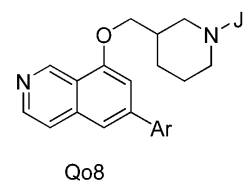
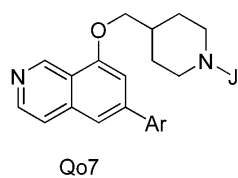
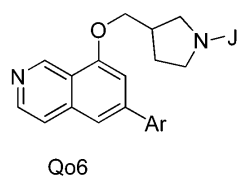
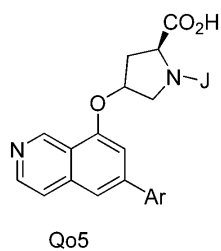
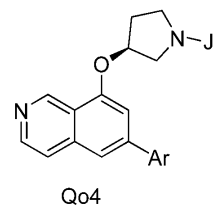
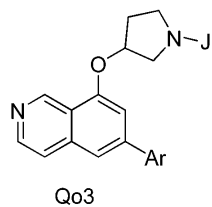
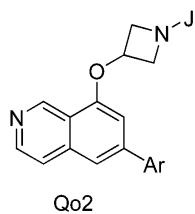
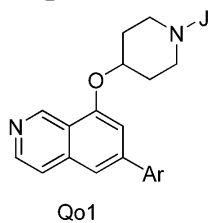
10

20

30

40

【化 5 9】



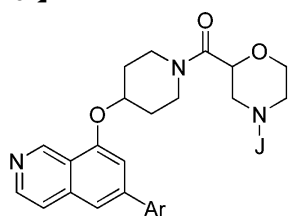
【 0 1 9 7 】

10

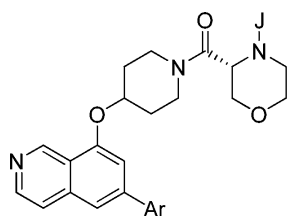
20

30

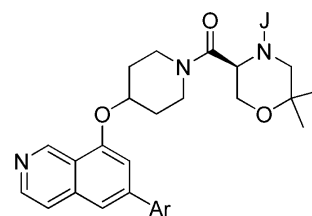
【化 6 0】



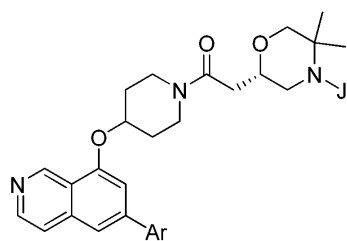
Qo1-1



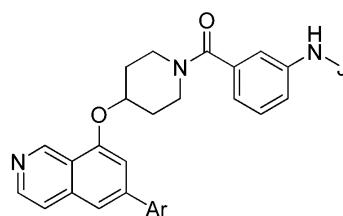
Qo1-2



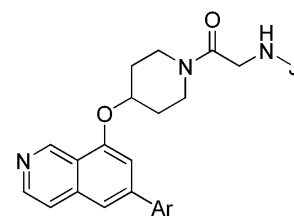
Qo1-3



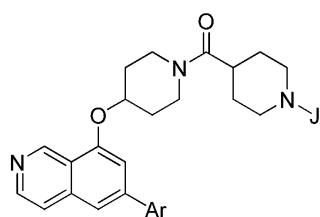
Qo1-4



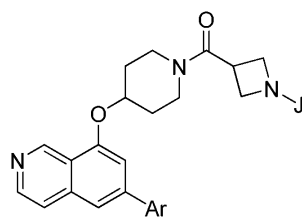
Qo1-5



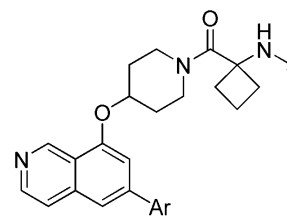
Qo1-6



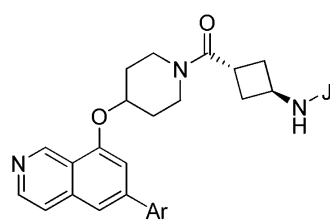
Qo1-7



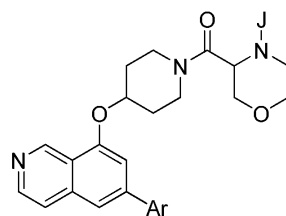
Qo1-8



Qo1-9



Qo1-10



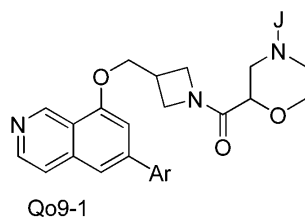
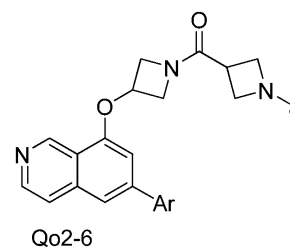
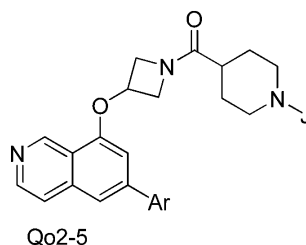
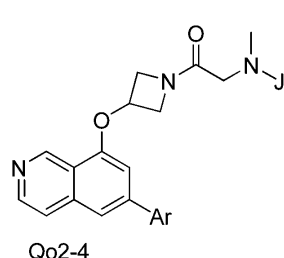
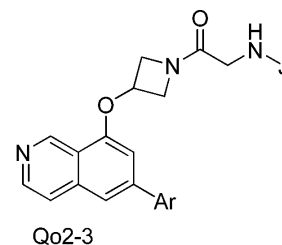
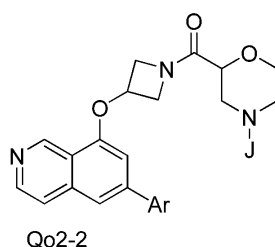
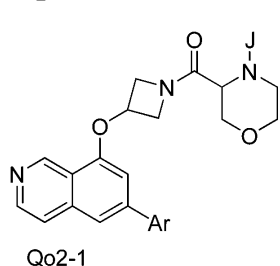
Qo1-11

10

20

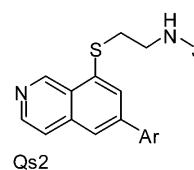
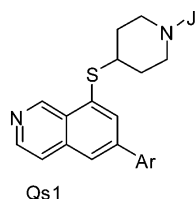
30

【化 6 1】



【 0 1 9 8 】

【化 6 2】



【 0 1 9 9 】

「LCMS」：液体クロマトグラフ質量分析スペクトルのデータを示す (m/z)。具体的には、以下の「method」、「RTIME」及び「mass」を含む。

「method」：LCMS条件を示す。条件を「A」と記載したものは、前述の「LCMS」装置 (A) を用いたことを示す。同様に条件を「B」と記載したものは、前述の「LCMS」装置 (B) を用いたことを示す。同様に条件を「C」と記載したものは、前述の「LCMS」装置 (C) を用いたことを示す。また条件の欄に「D」と示したものについては、JEOL-JMS-SX102 (日本電子社製) を用い、高速原子衝突マスペクトラム (FAB-MS) により測定したマスペクトルのデータを記した。

「RTIME」：LCMSにおける保持時間 (分) を示す。

「mass」：マスペクトルのデータ (MH^+ 又は MH^-) を示す (ただし「N.D.」と記したものについては分子イオンピークが検出できなかったことを意味する)。「mass」の項目における m/z の値は、特に断らない限り、プロトン付加分子イオン (MH^+) での値を示す。

【 0 2 0 0 】

「Ref.」：製造方法を参照する実施例を示す。例えば、Ref. 欄に「EXP. 1-N-2」と記載されている場合、実施例 1-N-2 について示した製造方法に準じて合成できることを示す。また、「EXP. 1-N-1 (a)」と記載されている場合、実施例 1-N-1 中の工程 a に示した製造方法に準じて合成できることを示す。Ref. 欄が

10

20

30

40

50

斜線の場合、該当する実施例は本文中に記述されている。

【0201】

「Spl.」：使用した試薬の製造元を示す。製造元を以下の略号で示す場合がある：
 東京化成社製：TCI、アルドリッチ社製：Ald、シグマアルドリッチ社製：sAld、
 関東化学社製：KANTO、和光純薬社製：WAKO、ランカスター社製：LANC、
 Maybridge社製：MAYB、アクロス社製：Acros、ナカライテスク社製：
 nakalai、Alfa Aesar社製：AAesar、Avocado社製：Avocado、FluoroChem社製：Fchem、Argonaut社製：Argo-
 naut、ABCR社製：ABCR、Matrix社製：Matrix、Array BioPharma社製：Array、Oakwood社製：Oak、AstaTech社
 製：Ast、Enamin社製：Ena、Apollo社製：Apollo、CNH Technologies社製：CNH、AMRI社製：AMRI、Tyger社製：Ty-
 ger、Watanabe社製：Wata、Fluka社製：Fluka、NEOSYS
 TEM社製：NEO、Novabiochem社製：Nova、BACHEM社製：BA-
 CHEM、FRONTIER社製：FRON、Combi-Blocks社製：Comb-
 i、Strem社製：Strem、LifeChemicals社製：Life、J&W
 Pharmalab社製：J&W、PrincetonBio社製：Princeto-
 n、Bionet社製：Bionet、Otava社製：Otava、Synchem社
 製：Synchem、Asymchem社製：Asym、Varian社製：Varia-
 n、NeoMPS社製：NeoMPS、Tront社製：Tront、ChemBrid-
 ge社製：Chemb、Synthonix社製：Syn、ACB Blocks社製：
 ACBB、Labotest社製：Labo、Focus社製：Focus、Hande-
 Sciences社製：Hande、ASDI社製：ASDI、BolonMolec-
 ular社製；Boron。

10

20

【0202】

また、文中及び表中の略号は下記の意味を示す：

n：ノルマル、i：イソ、s：セカンダリー、t：ターシャリー、c：シクロ、Me：メ
 チル、Et：エチル、Pr：プロピル、Bu：ブチル、Pen：ペンチル、Hex：ヘキ
 シル、Hep：ヘプチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Py：ピリジル、Inda-
 n：インダニル、Ac：アセチル、CHO：ホルミル、COOH：カルボキシル、NO₂
 ：ニトロ、DMA：ジメチルアミノ、NH₂：アミノ、CF₃：トリフルオロメチル、F
 ：フルオロ、Cl：クロロ、Br：ブロモ、CF₃：トリフルオロメチル、OMe：メト
 キシ、OH：ヒドロキシ、TFA：トリフルオロアセチル、SO₂：スルホニル、CO：
 カルボニル、THF：テトラヒドロフラン、DMF：N，N-ジメチルホルムアミド、D
 MSO：ジメチルスルホキシド、TsOH：p-トルエンスルホン酸、Tf₂O：無水ト
 リフルオロメタンスルホン酸。

30

【0203】

各置換基の前に付与した数字は置換位置を示す。芳香環の略号の前にハイフンで付与し
 た数字はその芳香環の置換位置を示す。化合物名又は構造式中に記された（S）とは、対
 象となる不斉炭素がS配置であることを示し、（R）とはR配置であることを示す。また
 、不斉炭素有する化合物であって（R）又は（S）の表示がない場合には、（R）体と
 （S）体が任意の比率で混在する混合物であることを示す。該化合物として、（R）体と
 （S）体のラセミ混合物であってもよい。

40

本明細書においては、特に断らない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化63】

は紙面の向こう側（すなわちα-配置）に結合していることを表し、記号

【化64】

は紙面の手前側（すなわちβ-配置）に結合していることを表し、記号

50

【化 6 5】

は α - 配置又は β - 配置のいずれか、あるいはそれらの混合物であることを表し、記号
【化 6 6】

は α - 配置及び β - 配置の混合物であることを表す。

【0204】

表中に示した実施例化合物の合成工程において脱保護が必要な場合は、公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 刊 (2007 年版) に記載の方法などに準じて行った。

10

【0205】

参考例 1-1 (3-bromo-5-methoxyphenyl)methanol (中間体 1)

3-bromo-5-methoxybenzaldehyde (22 g) のエタノール (80 mL)、THF (20 mL) 混媒溶液に、氷冷下、 NaBH_4 (3.85 g; WAKO) を加え、室温で 3 時間攪拌した。氷水 (300 mL) に注いだ後、酢酸エチル (300 mL) を加え抽出し、有機層を飽和重曹水 (300 mL) で洗浄後、有機層を乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (22.05 g) を得た。

(中間体 1 Rf (TLC) = 0.6 (Hex: EtOAc = 1:1))

3-bromo-5-methoxybenzaldehyde は、1,3,5-tribromobenzene より、J. Org. Chem., 2004, 69, p. 8982 及び米国特許第 2004/198736 号明細書に記載の方法に準じて製造可能である。

20

【0206】

参考例 1-2 1-bromo-3-(bromomethyl)-5-methoxybenzene (中間体 2)

中間体 1 (22.05 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン (28 g; KANTO) を加え 10 分程度攪拌後、N-ブロモスクシンイミド (20 g; TCI) を加えて、室温で 13 時間 30 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (23.94 g) を得た。

(中間体 2 Rf (TLC) = 0.8 (Hex: EtOAc = 3:1))

30

【0207】

参考例 1-3 2-(3-bromo-5-methoxyphenyl)acetonitrile (中間体 3)

中間体 2 (16.3 g) の DMSO (100 mL) 溶液に、室温下シアン化ナトリウム (3.4 g; WAKO) を加え、40℃で 1 時間 40 分攪拌した。反応混合液に酢酸エチル (300 mL) 及び飽和重曹水 (150 mL)、水 (150 mL) を加え抽出し、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄後、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (11.37 g) を得た。

(中間体 3 Rf (TLC) = 0.4 (Hex: EtOAc = 3:1))

【0208】

40

参考例 1-4 8-bromo-6-methoxyisoquinoline (中間体 6)

[工程 a] 2-(3-bromo-5-methoxyphenyl)ethanamine (中間体 4)

中間体 3 の THF (36.8 mL) 溶液に、室温下 Borane-tetrahydrofuran complex (1 M、73.6 mL) を加え、80℃にて 2 時間還流攪拌した。反応混合溶液にメタノール (26 mL)、1 N 塩酸 (26 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル (100 mL) を加え抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (8.76 g) を得た。

(中間体 4 Rf (TLC) = 0.1 (CH₃Cl: MeOH = 10:1))

【0209】

[工程 b] 8-bromo-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (中間体 5)

50

中間体 4 (4.33 g) のギ酸 (50 mL) 溶液に、50℃でパラホルムアルデヒド (660 mg; WAKO) を加えそのまま 13 時間 30 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタン (100 mL)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え抽出し、水層をさらにジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (4.49 g) を得た。

(中間体 5 LCMS: 242.1 (MH⁺); 保持時間: 0.66 分; LCMS 条件: A)

【0210】

[工程 c] 8-Bromo-6-methoxy-isoquinoline (中間体 6)

中間体 5 (1.99 g) のトルエン (60 mL) 溶液に、硫酸ナトリウム (2.8 g) と二酸化マンガン (7.1 g; Ald) を加え、140℃で 24 時間攪拌した。セライトろ過後、2 N 塩酸を加え、エーテルで洗浄した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、ジクロロメタンで抽出し、標記化合物 (698 mg) を得た。

(中間体 6 LCMS: 238.0 (MH⁺); 保持時間: 3.64 分; LCMS 条件: A)

¹H-NMR (DMSO); δ (ppm) 3.94 (3H, s), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, 5.9 Hz), 8.53 (1H, d, 5.9 Hz), 9.29 (1H, s)

【0211】

参考例 1-5 8-bromoisquinolin-6-ol (中間体 7)

中間体 6 (30 g) の臭化水素水 (180 mL) 溶液を 130℃で 38 時間攪拌した。室温で 10 分程度攪拌した後、水 (300 mL) を加え沈殿をろ別し、乾燥させることで標記化合物 (21 g) を得た。

(中間体 7 LCMS: 224.0 (MH⁺); 保持時間: 0.63 分; LCMS 条件: A)

【0212】

参考例 1-6-1 8-bromoisquinolin-6-yl trifluoromethanesulfonate (中間体 8)

中間体 7 (10 g) のクロロホルム (130 mL) 溶液に、室温下、トリエチルアミン (18 mL; WAKO)、N-Phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (14 g; TCI) を加え、40℃で 12 時間 30 分攪拌した。室温で 10 分程度攪拌後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (10.2 g) を得た。

(中間体 8 LCMS: 356.0 (MH⁺); 保持時間: 4.62 分; LCMS 条件: B)

【0213】

参考例 1-6-2 6-(benzyloxy)-8-bromoisquinoline (中間体 9)

中間体 7 (500 mg) のトルエン (30 mL) 溶液にベンジルアルコール (0.25 mL; Ald)、トリフェニルホスフィン (1.29 g)、TMAD (850 mg; Ald) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合溶液をろ過し、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (186 mg) を得た。

(中間体 9 LCMS: 314.1 (MH⁺); 保持時間: 1.71 分; LCMS 条件: A)

【0214】

参考例 1-6-3 8-bromoisquinolin-6-yl 4-methylbenzenesulfonate (中間体 10)

中間体 7 (100 mg) と p-トルエンスルホン酸クロライド (66 mg; WAKO) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温下でトリエチルアミン (0.137 mL) を加え、そのまま 15 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈後、水で洗浄し、有機層を乾燥後、

10

20

30

40

50

減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し標記化合物（92.9 mg）を得た。

（中間体 10 LCMS：377.8（MH⁺）；保持時間：1.81分；LCMS条件：A）

【0215】

参考例 Br-1 3-(8-bromoisoquinolin-6-yl)benzonitrile（中間体 Br-1）

中間体 8（3.9 g）、3-シアノフェニルボロン酸（sbo1と略することがある；1.6 g；WAKO）、PdCl₂dppf・CH₂Cl₂（1.78 g；TCI）のTHF（200 mL）溶液に、室温下炭酸ナトリウム（3.5 g）の水溶液（50 mL）を加え、そのまま6時間半攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチル（300 mL）と飽和食塩水 10

（中間体 Br-1 LCMS：309.0（MH⁺）；保持時間：1.71分；LCMS条件：A）

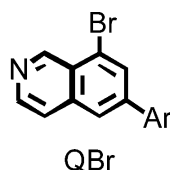
【0216】

参考例 Br-2～7

参考例 Br-1の方法に準じて、中間体 8を原料として、参考例 Br-2～7の合成を行い、中間体 Br-2～7を合成した（表 Br）。表 Br中、Ar欄は、下記一般式 QBr 中の「Ar」を示し、それぞれの略号に対応する構造は、後述の表 Ar中に示す。また、表 Br中、SM1欄は、参考例 Br-1において用いた3-シアノフェニルボロン酸（sbo1と略することがある）に対応する、各参考例で用いた化合物を示す。また、それぞれの参考例で製造された化合物は、その参考例番号が中間体番号となる。例えば、参考例 Br-2において得られた化合物は中間体 Br-2となる。表 Br中、「exp.」及び「LCMS」は前述の通りであり、「sbo1」及び「Ar1」等の略号は、それぞれ後述の表 sbo及び表 Ar中の各略号に対応する化合物又は基を示す。 20

【0217】

【化67】



【0218】

【表 1】

[表 B r]

exp	SM1	Ar	LCMS		
			meth od	RTime	MH+
Br-1	sbo1	Ar1	A	1. 17	309. 0
Br-2	sbo2	Ar2	A	2. 10	318. 2
Br-3	sbo3	Ar3	A	1. 16	285. 1
Br-4	sbo4	Ar4	A	1. 73	326. 9
Br-5	sbo5	Ar7	A	2. 21	370. 0
Br-6	sbo6	Ar8	A	1. 81	413. 2
Br-7	sbo41	Ar41	A	1. 79	327. 2
Br-8	sbo192	Ar192	A	1. 18	299. 1
Br-9	sbo186	Ar186	A	1. 02	299. 1
Br-10	sbo161	Ar161	A	0. 94	313. 3

【0219】

参考例 N-2 1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体 N-2)

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate (5. 09 g) のジクロロメタン (90 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (10 mL) を加え、続いてエタンスルホニルクロライド (sso10 と略すことがある; 3. 2 mL; TCI) を滴下し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応混合溶液に 1N 塩酸 (90 mL; WAKO) を加えて 10 分程度攪拌後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製した。この生成物のメタノール (90 mL) 溶液に窒素雰囲気下で水酸化パラジウム (20 wt %、Wet-type, 5 g; NECHEM) を加えた。反応容器を水素置換し室温で終夜攪拌し、反応容器を窒素雰囲気下に戻し、残渣をろ別し、減圧下溶媒を留去し乾燥させ、標記化合物 (3. 32 g) を得た。

(中間体 N-2 LCMS: 193. 1 (MH⁺); 保持時間: 0. 28 分; LCMS 条件: A)

【0220】

参考例 N-1 1-(methylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体 N-1)

参考例 N-3 1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体 N-3)

中間体 N-1 及び N-3 は、参考例 N-2 の工程に記載のエタンスルホニルクロライドの代わりに、それぞれメシルクロライド (sso1 と略すことがある)、シクロプロピルスルホニルクロライド (sso4 と略すことがある) を用いることにより合成した。

【0221】

参考例 N-4 (4-aminopiperidin-1-yl)(6-methylpyridin-3-yl)methanone (中間体 N-4)

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate (5. 33 g)、6-メチルニコチン酸 (sco100 と略すことがある; 4. 0 g; Ald)、HOAt (4. 0 g; Wata)、WSC・HCl (5. 7 g; Wata) のジクロロメタン (98 mL) 溶液に、トリエチルアミン (14 mL; WAKO) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えて抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製した。この生成物のメタノール (90 mL) 溶液に窒素雰囲気下でパラジウムカーボン (10 wt %、PE-type, 3. 45 g; NECHEM) を加えた。反応容器を水素置換し室温で終夜攪拌し、反応容器を窒素雰囲気下に戻し、残渣をろ別し、減圧下溶媒を留

10

20

30

40

50

去し乾燥させ、標記化合物 (4.05 g) を得た。

(中間体N-4 LCMS: 220.5 (MH⁺) ; 保持時間: 0.28分; LCMS条件: A)

【0222】

参考例N-5 (4-aminopiperidin-1-yl)(cyclopropyl)methanone (中間体N-5)

参考例N-6 5-(4-aminopiperidine-1-carbonyl)picolinonitrile (中間体N-6)

参考例N-7 (4-aminopiperidin-1-yl)(pyridin-3-yl)methanone (中間体N-7)

参考例N-8 1-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-methoxyethanone (中間体N-8)

中間体N-5、N-6、N-7及びN-8は、参考例N-4の工程に記載の6-メチルニコチン酸の代わりに、それぞれ、シクロプロパンカルボン酸 (sco2と略すことがある)、6-シアノニコチン酸 (sco6と略すことがある)、ニコチン酸 (sco28と略すことがある)、メトキシ酢酸 (sco96と略すことがある) を用いることにより合成した。

【0223】

参考例N-9 1-(4-aminopiperidin-1-yl)ethanone (中間体N-9)

参考例N-10 1-(4-aminopiperidin-1-yl)propan-1-one (中間体N-10)

中間体N-9及びN-10は、参考例N-2の工程に記載のエタンスルホニルクロライドの代わりに、それぞれ、無水酢酸 (sco1と略すことがある)、塩化プロピオニル (TCI) を用いることにより合成した。

【0224】

参考例N-11

1-(cyclobutylmethylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-11)

(ブロモメチル)シクロブタン (0.8 mL; Ald) に亜硫酸ナトリウム (1.3 g; WAKO)、エタノール (3.9 mL)、水 (5.8 mL) を加え、100℃で2時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去した。残渣にトルエン (10 mL)、DMF (20 µL)、塩化チオニル (1.9 mL; TCI) を順次加え、110℃で5時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。この残渣を、参考例N-2の工程に記載のエタンスルホニルクロライドの代わりに用いることにより標記化合物を得た。

【0225】

参考例N-12 1-(cyclopropylmethylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-12)

参考例N-13 1-((tetrahydrofuran-2-yl)methylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-12)

中間体N-12及びN-13は、参考例N-11の工程に記載の(ブロモメチル)シクロブタンの代わりに、それぞれ(ブロモメチル)シクロプロパン、テトラヒドロフルフリルブロミドを用いることにより合成した。

【0226】

参考例N-14

3-(4-aminopiperidin-1-ylsulfonyl)propyl acetate (中間体N-14)

[工程a] benzyl 1-(3-iodopropylsulfonyl)piperidin-4-ylcarbamate (中間体N-14-1)

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate (1.2 g) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (3 mL) を加え、続いて3-クロロプロパンスルホニルクロライド (4.3 mL; TCI) を滴下し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応混合溶液に1N塩酸 (90 mL; WAKO) を加えて10分程度攪拌後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製した。この精製した化合物のうち100 mg をアセトン (10 mL) に溶解させ、ヨウ化ナトリウム (KANTO; 44 mg) を加え室温で12時間攪拌した。さらにヨウ化ナトリウム (KANTO; 44 mg)

10

20

30

40

50

を加え40℃で24時間攪拌した後、ヨウ化ナトリウム（KANTO；132mg）を加え60℃で24時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却した後、桐山ロートを用いて残渣をろ別し、標記化合物（64mg）を得た。

（LCMS：467.2（MH⁺）；保持時間：1.68分；LCMS条件：A）

【0227】

[工程b] benzyl 1-(3-morpholinopropylsulfonyl)piperidin-4-ylcarbamate（中間体N-14-2）

中間体N-14-1（15mg）のアセトニトリル（0.5mL）溶液に、モルホリン（22μL）、炭酸ナトリウム（27mg）を加え80℃で12時間攪拌した。反応混合溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（13mg）を得た。

10

（LCMS：426.3（MH⁺）；保持時間：1.03分；LCMS条件：A）

【0228】

[工程c] 3-(4-aminopiperidin-1-ylsulfonyl)propyl acetate

中間体N-14-2（13mg）のメタノール（150μL）溶液に窒素雰囲気下でパラジウム／炭素（10wt%、Wet-type、6mg；NECHEM）を加えた。反応容器を水素置換し室温で終夜攪拌し、反応容器を窒素雰囲気下に戻し、残渣をろ別し、減圧下溶媒を留去し乾燥させ、標記化合物（8.1mg）を得た。

（LCMS：292.3（MH⁺）；保持時間：0.25分；LCMS条件：A）

【0229】

20

参考例N-18 1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-18）

参考例N-25 1-(3-(dimethylamino)propylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-25）

中間体N-18及びN-25は、参考例N-14の工程に記載のモルホリンの代わりに、それぞれ1-メチルピペラジン、ジメチルアミンを用いることにより合成した。

【0230】

参考例N-15

3-(4-aminopiperidin-1-ylsulfonyl)propyl acetate（中間体N-15）

中間体N-14-1（15mg）のDMF（1mL）溶液に、酢酸カリウム（12mg）を加え80℃で15時間攪拌した。反応混合溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。この生成物から参考例N-14の工程cに記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

30

（LCMS：265.2（MH⁺）；保持時間：0.27分；LCMS条件：A）

【0231】

参考例N-16

4-(4-aminopiperidin-1-ylsulfonyl)butanenitrile（中間体N-16）

中間体N-14-1（15mg）のDMSO（1mL）溶液に、シアン化ナトリウム（6mg）を加え80℃で1時間攪拌した。反応混合溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。この生成物から参考例N-14の工程cに記載の方法に準じて、標記化合物（2.3mg）を得た。

40

（LCMS：232.2（MH⁺）；保持時間：0.27分；LCMS条件：A）

【0232】

参考例N-17

1-(fluoromethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-17）

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate（5.09g）のジクロロメタン（90mL）溶液に、0℃でトリエチルアミン（10mL）を加え、続いてメタンスルホンクロライド（sbo1と略することがある；3mL；TCI）を滴下し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応混合溶液に1N塩酸（90mL；WAKO）を加えて10分程度攪拌後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィー（山善；クロロホルム／メタノール）で精製した。この精製した化合物のうち200mgをTHF（4mL）に溶解させ、ジイソプロピルアミン（0.2mL；WAKO）、ノルマルブチルリチウム（1.6M, 1mL；KANTO）から調製したLDAのTHF（5mL）溶液に−78℃で滴下した。30分攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホンイミド（320mg）のTHF（3mL）溶液を滴下し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；クロロホルム／メタノール）で精製した。この精製物から参考例N-14の工程cに記載の方法に準じて、標記化合物（10mg）を得た。

（LCMS：197.2（MH⁺）；保持時間：0.27分；LCMS条件：A）

10

【0233】

参考例N-19

1-(2-(dimethylamino)ethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-19）

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate（2.2g）のジクロロメタン（300mL）溶液に、0℃でトリエチルアミン（3.4mL）を加え、続いて2-クロロエタンスルホンクロライド（2.6mL；TCI）を滴下し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応混合溶液に1N塩酸（90mL；WAKO）を加えて10分程度攪拌後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；クロロホルム／メタノール）で精製した。この精製した化合物のうち30mgをメタノール（1mL）に溶解させ、ジメチルアミン（2M, 0.2mL；Ald）を加え、マイクロウェーブ照射下100℃で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。この残渣から、参考例N-14の工程cに記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

20

（LCMS：236.2（MH⁺）；保持時間：0.27分；LCMS条件：A）

【0234】

参考例N-20 1-(2-morpholinoethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-20）

参考例N-21 1-(2-(diethylamino)ethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-21）

参考例N-22 1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-22）

30

参考例N-23 1-(2-(piperidin-1-yl)ethylsulfonyl)piperidin-4-amine（中間体N-23）

中間体N-20, N-21, N-22及びN-23は、参考例N-19の工程に記載のジメチルアミンの代わりに、それぞれモルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジンを用いることにより合成した。

【0235】

参考例N-24

4-amino-N-methylpiperidine-1-sulfonamide（中間体N-24）

1-benzyl piperidin-4-ylcarbamate（580mg）のジクロロメタン（30mL）溶液に、0℃でトリエチルアミン（1.5mL）を加え、続いてクロロスルホン酸（290μL；TCI）を滴下し、室温で4時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去した。この残渣にベンゼン（32mL）、五塩化リン（0.7g；WAKO）を加え80℃で1.5時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液（10mL）を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。この精製した化合物のうち30mgをジクロロメタン（0.4mL）に溶解させ、3,5-ールチジン（0.4mL；WAKO）、メチルアミン（2M, 70μL；Ald）を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合溶液に1N塩酸（2mL；WAKO）を加えて10分程度攪拌後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。この残渣から、参考例N-14の工程cに記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

40

50

(LCMS: 194.1 (MH⁺); 保持時間: 0.27分; LCMS条件: A)

【0236】

- 参考例N-26 1-(morpholinosulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-26)
 参考例N-27 4-amino-N,N-dimethylpiperidine-1-sulfonamide (中間体N-27)
 参考例N-28 4-amino-N-ethylpiperidine-1-sulfonamide (中間体N-28)
 参考例N-29 4-amino-N-isopropylpiperidine-1-sulfonamide (中間体N-29)
 参考例N-30 1-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-30)
 参考例N-31 1-(piperidin-1-ylsulfonyl)piperidin-4-amine (中間体N-31)
 参考例N-32 tert-butyl 4-(4-aminopiperidin-1-ylsulfonyl)piperazine-1-carboxylate (中間体N-32) 10

中間体N-26, N-27, N-28, N-29, N-30, N-31及びN-32は、参考例N-24の工程に記載のメチルアミンの代わりに、それぞれモルホリン、ジメチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、1-メチルピペラジン、ピペリジン、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いることにより合成した。

【0237】

- 参考例Tf-1 8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl trifluoromethanesulfonate (中間体Tf-1)

[工程a] 6-methoxy-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (中間体Tf-1-1) 20

中間体6 (2g)と中間体N-1から実施例1-N-1における工程aと同様の方法を用いる事により標記化合物 (1.09g)を得た。

(中間体Tf-1-1 LCMS: 336.4 (MH⁺); 保持時間: 0.84分; LCMS条件: A)

【0238】

- [工程b] 8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-ol (中間体Tf-1-2)

中間体Tf-1-1 (1.0g)のジクロロメタン溶液に、窒素雰囲気化、0度で三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1M、44.7ml; TCI)を加え、室温に戻した後、50度で一晩攪拌した。メタノールを加えた後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.8g)を得た。 30

(中間体Tf-1-2 LCMS: 322.2 (MH⁺); 保持時間: 0.79分; LCMS条件: A)

【0239】

- [工程c] 6-methoxy-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine
 中間体Tf-1-2 (1.8g)を参考例1-6-1と同様の方法に付すことで標記化合物 (0.62g)を得た。

(中間体Tf-1 LCMS: 454.3 (MH⁺); 保持時間: 1.50分; LCMS条件: A)

【0240】

- 参考例Tf-2 N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-methoxyisoquinolin-8-amine (中間体Tf-2) 40

参考例Tf-3

N-(1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-methoxyisoquinolin-8-amine (中間体Tf-3)

中間体Tf-2及びTf-3は、参考例Tf-1の工程に記載の中間体N-1の代わりに、それぞれ中間体N-2、中間体N-3を用いることにより合成した。

【0241】

実施例1-N-1 3-(8-(piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程a] tert-butyl 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinoline-8-ylamino)piperidine-1 50

calboxylate (中間体 1-N-1)

中間体 Br-1 (1.7 g)、4-アミノ-1-N-ボコーピペリジン (sa1 と略すことがある; 2.2 g; WAKO)、Pd₂(dba)₃ (1.0 g; Ald)、BINAP (1.36 g; Ald) のトルエン溶液に、窒素雰囲気下、ナトリウム t-ブトキシライド (1.58 g; TCI) を加え、80℃で8時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (1.2 g) を得た。

(中間体 1-N-1 LCMS: 429.4 (MH⁺); 保持時間: 1.48 分; LCMS 条件: A)

【0242】

[工程 b] 3-(8-(piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 1-N-1 (1.2 g) の塩酸-メタノール溶液 (10%、20 mL; TCI) を 50℃で2時間半攪拌した。室温で10分程度攪拌後、エーテルを加え、沈殿をろ別し、乾燥させ、標記化合物 (997 mg) を得た。

(LCMS: 329.3 (MH⁺); 保持時間: 0.77 分; LCMS 条件: A)

【0243】

実施例 1-N-2 2 3-(8-(3-(1H-imidazol-1-yl)propylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 Br-1 (24.7 mg)、N-(3-アミノプロピル)イミダゾール (sa2 と略すことがある; 40.1 mg; TCI)、Pd₂(dba)₃ (14.7 mg)、BINAP (19.9 mg) のトルエン溶液に、窒素雰囲気下、ナトリウム t-ブトキシライド (23.1 mg) を加え、80℃で8時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、溶媒を留去した。残渣を分取 HPLC で精製することにより、標記化合物 (6.0 mg) を得た。

(LCMS: 354.2 (MH⁺); 保持時間: 2.29 分; LCMS 条件: B)

【0244】

実施例 1-o-1 3-(8-(piperidin-4-yloxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程 a] tert-butyl 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinoline-8-yloxy)piperidine-1-calboxylate (中間体 1-o-1)

中間体 Br-1 (300 mg)、4-ヒドロキシー-1-N-ボコーピペリジン (soh1 と略すことがある; 604 mg; Ald)、Pd(OAc)₂ (44.9 mg; WAKO)、1,1'-binaphthyl-2-yl-di-tert-butylphosphine (94.6 mg; Strem) のトルエン溶液に、窒素雰囲気下、セシウムカーボネート (958 mg; Ald) を加え、70℃で終夜攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (256 mg) を得た。

(中間体 1-o-1 LCMS: 430.5 (MH⁺); 保持時間: 1.70 分; LCMS 条件: A)

【0245】

[工程 b] 3-(8-(piperidin-4-yloxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 1-o-1 (256 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (186 mg) を得た。

(LCMS: 330.0 (MH⁺); 保持時間: 0.85 分; LCMS 条件: A)

【0246】

実施例 1-o-3 9 3-(8-(cyclopropylmethoxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 Br-1 (24.7 mg)、シクロプロピルメタノール (soh39 と略すことがある; 29.4 mg; Ald)、Pd(OAc)₂ (11.1 mg)、1,1'-binaphthyl-2-yl-di-tert-butylphosphine (26.0 mg) の 1,4-ジオキサン溶液に、セシウムカーボネート (52.7 mg) を加え、80℃で21時間攪拌した。反応混合溶液をセラ

10

20

30

40

50

イトろ過後、濃縮した。残渣をジクロロメタン (250 μ L) に溶解させ、SCXレジン (300 mg; Varian) に加え、3時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCXレジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄後、2Mアンモニアメタノール溶液を加えて溶出させ、溶媒を留去し標記化合物 (11.0 mg) を得た。

(LCMS: 301.3 (MH^+); 保持時間: 1.50分; LCMS条件: A)

【0247】

実施例1-s-1 3-(8-(piperidin-4-ylthio)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程a] tert-butyl 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinoline-8-ylthio)piperidine-1-carboxylate (中間体1-s-1)

中間体Br-1 (187 mg)、4-メルカプト-1-N-Boc-ピペリジン (ssh1と略することがある; 132 mg; 中間体1-s-1)、Pd₂(dba)₃ (55.5 mg)、Xanthphos (70.1 mg; Ald) の1, 4-ジオキサン溶液に、窒素雰囲気下、ジイソプロピルエチルアミン (211 μ L; TCI) を加え、80°Cで終夜攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (136 mg) を得た。

(中間体1-s-1 LCMS: 446.4 (MH^+); 保持時間: 5.28分; LCMS条件: B)

【0248】

[工程b] 3-(8-(piperidin-4-ylthio)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体1-s-1 (136 mg) から実施例1-N-1の工程bに記載の方法に準じて、標記化合物 (90.5 mg) を得た。

(LCMS: 346.2 (MH^+); 保持時間: 1.01分; LCMS条件: A)

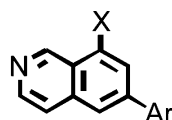
【0249】

実施例1-N-3~62、1-o-2~56、1-s-2

実施例1-N-1、1-N-22、1-o-1、1-o-39又は1-s-1の方法に準じて、実施例1-N-3~62、実施例1-o-2~56及び実施例1-s-2の化合物を合成した (表1-N、1-o及び1-s)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例1-N-1の工程bに記載の方法を用いた。表1-N、1-o及び1-s中X欄及びAr欄は、下記一般式Q1中の「X」及び「Ar」をそれぞれ示し、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「a1」、「Ar1」、「sa1」、「oh1」、「soh1」、「sh1」及び「ssh1」等の略号は、それぞれ後述の表a、表Ar、表sa、表oh、表soh、表sh及び表ssh中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

【0250】

【化68】



Q1

【0251】

表1-o中の実施例化合物1-o-24、31、41~44及び49~51は最終的に分取HPLCによる精製を行った。

【0252】

10

20

30

40

【表 2】

[表 1-N]

Exp	SM1	SM2	X	Ar	LCMS			Ref
					met hod	RTime	MH ⁺	
1-N-1	IM. Br-1	sa1	a1	Ar1	A	0.77	329.3	
1-N-2	IM. Br-1	sa2	a2	Ar1	C	2.98	329.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-3	IM. Br-1	sa3	a3	Ar1	C	2.96	314.9	EXP. 1-N-1(a)
1-N-4	IM. Br-1	sa4	a4	Ar1	A	0.74	301.3	EXP. 1-N-22
1-N-5	IM. Br-1	sa5	a5	Ar1	B	2.01	303.2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-6	IM. Br-1	sa6	a6	Ar1	C	3.03	315.0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-7	IM. Br-1	sa7	a7	Ar1	B	2.27	329.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-8	IM. Br-1	sa8	a8	Ar1	A	0.84	329.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-9	IM. Br-1	sa9	a9	Ar1	A	0.84	329.3	EXP. 1-N-22
1-N-10	IM. Br-1	sa10	a10	Ar1	A	0.76	315.3	EXP. 1-N-22
1-N-11	IM. Br-1	sa11	a11	Ar1	A	0.84	343.3	EXP. 1-N-22
1-N-12	IM. Br-1	sa12	a12	Ar1	A	0.80	343.3	EXP. 1-N-22
1-N-13	IM. Br-1	sa13	a13	Ar1	A	0.84	343.3	EXP. 1-N-22
1-N-14	IM. Br-1	sa14	a14	Ar1	A	0.82	343.3	EXP. 1-N-22
1-N-15	IM. Br-1	sa15	a15	Ar1	A	0.78	329.2	EXP. 1-N-22
1-N-16	IM. Br-1	sa16	a16	Ar1	A	0.79	329.2	EXP. 1-N-22
1-N-17	IM. Br-1	sa17	a17	Ar1	A	0.76	315.3	EXP. 1-N-22
1-N-18	IM. Br-1	sa18	a18	Ar1	B	3.72	328.2	EXP. 1-N-22
1-N-19	IM. Br-1	sa19	a19	Ar1	B	2.74	337.2	EXP. 1-N-22

10

20

30

【表 3】

1-N-20	IM. Br-1	sa20	a20	Ar1	B	2. 42	343. 2	EXP. 1-N-22
1-N-21	IM. Br-1	sa21	a21	Ar1	B	2. 34	359. 2	EXP. 1-N-22
1-N-22	IM. Br-1	sa22	a22	Ar1	B	2. 29	354. 2	
1-N-23	IM. Br-1	sa23	a23	Ar1	A	0. 91	290. 3	EXP. 1-N-22
1-N-24	IM. Br-1	sa24	a24	Ar1	A	0. 95	304. 3	EXP. 1-N-22
1-N-25	IM. Br-1	sa25	a25	Ar1	A	0. 81	320. 2	EXP. 1-N-22
1-N-26	IM. Br-1	sa26	a26	Ar1	B	2. 34	343. 2	EXP. 1-N-22
1-N-27	IM. Br-1	sa27	a27	Ar1	A	0. 76	315. 4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-28	IM. Br-1	sa28	a28	Ar1	A	0. 76	315. 4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-29	IM. Br-1	sa29	a29	Ar1	A	0. 81	329. 3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-30	IM. Br-1	sa30	a30	Ar1	A	0. 90	343. 4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-31	IM. Br-1	sa31	a31	Ar1	A	1. 14	493. 4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-32	IM. Br-1	sa32	a32	Ar1	A	1. 06	419. 5	EXP. 1-N-1(a)
1-N-34	IM. Br-3	sa1	a1	Ar3	B	2. 71	305. 1	EXP. 1-N-1(a)
1-N-36	IM. Br-5	sa1	a1	Ar7	B	1. 80	334. 2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-37	IM. Br-6	sa1	a1	Ar8	B	0. 42	333. 3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-38	IM. Br-3	sa5	a5	Ar3	A	0. 28	279. 0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-39	IM. Br-3	sa4	a4	Ar3	A	0. 55	277. 0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-40	IM. Br-3	sa12	a12	Ar3	A	0. 60	319. 1	EXP. 1-N-1(a)
1-N-41	IM. Br-3	sa27	a27	Ar3	A	0. 56	291. 0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-42	IM. Br-3	sa28	a28	Ar3	A	0. 56	291. 0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-43	IM. Br-3	sa2	a2	Ar3	A	0. 57	305. 0	EXP. 1-N-1(a)

10

20

30

【表 4】

1-N-44	IM. Br-4	sa4	a4	Ar4	A	0.84	319.0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-45	IM. Br-5	sa3	a3	Ar7	B	2.52	320.2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-46	IM. Br-5	sa5	a5	Ar7	B	2.06	308.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-47	IM. Br-3	sa6	a6	Ar3	C	2.64	291.0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-48	IM. Br-6	sa6	a6	Ar8	B	0.43	319.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-49	IM. Br-2	sa1	a1	Ar2	A	0.91	338.0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-50	IM. Br-2	sa4	a4	Ar2	A	0.89	310.0	EXP. 1-N-1(a)
1-N-51	IM. Br-4	sa1	a1	Ar4	A	0.83	347.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-52	IM. Br-4	sa3	a3	Ar4	A	0.81	333.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-53	IM. Br-4	sa15	a15	Ar4	A	0.83	347.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-54	IM. Br-4	sa17	a17	Ar4	A	0.79	333.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-55	IM. Br-4	sa13	a13	Ar4	A	0.89	361.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-56	IM. Br-4	sa33	a33	Ar4	A	0.87	361.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-57	IM. Br-4	sa34	a34	Ar4	A	0.94	361.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-58	IM. Br-4	sa5	a5	Ar4	A	0.83	321.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-59	IM. Br-4	sa35	a35	Ar4	A	0.89	335.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-60	IM. Br-4	sa36	a36	Ar4	A	0.90	335.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-61	IM. Br-7	sa1	a1	Ar41	A	0.87	347.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-62	IM. Br-7	sa4	a4	Ar41	A	0.87	319.4	EXP. 1-N-1(a)
1-N-63	IM. Br-8	sa1	a1	Ar192	A	0.25	319.3	EXP. 1-N-1(a)
1-N-64	IM. Br-9	sa1	a1	Ar186	A	0.25	319.3	EXP. 1-N-1(a)

10

20

30

【表 5】

1-N-65	IM. Br-10	sa1	a1	Ar161	A	0.24	333.2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-66	IM. Br-8	sa4	a4	Ar192	A	0.50	291.2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-67	IM. Br-9	sa4	a4	Ar186	A	0.50	291.2	EXP. 1-N-1(a)
1-N-68	IM. Br-10	sa4	a4	Ar161	A	0.49	305.2	EXP. 1-N-1(a)

【0 2 5 3】

【表 6】

[表 1 - o]

Exp	SM1	SM2	X	Ar	LCMS			Ref
					met hod	RTime	MH+	
1-o-1	IM. Br-1	soh1	oh1	Ar1	A	0.85	330.0	
1-o-2	IM. Br-1	soh2	oh2	Ar1	A	0.87	330.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-3	IM. Br-1	soh3	oh3	Ar1	A	0.81	316.1	EXP. 1-o-1(a)
1-o-4	IM. Br-1	soh4	oh4	Ar1	B	2.14	316.2	EXP. 1-o-1(a)
1-o-5	IM. Br-1	soh5	oh5	Ar1	B	2.10	316.2	EXP. 1-o-1(a)
1-o-6	IM. Br-1	soh6	oh6	Ar1	A	0.82	302.1	EXP. 1-o-1(a)
1-o-7	IM. Br-1	soh7	oh7	Ar1	A	0.89	344.1	EXP. 1-o-1(a)
1-o-8	IM. Br-1	soh8	oh8	Ar1	A	0.88	344.1	EXP. 1-o-1(a)
1-o-10	IM. Br-1	soh10	oh10	Ar1	A	0.79	304.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-11	IM. Br-1	soh11	oh11	Ar1	A	0.87	344.2	EXP. 1-o-1(a)
1-o-12	IM. Br-1	soh12	oh12	Ar1	A	0.92	344.4	EXP. 1-o-1(a)
1-o-13	IM. Br-1	soh13	oh13	Ar1	A	0.82	330.2	EXP. 1-o-39
1-o-15	IM. Br-1	soh15	oh15	Ar1	A	0.87	316.0	EXP. 1-o-1(a)
1-o-16	IM. Br-1	soh16	oh16	Ar1	A	0.81	316.2	EXP. 1-o-39

10

20

【表 7】

1-o-18	IM. Br-1	soh18	oh18	Ar1	A	0.86	346.0	EXP. 1-o-1(a)
1-o-19	IM. Br-1	soh19	oh19	Ar1	A	0.81	332.3	EXP. 1-o-39
1-o-20	IM. Br-1	soh20	oh20	Ar1	A	0.95	372.4	EXP. 1-o-39
1-o-21	IM. Br-1	soh21	oh21	Ar1	A	0.89	358.5	EXP. 1-o-39
1-o-23	IM. Br-1	soh23	oh23	Ar1	A	1.51	354.4	EXP. 1-o-39
1-o-24	IM. Br-1	soh24	oh24	Ar1	A	0.97	343.3	EXP. 1-o-39
1-o-25	IM. Br-1	soh25	oh25	Ar1	A	0.91	332.3	EXP. 1-o-39
1-o-26	IM. Br-1	soh26	oh26	Ar1	A	0.81	330.3	EXP. 1-o-39
1-o-27	IM. Br-1	soh27	oh27	Ar1	A	0.83	344.4	EXP. 1-o-39
1-o-28	IM. Br-1	soh28	oh28	Ar1	A	0.83	332.4	EXP. 1-o-39
1-o-33	IM. Br-1	soh33	oh33	Ar1	A	0.98	291.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-34	IM. Br-1	soh34	oh34	Ar1	A	1.04	305.3	EXP. 1-o-39
1-o-35	IM. Br-1	soh35	oh35	Ar1	A	1.21	261.3	EXP. 1-o-39
1-o-36	IM. Br-1	soh36	oh36	Ar1	A	1.46	289.5	EXP. 1-o-39
1-o-37	IM. Br-1	soh37	oh37	Ar1	A	1.64	303.3	EXP. 1-o-39
1-o-38	IM. Br-1	soh38	oh38	Ar1	A	1.33	285.3	EXP. 1-o-39
1-o-39	IM. Br-1	soh39	oh39	Ar1	A	1.50	301.3	
1-o-40	IM. Br-1	soh40	oh40	Ar1	A	1.64	315.3	EXP. 1-o-39
1-o-41	IM. Br-1	soh41	oh41	Ar1	A	0.97	343.3	EXP. 1-o-39
1-o-42	IM. Br-1	soh42	oh42	Ar1	A	1.59	343.3	EXP. 1-o-39
1-o-43	IM. Br-1	soh43	oh43	Ar1	A	1.17	317.3	EXP. 1-o-39
1-o-44	IM. Br-1	soh44	oh44	Ar1	A	1.29	331.3	EXP. 1-o-39

【表 8】

1-o-45	IM. Br-1	soh45	oh45	Ar1	A	1.48	327.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-47	IM. Br-1	soh47	oh47	Ar1	A	1.18	305.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-49	IM. Br-1	soh49	oh49	Ar1	A	1.54	362.4	EXP. 1-o-39
1-o-50	IM. Br-1	soh50	oh50	Ar1	A	1.56	362.4	EXP. 1-o-39
1-o-51	IM. Br-1	soh51	oh51	Ar1	A	0.82	360.0	EXP. 1-o-1(a)
1-o-52	IM. Br-1	soh52	oh52	Ar1	A	1.25	373.2	EXP. 1-o-1(a)
1-o-54	IM. Br-1	soh54	oh54	Ar1	A	1.21	338.3	EXP. 1-o-39
1-o-55	IM. Br-3	soh1	oh1	Ar3	A	0.62	306.1	EXP. 1-o-1(a)
1-o-56	IM. Br-4	soh6	oh6	Ar4	A	0.90	320.3	EXP. 1-o-1(a)
1-o-57	IM. Br-4	soh1	oh1	Ar4	A	0.95	348.4	EXP. 1-o-1(a)
1-o-58	IM. Br-41	soh1	oh1	Ar41	A	0.98	348.4	EXP. 1-o-1(a)
1-o-59	IM. Br-4	soh55	oh55	Ar4	A	1.01	362.4	EXP. 1-o-1(a)

【表 9】

[表 1-s]

EXP	SM1	SM2	X	Ar	LCMS			Ref
					method	RTime	MH+	
1-s-1	IM. Br-1	ssh1	sh1	Ar1	A	1.01	346.2	EXP. 1-s-1
1-s-2	IM. Br-1	ssh2	sh2	Ar1	A	0.89	306.0	

【0255】

実施例 2-N-1 3-(8-(1-acetylpiperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

10

実施例化合物 1-N-1 (60 mg) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、室温下、トリエチルアミン (103 μ L)、無水酢酸 (sco1 と略すことがある; 28 μ L; WAKO) を加え、11 時間攪拌した。反応混合溶液にメタノールを加えた後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (69.1 mg) を得た。

(LCMS: 371.4 (MH⁺); 保持時間: 1.09 分; LCMS 条件: A)

【0256】

実施例 2-N-2 3-(8-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl) benzonitrile

20

実施例化合物 1-N-1 (20 mg)、HOAt (14 mg; TCI)、WSC (29 mg; TCI) の DMF (2 mL) 溶液に、室温下トリエチルアミン (35 μ L)、シクロプロパンカルボン酸 (sco2 と略すことがある; 12.8 mg; TCI) を加え、室温で 12 時間半攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチルと飽和食塩水、水を加え抽出後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (17.5 mg) を得た。

(LCMS: 397.4 (MH⁺); 保持時間: 1.15 分; LCMS 条件: A)

【0257】

実施例 2-N-3 3-(8-(1-(2-methylbenzoyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl) benzonitrile

30

実施例化合物 1-N-1 (10.0 mg) の DMF (0.6 mL) 溶液に PS-DCC レジン (N-Cyclohexylcarbodiimide-N'-propyl oxymethyl polystyrene; 35.0 mg; Nova)、HOAt (6.2 mg)、トリエチルアミン (15.4 μ L)、2-メチル安息香酸 (sco3 と略すことがある; 4.6 mg; TCI) を加え窒素雰囲気下 14 時間室温で振盪した。反応液をろ過し、残渣を DMF (0.25 mL $\times$ 2) で洗浄した。ろ液と洗液を混合し、MP-Carbonate レジン (Macroporous triethylammonium methyl polystyrene carbonate; 50 mg; Argonaut) を加え 1 時間振盪した後に、MP-Carbonate レジン (50 mg) を加え 1 時間振盪し、更に MP-Carbonate レジン (50 mg) を加え 14 時間振盪した。これをろ過し、SCX (300 mg) を加え 2 時間振盪した。反応混合物をろ過し残渣をジクロロメタン (3 mL)、メタノール (4 mL) で洗浄した。次いで、4 規定アンモニアメタノール溶液 (4 mL; Ald) で洗浄し、この洗液を濃縮した。真空ポンプを用いて乾燥させ、標記化合物 (9.5 mg) を得た。

40

(LCMS: 447.1 (MH⁺); 保持時間: 1.30 分; LCMS 条件: A)

【0258】

実施例 2-N-4 N-(2-(4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidine-1-carbonyl) phenyl)methanesulfonamide

実施例化合物 1-N-1 (10.0 mg) の DMF (0.6 mL) 溶液に PS-DCC

50

レジン (N-Cyclohexylcarbodiimide-N'-propyl oxymethyl polystyrene; 35.0 mg; Nova)、HOAt (6.2 mg)、トリエチルアミン (15.4 μ L)、2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (sco4と略すことがある; 9.0 mg; Matrix)を加え窒素雰囲気下14時間室温で振盪した。これをろ過し、SCX (300 mg)を加え2時間振盪した。反応混合物をろ過し残渣をジクロロメタン (3 mL)、メタノール (4 mL)で洗浄した。次いで、4規定アンモニアメタノール溶液 (4 mL; Ald)で洗浄し、この洗液を濃縮した。真空ポンプを用いて乾燥させ、標記化合物 (3.5 mg)を得た。

(LCMS: 526.2 (MH^+); 保持時間: 1.24分; LCMS条件: A)

【0259】

10

実施例2-N-5 3-(8-(1-(3-hydroxypropanoyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)

benzonitrile

実施例化合物1-N-1 (10.0 mg)のDMF (0.6 mL)溶液にPS-DCCレジン (35.0 mg)、HOAt (6.2 mg)、トリエチルアミン (15.4 μ L)、3-ヒドロキシプロピオン酸 (sco5と略すことがある; 4.0 mg; TCI)を加え窒素雰囲気下14時間室温で振盪した。反応液をろ過し、残渣をDMF (0.25 mL $\times$ 2)で洗浄した。ろ液と洗液を混合し、MP-Carbonateレジン (50 mg)を加え1時間振盪した後に、MP-Carbonateレジン (50 mg)を加え1時間振盪した。更にMP-Carbonateレジン (50 mg)とPS-Isocyanateレジン (Polystyrene methyl isocyanate; 50 mg; Ald)を加え14時間振盪した。これをろ過し、SCX (300 mg)を加え2時間振盪した。反応混合物をろ過し残渣をジクロロメタン (3 mL)、メタノール (4 mL)で洗浄した。次いで、4規定アンモニアメタノール溶液 (4 mL)で洗浄し、この洗液を濃縮した。真空ポンプを用いて乾燥させ、標記化合物 (5.3 mg)を得た。

20

(LCMS: 401.2 (MH^+); 保持時間: 1.02分; LCMS条件: A)

【0260】

実施例2-N-6~113、201~293、301~320、401~402、501~511、601~620、701~713、801~804及び901~990、2-o-1~257、2-s-1~6

30

実施例2-N-1~5の方法に準じて、実施例2-N-6~113、201~293、301~320、401~402、501~511、601~620、701~713、801~804及び901~990、2-o-1~257並びに2-s-1~6の化合物を合成した (表2-N、2-o及び2-s)。

表2-N、2-o及び2-s中、ST欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びAr欄は、ST欄中に記載の一般式における「J」及び「Ar」をそれぞれ示し、「ST」、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「co1」、「Ar1」及び「sco1」等の略号は、それぞれ後述の表co、表Ar及び表sco中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。

40

表2-N、2-o及び2-s中、例えば実施例2-o-33、2-o-34、2-o-52、2-o-76、2-o-88、2-o-89、2-o-99、2-o-100、2-o-120、2-o-128~132、2-o-158、2-o-160、2-o-170~172、2-o-181、2-o-189、2-o-191~193、2-o-210、2-o-211、2-o-221、2-o-222など、最終的に分取HPLCによる精製を行った化合物も存在する。

また、EXP. 4-N-3、4-N-4、4-N-5及び4-N-7は後述の実施例化合物4-N-3、4-N-4、4-N-5及び4-N-7をそれぞれ示す。

【0261】

実施例4-NP-419、420、435~458、469~471、497~507、

50

511、517

実施例2-N-1～5の方法に準じて、実施例4-NP-419、420、435～458、469～471、497～507、511並びに517の化合物を合成した（表2-N2）。表2-N2中、ST欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びAr欄は、ST欄中に記載の一般式における「J」及び「Ar」をそれぞれ示し、「ST」、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「co1」、「Ar1」及び「sco1」等の略号は、それぞれ後述の表co、表Ar及び表sco中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。表中の化合物には最終的に分取HPLCによる精製を行った化合物も存在する。

【0262】

【表10】

[表2-N]

EXP.	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref.
						meth od	RTime	MH+	
2-N-1	EXP. 1-N-1	sco1	Qn1	co1	Ar1	A	1.09	371.4	
2-N-2	EXP. 1-N-1	sco2	Qn1	co2	Ar1	A	1.15	397.4	
2-N-3	EXP. 1-N-1	sco3	Qn1	co3	Ar1	A	1.30	447.1	
2-N-4	EXP. 1-N-1	sco4	Qn1	co4	Ar1	A	1.24	526.2	
2-N-5	EXP. 1-N-1	sco5	Qn1	co5	Ar1	A	1.02	401.2	
2-N-6	EXP. 1-N-1	sco6	Qn1	co6	Ar1	A	1.17	459.1	EXP. 2-N-2
2-N-7	EXP. 1-N-1	sco7	Qn1	co7	Ar1	A	1.11	385.4	EXP. 2-N-2
2-N-8	EXP. 1-N-1	sco8	Qn1	co8	Ar1	A	1.33	447.1	EXP. 2-N-3
2-N-9	EXP. 1-N-1	sco9	Qn1	co9	Ar1	A	1.33	447.1	EXP. 2-N-3
2-N-10	EXP. 1-N-1	sco10	Qn1	co10	Ar1	A	1.27	451.1	EXP. 2-N-3
2-N-11	EXP. 1-N-1	sco11	Qn1	co11	Ar1	A	1.29	451.1	EXP. 2-N-3
2-N-12	EXP. 1-N-1	sco12	Qn1	co12	Ar1	A	1.28	451.1	EXP. 2-N-3
2-N-13	EXP. 1-N-1	sco13	Qn1	co13	Ar1	A	1.31	467.1	EXP. 2-N-3
2-N-14	EXP. 1-N-1	sco14	Qn1	co14	Ar1	A	1.36	467.1	EXP. 2-N-3
2-N-15	EXP. 1-N-1	sco15	Qn1	co15	Ar1	A	1.36	467.1	EXP. 2-N-3
2-N-16	EXP. 1-N-1	sco16	Qn1	co16	Ar1	A	1.23	458.1	EXP. 2-N-3
2-N-17	EXP. 1-N-1	sco17	Qn1	co17	Ar1	A	1.23	458.1	EXP. 2-N-3
2-N-18	EXP. 1-N-1	sco18	Qn1	co18	Ar1	A	1.23	458.1	EXP. 2-N-3
2-N-19	EXP. 1-N-1	sco19	Qn1	co19	Ar1	A	1.24	491.1	EXP. 2-N-3

10

20

30

40

【表 1 1】

2-N-20	EXP. 1-N-1	sco20	Qn1	co20	Ar1	A	1. 28	491. 1	EXP. 2-N-3
2-N-21	EXP. 1-N-1	sco21	Qn1	co21	Ar1	A	1. 28	491. 1	EXP. 2-N-3
2-N-22	EXP. 1-N-1	sco22	Qn1	co22	Ar1	A	1. 25	463. 1	EXP. 2-N-3
2-N-23	EXP. 1-N-1	sco23	Qn1	co23	Ar1	A	1. 28	463. 1	EXP. 2-N-3
2-N-24	EXP. 1-N-1	sco24	Qn1	co24	Ar1	A	1. 26	463. 1	EXP. 2-N-3
2-N-25	EXP. 1-N-1	sco25	Qn1	co25	Ar1	A	1. 33	476. 1	EXP. 2-N-3
2-N-26	EXP. 1-N-1	sco26	Qn1	co26	Ar1	A	1. 32	476. 1	EXP. 2-N-3
2-N-27	EXP. 1-N-1	sco27	Qn1	co27	Ar1	A	1. 32	476. 1	EXP. 2-N-3
2-N-28	EXP. 1-N-1	sco28	Qn1	co28	Ar1	A	1. 06	434. 4	EXP. 2-N-2
2-N-29	EXP. 1-N-1	sco29	Qn1	co29	Ar1	A	1. 19	526. 2	EXP. 2-N-4
2-N-30	EXP. 1-N-1	sco30	Qn1	co30	Ar1	A	1. 17	526. 2	EXP. 2-N-4
2-N-31	EXP. 1-N-1	sco31	Qn1	co31	Ar1	A	1. 27	433. 5	EXP. 2-N-2
2-N-32	EXP. 1-N-1	sco32	Qn1	co32	Ar1	A	1. 12	463. 2	EXP. 2-N-3
2-N-33	EXP. 1-N-1	sco33	Qn1	co33	Ar1	A	1. 31	476. 1	EXP. 2-N-2
2-N-34	EXP. 1-N-1	sco34	Qn1	co34	Ar1	A	1. 32	463. 4	EXP. 2-N-2
2-N-35	EXP. 1-N-1	sco35	Qn1	co35	Ar1	A	1. 40	479. 2	EXP. 2-N-2
2-N-36	EXP. 1-N-1	sco36	Qn1	co36	Ar1	A	1. 43	477. 3	EXP. 2-N-2
2-N-37	EXP. 1-N-1	sco37	Qn1	co37	Ar1	A	1. 09	434. 2	EXP. 2-N-2
2-N-38	EXP. 1-N-1	sco38	Qn1	co38	Ar1	A	1. 05	434. 2	EXP. 2-N-2
2-N-39	EXP. 1-N-1	sco39	Qn1	co39	Ar1	A	1. 04	435. 2	EXP. 2-N-2
2-N-40	EXP. 1-N-1	sco40	Qn1	co40	Ar1	A	1. 05	435. 2	EXP. 2-N-2
2-N-41	EXP. 1-N-1	sco41	Qn1	co41	Ar1	A	1. 08	435. 2	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 1 2】

2-N-42	EXP. 1-N-1	sco42	Qn1	co42	Ar1	B	2. 29	473. 3	EXP. 2-N-2
2-N-43	EXP. 1-N-1	sco43	Qn1	co43	Ar1	A	0. 98	437. 1	EXP. 2-N-2
2-N-44	EXP. 1-N-1	sco44	Qn1	co44	Ar1	A	0. 93	437. 1	EXP. 2-N-2
2-N-45	EXP. 1-N-1	sco45	Qn1	co45	Ar1	A	1. 12	440. 2	EXP. 2-N-3
2-N-46	EXP. 1-N-1	sco46	Qn1	co46	Ar1	A	1. 25	439. 2	EXP. 2-N-3
2-N-47	EXP. 1-N-1	sco47	Qn1	co47	Ar1	A	1. 28	439. 2	EXP. 2-N-3
2-N-48	EXP. 1-N-1	sco48	Qn1	co48	Ar1	A	1. 19	423. 2	EXP. 2-N-3
2-N-49	EXP. 1-N-1	sco49	Qn1	co49	Ar1	A	1. 21	423. 2	EXP. 2-N-3
2-N-50	EXP. 1-N-1	sco50	Qn1	co50	Ar1	A	1. 13	459. 1	EXP. 2-N-2
2-N-51	EXP. 1-N-1	sco51	Qn1	co51	Ar1	A	1. 19	468. 2	EXP. 2-N-2
2-N-52	EXP. 1-N-1	sco52	Qn1	co52	Ar1	A	1. 05	448. 2	EXP. 2-N-2
2-N-53	EXP. 1-N-1	sco53	Qn1	co53	Ar1	A	1. 17	452. 2	EXP. 2-N-2
2-N-54	EXP. 1-N-1	sco54	Qn1	co54	Ar1	A	0. 95	449. 1	EXP. 2-N-2
2-N-55	EXP. 1-N-1	sco55	Qn1	co55	Ar1	A	1. 15	468. 1	EXP. 2-N-2
2-N-56	EXP. 1-N-1	sco56	Qn1	co56	Ar1	A	1. 17	464. 1	EXP. 2-N-2
2-N-57	EXP. 1-N-1	sco57	Qn1	co57	Ar1	A	1. 07	448. 1	EXP. 2-N-2
2-N-58	EXP. 1-N-1	sco58	Qn1	co58	Ar1	A	0. 92	449. 1	EXP. 2-N-2
2-N-59	EXP. 1-N-1	sco59	Qn1	co59	Ar1	A	1. 09	452. 1	EXP. 2-N-2
2-N-60	EXP. 1-N-1	sco60	Qn1	co60	Ar1	A	1. 15	468. 1	EXP. 2-N-2
2-N-61	EXP. 1-N-1	sco61	Qn1	co61	Ar1	A	1. 24	502. 1	EXP. 2-N-2
2-N-62	EXP. 1-N-1	sco62	Qn1	co62	Ar1	A	1. 21	501. 9	EXP. 2-N-2
2-N-63	EXP. 1-N-1	sco63	Qn1	co63	Ar1	B	2. 24	449. 3	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 1 3】

2-N-64	EXP. 1-N-1	sco64	Qn1	co64	Ar1	A	0. 10	450. 1	EXP. 2-N-2
2-N-65	EXP. 1-N-1	sco65	Qn1	co65	Ar1	A	1. 13	448. 1	EXP. 2-N-2
2-N-66	EXP. 1-N-1	sco66	Qn1	co66	Ar1	A	1. 20	452. 1	EXP. 2-N-2
2-N-67	EXP. 1-N-1	sco67	Qn1	co67	Ar1	A	1. 10	448. 1	EXP. 2-N-2
2-N-68	EXP. 1-N-1	sco68	Qn1	co68	Ar1	A	1. 15	452. 1	EXP. 2-N-2
2-N-69	EXP. 1-N-1	sco69	Qn1	co69	Ar1	A	1. 18	468. 1	EXP. 2-N-2
2-N-70	EXP. 1-N-1	sco70	Qn1	co70	Ar1	A	0. 98	450. 1	EXP. 2-N-2
2-N-71	EXP. 1-N-1	sco71	Qn1	co71	Ar1	A	0. 92	449. 1	EXP. 2-N-2
2-N-72	EXP. 1-N-1	sco72	Qn1	co72	Ar1	A	1. 16	446. 2	EXP. 2-N-2
2-N-73	EXP. 1-N-1	sco73	Qn1	co73	Ar1	A	1. 00	462. 2	EXP. 2-N-3
2-N-74	EXP. 1-N-1	sco74	Qn1	co74	Ar1	A	1. 19	468. 1	EXP. 2-N-2
2-N-75	EXP. 1-N-1	sco75	Qn1	co75	Ar1	A	0. 90	449. 1	EXP. 2-N-2
2-N-76	EXP. 1-N-1	sco76	Qn1	co76	Ar1	A	1. 31	502. 1	EXP. 2-N-2
2-N-77	EXP. 1-N-1	sco77	Qn1	co77	Ar1	A	1. 18	464. 1	EXP. 2-N-2
2-N-78	EXP. 1-N-1	sco78	Qn1	co78	Ar1	A	0. 99	450. 1	EXP. 2-N-2
2-N-79	EXP. 1-N-1	sco79	Qn1	co79	Ar1	A	1. 16	492. 1	EXP. 2-N-2
2-N-80	EXP. 1-N-1	sco80	Qn1	co80	Ar1	A	1. 34	502. 1	EXP. 2-N-3
2-N-81	EXP. 1-N-1	sco81	Qn1	co81	Ar1	A	1. 39	502. 1	EXP. 2-N-3
2-N-82	EXP. 1-N-1	sco82	Qn1	co82	Ar1	A	1. 34	502. 1	EXP. 2-N-3
2-N-83	EXP. 1-N-1	sco83	Qn1	co83	Ar1	A	1. 27	502. 0	EXP. 2-N-2
2-N-84	EXP. 1-N-1	sco84	Qn1	co84	Ar1	A	1. 38	502. 0	EXP. 2-N-2
2-N-85	EXP. 1-N-1	sco85	Qn1	co85	Ar1	A	1. 32	502. 1	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 1 4】

2-N-86	EXP. 1-N-1	sco86	Qn1	co86	Ar1	A	1. 34	502. 1	EXP. 2-N-2
2-N-87	EXP. 1-N-1	sco87	Qn1	co87	Ar1	A	1. 39	510. 2	EXP. 2-N-2
2-N-88	EXP. 1-N-1	sco88	Qn1	co88	Ar1	A	1. 05	462. 2	EXP. 2-N-3
2-N-89	EXP. 1-N-1	sco89	Qn1	co89	Ar1	A	1. 09	462. 2	EXP. 2-N-3
2-N-90	EXP. 1-N-1	sco90	Qn1	co90	Ar1	A	1. 24	462. 2	EXP. 2-N-3
2-N-91	EXP. 1-N-1	sco91	Qn1	co91	Ar1	A	1. 19	411. 3	EXP. 2-N-2
2-N-92	EXP. 1-N-1	sco92	Qn1	co92	Ar1	A	0. 96	448. 3	EXP. 2-N-2
2-N-93	EXP. 1-N-1	sco93	Qn1	co93	Ar1	A	1. 25	263. 6	EXP. 2-N-2
2-N-94	EXP. 1-N-1	sco94	Qn1	co94	Ar1	A	1. 20	466. 2	EXP. 2-N-2
2-N-95	EXP. 1-N-1	sco95	Qn1	co95	Ar1	A	1. 16	466. 2	EXP. 2-N-2
2-N-96	EXP. 1-N-1	sco96	Qn1	co96	Ar1	A	1. 07	401. 2	EXP. 2-N-3
2-N-97	EXP. 1-N-1	sco97	Qn1	co97	Ar1	A	0. 98	387. 0	EXP. 2-N-2
2-N-98	EXP. 1-N-1	sco98	Qn1	co98	Ar1	A	1. 14	429. 2	EXP. 2-N-3
2-N-99	EXP. 1-N-1	sco99	Qn1	co99	Ar1	A	1. 12	429. 2	EXP. 2-N-3
2-N-100	EXP. 1-N-1	sco100	Qn1	co100	Ar1	A	1. 09	448. 2	EXP. 2-N-2
2-N-101	EXP. 1-N-1	sco170	Qn1	co170	Ar1	A	1. 29	470. 2	EXP. 2-N-3
2-N-102	EXP. 1-N-1	sco229	Qn1	co229	Ar1	A	0. 88	440. 5	EXP. 2-N-2
2-N-103	EXP. 1-N-1	sco231	Qn1	co231	Ar1	A	0. 87	412. 2	EXP. 2-N-2
2-N-104	EXP. 1-N-1	sco235	Qn1	co235	Ar1	A	0. 82	442. 5	EXP. 2-N-2
2-N-105	EXP. 1-N-1	sco210	Qn1	co210	Ar1	A	0. 87	442. 3	EXP. 2-N-2
2-N-106	EXP. 1-N-1	sco218	Qn1	co218	Ar1	A	0. 82	386. 4	EXP. 2-N-2
2-N-107	EXP. 1-N-1	sco177	Qn1	co177	Ar1	A	0. 90	400. 1	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 1 5】

2-N-108	EXP. 2-N-107	sco1	Qn1 -2	co1	Ar1	A	1. 02	442. 1	EXP. 2-N-1
2-N-109	EXP. 1-N-1	sco211	Qn1	co211	Ar1	A	0. 83	442. 1	EXP. 2-N-2
2-N-110	EXP. 1-N-1	sco178	Qn1	co177	Ar1	A	0. 85	442. 1	EXP. 2-N-2
2-N-111	EXP. 1-N-1	sco212	Qn1	co212	Ar1	A	0. 99	470. 1	EXP. 2-N-2
2-N-112	EXP. 1-N-1	sco179	Qn1	co178	Ar1	A	0. 93	440. 1	EXP. 2-N-2
2-N-113	EXP. 1-N-1	sco252	Qn1	co252	Ar1	A	0. 91	426. 1	EXP. 2-N-2
2-N-201	EXP. 1-N-51	sco1	Qn1	co1	Ar4	A	1. 12	389. 1	EXP. 2-N-1
2-N-204	EXP. 1-N-51	sco100	Qn1	co100	Ar4	A	1. 17	466. 1	EXP. 2-N-2
2-N-205	EXP. 1-N-51	sco6	Qn1	co6	Ar4	A	1. 30	477. 1	EXP. 2-N-2
2-N-206	EXP. 1-N-51	sco44	Qn1	co44	Ar4	A	1. 06	455. 1	EXP. 2-N-2
2-N-207	EXP. 1-N-51	sco101	Qn1	co101	Ar4	A	1. 63	527. 2	EXP. 2-N-3
2-N-208	EXP. 1-N-51	sco102	Qn1	co102	Ar4	A	1. 62	527. 2	EXP. 2-N-3
2-N-209	EXP. 1-N-51	sco103	Qn1	co103	Ar4	A	1. 54	527. 2	EXP. 2-N-3
2-N-210	EXP. 1-N-51	sco104	Qn1	co104	Ar4	A	1. 49	479. 2	EXP. 2-N-3
2-N-211	EXP. 1-N-51	sco105	Qn1	co105	Ar4	A	1. 47	479. 3	EXP. 2-N-3
2-N-212	EXP. 1-N-51	sco106	Qn1	co106	Ar4	A	1. 43	479. 4	EXP. 2-N-3
2-N-213	EXP. 1-N-51	sco107	Qn1	co107	Ar4	A	1. 62	493. 2	EXP. 2-N-3
2-N-214	EXP. 1-N-51	sco108	Qn1	co108	Ar4	A	1. 94	563. 3	EXP. 2-N-3
2-N-215	EXP. 1-N-51	sco109	Qn1	co109	Ar4	A	1. 48	547. 1	EXP. 2-N-3
2-N-216	EXP. 1-N-51	sco110	Qn1	co110	Ar4	A	1. 51	499. 2	EXP. 2-N-3
2-N-217	EXP. 1-N-51	sco111	Qn1	co111	Ar4	A	1. 42	499. 2	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 16】

2-N-218	EXP. 1-N-51	sco112	Qn1	co112	Ar4	A	1. 46	501. 2	EXP. 2-N-3
2-N-219	EXP. 1-N-51	sco113	Qn1	co113	Ar4	A	1. 43	483. 2	EXP. 2-N-3
2-N-220	EXP. 1-N-51	sco114	Qn1	co114	Ar4	A	1. 57	533. 2	EXP. 2-N-3
2-N-221	EXP. 1-N-51	sco115	Qn1	co115	Ar4	A	1. 51	533. 2	EXP. 2-N-3
2-N-222	EXP. 1-N-51	sco116	Qn1	co116	Ar4	A	1. 53	533. 3	EXP. 2-N-3
2-N-223	EXP. 1-N-51	sco117	Qn1	co117	Ar4	A	1. 66	587. 2	EXP. 2-N-3
2-N-224	EXP. 1-N-51	sco118	Qn1	co118	Ar4	A	1. 39	487. 2	EXP. 2-N-3
2-N-225	EXP. 1-N-51	sco119	Qn1	co119	Ar4	A	1. 41	505. 2	EXP. 2-N-5
2-N-226	EXP. 1-N-51	sco120	Qn1	co120	Ar4	A	1. 39	487. 2	EXP. 2-N-5
2-N-227	EXP. 1-N-51	sco121	Qn1	co121	Ar4	A	1. 51	537. 2	EXP. 2-N-3
2-N-228	EXP. 1-N-51	sco122	Qn1	co122	Ar4	A	1. 46	503. 1	EXP. 2-N-3
2-N-229	EXP. 1-N-51	sco123	Qn1	co123	Ar4	A	1. 48	547. 1	EXP. 2-N-3
2-N-230	EXP. 1-N-51	sco124	Qn1	co124	Ar4	A	1. 53	537. 2	EXP. 2-N-5
2-N-231	EXP. 1-N-51	sco125	Qn1	co125	Ar4	A	1. 45	505. 2	EXP. 2-N-5
2-N-232	EXP. 1-N-51	sco126	Qn1	co126	Ar4	A	1. 59	553. 2	EXP. 2-N-5
2-N-233	EXP. 1-N-51	sco127	Qn1	co127	Ar4	A	1. 49	547. 1	EXP. 2-N-5
2-N-234	EXP. 1-N-51	sco128	Qn1	co128	Ar4	A	1. 46	501. 2	EXP. 2-N-3
2-N-235	EXP. 1-N-51	sco129	Qn1	co129	Ar4	A	1. 49	501. 2	EXP. 2-N-3
2-N-236	EXP. 1-N-51	sco130	Qn1	co130	Ar4	A	1. 42	527. 2	EXP. 2-N-3
2-N-237	EXP. 1-N-51	sco131	Qn1	co131	Ar4	A	1. 27	541. 2	EXP. 2-N-3
2-N-238	EXP. 1-N-51	sco132	Qn1	co132	Ar4	A	1. 34	511. 2	EXP. 2-N-3
2-N-239	EXP. 1-N-51	sco133	Qn1	co133	Ar4	A	1. 33	511. 2	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 17】

2-N-240	EXP. 1-N-51	sco134	Qn1	co134	Ar4	A	1. 38	511. 2	EXP. 2-N-3
2-N-241	EXP. 1-N-51	sco135	Qn1	co135	Ar4	A	1. 27	511. 2	EXP. 2-N-3
2-N-242	EXP. 1-N-51	sco136	Qn1	co136	Ar4	A	1. 32	541. 2	EXP. 2-N-3
2-N-243	EXP. 1-N-51	sco137	Qn1	co137	Ar4	A	1. 30	541. 2	EXP. 2-N-3
2-N-244	EXP. 1-N-51	sco138	Qn1	co138	Ar4	A	1. 51	525. 2	EXP. 2-N-3
2-N-245	EXP. 1-N-51	sco139	Qn1	co139	Ar4	A	1. 36	499. 2	EXP. 2-N-5
2-N-246	EXP. 1-N-51	sco140	Qn1	co140	Ar4	A	1. 46	509. 2	EXP. 2-N-3
2-N-247	EXP. 1-N-51	sco141	Qn1	co141	Ar4	A	1. 47	495. 2	EXP. 2-N-3
2-N-248	EXP. 1-N-51	sco142	Qn1	co142	Ar4	A	1. 38	495. 2	EXP. 2-N-3
2-N-249	EXP. 1-N-51	sco143	Qn1	co143	Ar4	A	1. 37	495. 2	EXP. 2-N-3
2-N-250	EXP. 1-N-51	sco144	Qn1	co144	Ar4	A	1. 35	545. 2	EXP. 2-N-5
2-N-251	EXP. 1-N-51	sco145	Qn1	co145	Ar4	A	1. 40	517. 2	EXP. 2-N-5
2-N-252	EXP. 1-N-51	sco146	Qn1	co146	Ar4	A	1. 34	526. 2	EXP. 2-N-3
2-N-253	EXP. 1-N-51	sco147	Qn1	co147	Ar4	A	1. 39	526. 2	EXP. 2-N-3
2-N-254	EXP. 1-N-51	sco148	Qn1	co148	Ar4	A	1. 64	552. 2	EXP. 2-N-3
2-N-255	EXP. 1-N-51	sco149	Qn1	co149	Ar4	A	1. 35	526. 2	EXP. 2-N-3
2-N-256	EXP. 1-N-51	sco150	Qn1	co150	Ar4	A	1. 33	539. 2	EXP. 2-N-3
2-N-257	EXP. 1-N-51	sco151	Qn1	co151	Ar4	A	1. 76	579. 3	EXP. 2-N-3
2-N-258	EXP. 1-N-51	sco152	Qn1	co152	Ar4	A	1. 32	501. 2	EXP. 2-N-3
2-N-259	EXP. 1-N-51	sco153	Qn1	co153	Ar4	A	1. 27	503. 2	EXP. 2-N-3
2-N-260	EXP. 1-N-51	sco154	Qn1	co154	Ar4	A	1. 25	485. 2	EXP. 2-N-3
2-N-261	EXP. 1-N-51	sco155	Qn1	co155	Ar4	A	1. 24	485. 2	EXP. 2-N-5

10

20

30

【表 18】

2-N-262	EXP. 1-N-51	sco156	Qn1	co156	Ar4	A	1. 49	617. 2	EXP. 2-N-3
2-N-263	EXP. 1-N-51	sco157	Qn1	co157	Ar4	A	1. 19	522. 2	EXP. 2-N-3
2-N-264	EXP. 1-N-51	sco158	Qn1	co158	Ar4	A	1. 19	527. 2	EXP. 2-N-3
2-N-265	EXP. 1-N-51	sco159	Qn1	co159	Ar4	A	1. 14	512. 2	EXP. 2-N-5
2-N-266	EXP. 1-N-51	sco160	Qn1	co160	Ar4	A	1. 19	522. 2	EXP. 2-N-3
2-N-267	EXP. 1-N-51	sco161	Qn1	co161	Ar4	A	1. 33	528. 2	EXP. 2-N-3
2-N-268	EXP. 1-N-51	sco162	Qn1	co162	Ar4	A	1. 51	534. 3	EXP. 2-N-3
2-N-269	EXP. 1-N-51	sco163	Qn1	co163	Ar4	A	1. 47	516. 2	EXP. 2-N-3
2-N-270	EXP. 1-N-51	sco164	Qn1	co164	Ar4	A	1. 4	539. 2	EXP. 2-N-3
2-N-271	EXP. 1-N-51	sco165	Qn1	co165	Ar4	A	1. 48	531. 2	EXP. 2-N-3
2-N-272	EXP. 1-N-51	sco166	Qn1	co166	Ar4	A	1. 64	579. 1	EXP. 2-N-3
2-N-273	EXP. 1-N-51	sco167	Qn1	co167	Ar4	A	1. 54	549. 1	EXP. 2-N-3
2-N-274	EXP. 1-N-51	sco168	Qn1	co168	Ar4	A	1. 58	541. 2	EXP. 2-N-5
2-N-275	EXP. 1-N-51	sco169	Qn1	co169	Ar4	A	1. 21	503. 2	EXP. 2-N-3
2-N-276	EXP. 1-N-51	sco171	Qn1	co171	Ar4	A	1. 64	527. 4	EXP. 2-N-2
2-N-277	EXP. 1-N-51	sco172	Qn1	co172	Ar4	A	1. 31	500. 3	EXP. 2-N-2
2-N-278	EXP. 1-N-51	sco173	Qn1	co173	Ar4	A	1. 27	477. 4	EXP. 2-N-2
2-N-279	EXP. 1-N-51	sco174	Qn1	co174	Ar4	A	1. 43	475. 4	EXP. 2-N-2
2-N-280	EXP. 1-N-51	sco175	Qn1	co175	Ar4	A	1. 40	533. 4	EXP. 2-N-2
2-N-281	EXP. 1-N-49	sco1	Qn1	co1	Ar2	A	1. 24	380. 0	EXP. 2-N-1
2-N-282	EXP. 1-N-49	sco2	Qn1	co2	Ar2	A	1. 35	405. 8	EXP. 2-N-2
2-N-283	EXP. 1-N-49	sco100	Qn1	co100	Ar2	A	1. 26	457. 0	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 19】

2-N-284	EXP. 1-N-34	sco1	Qn1	co1	Ar3	A	0.74	347.1	EXP. 2-N-1
2-N-285	EXP. 1-N-34	sco38	Qn1	co38	Ar3	A	0.85	410.2	EXP. 2-N-2
2-N-286	EXP. 1-N-34	sco53	Qn1	co53	Ar3	A	0.96	428.1	EXP. 2-N-2
2-N-287	EXP. 1-N-34	sco43	Qn1	co43	Ar3	A	0.82	413.1	EXP. 2-N-2
2-N-288	EXP. 1-N-34	sco92	Qn1	co92	Ar3	A	0.74	424.1	EXP. 2-N-2
2-N-289	EXP. 1-N-34	sco235	Qn1	co235	Ar3	A	0.68	418.2	EXP. 2-N-2
2-N-290	EXP. 1-N-34	sco28	Qn1	co28	Ar3	A	0.80	410.1	EXP. 2-N-2
2-N-291	EXP. 1-N-34	sco2	Qn1	co2	Ar3	A	0.93	373.0	EXP. 2-N-2
2-N-292	EXP. 1-N-51	sco231	Qn1	co231	Ar4	A	0.90	373.0	EXP. 2-N-2
2-N-293	EXP. 1-N-51	sco100	Qn1	sc100	Ar4	A	1.30	477.1	EXP. 2-N-2
2-N-301	EXP. 1-N-4	sco1	Qn2	co1	Ar1	A	0.98	343.4	EXP. 2-N-1
2-N-302	EXP. 1-N-4	sco2	Qn2	co2	Ar1	A	1.11	369.2	EXP. 2-N-2
2-N-303	EXP. 1-N-4	sco28	Qn2	co28	Ar1	A	1.04	406.2	EXP. 2-N-2
2-N-304	EXP. 1-N-4	sco100	Qn2	co100	Ar1	A	1.10	420.2	EXP. 2-N-3
2-N-305	EXP. 1-N-4	sco74	Qn2	co74	Ar1	A	1.24	440.1	EXP. 2-N-3
2-N-306	EXP. 1-N-4	sco76	Qn2	co76	Ar1	A	1.35	474.1	EXP. 2-N-3
2-N-307	EXP. 1-N-4	sco52	Qn2	co52	Ar1	A	1.04	420.2	EXP. 2-N-3
2-N-308	EXP. 1-N-4	sco53	Qn2	co53	Ar1	A	1.14	424.2	EXP. 2-N-3
2-N-309	EXP. 1-N-4	sco69	Qn2	co69	Ar1	A	1.22	440.1	EXP. 2-N-3
2-N-310	EXP. 1-N-4	sco68	Qn2	co68	Ar1	A	1.17	424.2	EXP. 2-N-3
2-N-311	EXP. 1-N-4	sco72	Qn2	co72	Ar1	A	1.24	420.2	EXP. 2-N-3
2-N-312	EXP. 1-N-4	sco66	Qn2	co66	Ar1	A	1.25	424.2	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 20】

2-N-313	EXP. 1-N-4	sco17	Qn2	co17	Ar1	A	1. 24	430. 2	EXP. 2-N-3
2-N-314	EXP. 1-N-4	sco18	Qn2	co18	Ar1	A	1. 25	430. 2	EXP. 2-N-3
2-N-315	EXP. 1-N-4	sco97	Qn2	co97	Ar1	A	0. 94	359. 1	EXP. 2-N-3
2-N-316	EXP. 1-N-4	sco6	Qn2	co6	Ar1	A	1. 19	431. 2	EXP. 2-N-3
2-N-317	EXP. 1-N-4	sco16	Qn2	co16	Ar1	A	1. 22	430. 2	EXP. 2-N-3
2-N-318	EXP. 1-N-50	sco2	Qn2	co2	Ar2	A	1. 00	378. 2	EXP. 2-N-2
2-N-319	EXP. 1-N-50	sco1	Qn2	co1	Ar2	A	1. 16	352. 0	EXP. 2-N-1
2-N-320	EXP. 1-N-39	sco1	Qn2	co1	Ar3	A	0. 71	319. 0	EXP. 2-N-1
2-N-401	EXP. 1-N-44	sco100	Qn2	co100	Ar4	A	1. 14	438. 1	EXP. 2-N-2
2-N-402	EXP. 1-N-44	sco6	Qn2	co6	Ar4	A	1. 24	449. 1	EXP. 2-N-2
2-N-501	EXP. 1-N-27	sco1	Qn3	co1	Ar1	A	1. 01	357. 4	EXP. 2-N-1
2-N-502	EXP. 1-N-28	sco1	Qn4	co1	Ar1	A	1. 00	357. 4	EXP. 2-N-1
2-N-503	EXP. 1-N-2	sco1	Qn5	co1	Ar1	A	1. 04	371. 4	EXP. 2-N-1
2-N-504	EXP. 1-N-12	sco1	Qn6	co1	Ar1	A	1. 07	385. 4	EXP. 2-N-1
2-N-505	EXP. 1-N-12	sco2	Qn6	co2	Ar1	A	1. 20	411. 3	EXP. 2-N-2
2-N-506	EXP. 1-N-12	sco28	Qn6	co28	Ar1	A	1. 10	448. 3	EXP. 2-N-2
2-N-507	EXP. 1-N-12	sco229	Qn6	co229	Ar1	A	1. 42	554. 4	EXP. 2-N-2
2-N-508	EXP. 1-N-5	sco1	Qn7	co1	Ar1	A	0. 99	345. 4	EXP. 2-N-1
2-N-509	EXP. 1-N-6	sco1	Qn8	co1	Ar1	A	1. 07	357. 1	EXP. 2-N-1
2-N-510	EXP. 1-N-6	sco218	Qn8	co218	Ar1	A	0. 83	372. 3	EXP. 2-N-2
2-N-511	EXP. 1-N-40	sco1	Qn6	co1	Ar3	A	0. 82	361. 1	EXP. 2-N-1
2-N-601	EXP. 2-N-102	sco1	Qn9	co1	Ar1	A	1. 05	482. 3	EXP. 2-N-1

10

20

30

【表 2 1】

2-N-602	EXP. 2-N-102	sco28	Qn9	co28	Ar1	A	1. 13	545. 3	EXP. 2-N-2
2-N-603	EXP. 2-N-102	sco2	Qn9	co2	Ar1	A	1. 16	508. 2	EXP. 2-N-2
2-N-604	EXP. 2-N-102	sco38	Qn9	co38	Ar1	A	1. 09	545. 2	EXP. 2-N-2
2-N-605	EXP. 2-N-102	sco52	Qn9	co52	Ar1	A	1. 08	559. 2	EXP. 2-N-2
2-N-606	EXP. 2-N-102	sco40	Qn9	co40	Ar1	A	1. 08	546. 2	EXP. 2-N-2
2-N-607	EXP. 2-N-102	sco43	Qn9	co43	Ar1	A	1. 04	548. 2	EXP. 2-N-2
2-N-608	EXP. 2-N-102	sco92	Qn9	co92	Ar1	A	0. 99	559. 3	EXP. 2-N-2
2-N-609	EXP. 2-N-102	sco235	Qn9	co235	Ar1	A	0. 93	553. 3	EXP. 2-N-2
2-N-610	EXP. 2-N-103	sco1	Qn10	co1	Ar1	A	1. 03	454. 2	EXP. 2-N-1
2-N-611	EXP. 2-N-103	sco28	Qn10	co28	Ar1	A	1. 08	517. 2	EXP. 2-N-2
2-N-612	EXP. 2-N-103	sco2	Qn10	co2	Ar1	A	1. 19	480. 2	EXP. 2-N-2
2-N-613	EXP. 2-N-103	sco38	Qn10	co38	Ar1	A	1. 07	517. 2	EXP. 2-N-2
2-N-614	EXP. 2-N-103	sco52	Qn10	co52	Ar1	A	1. 04	531. 2	EXP. 2-N-2
2-N-615	EXP. 2-N-103	sco40	Qn10	co40	Ar1	A	1. 09	518. 2	EXP. 2-N-2
2-N-616	EXP. 2-N-103	sco43	Qn10	co43	Ar1	A	1. 02	520. 2	EXP. 2-N-2
2-N-617	EXP. 2-N-103	sco92	Qn10	co92	Ar1	A	0. 98	531. 2	EXP. 2-N-2
2-N-618	EXP. 2-N-103	sco235	Qn10	co235	Ar1	A	0. 91	525. 2	EXP. 2-N-2
2-N-619	EXP. 1-N-49	sco231	Qn1	co231	Ar2	A	0. 97	421. 1	EXP. 2-N-2
2-N-620	EXP. 2-N-619	sco2	Qn10	co2	Ar2	A	1. 26	489. 0	EXP. 2-N-2
2-N-701	EXP. 2-N-104	sco1	Qn11	co1	Ar1	A	1. 07	484. 2	EXP. 2-N-1
2-N-702	EXP. 2-N-104	sco28	Qn11	co28	Ar1	A	1. 09	547. 2	EXP. 2-N-2
2-N-703	EXP. 2-N-104	sco40	Qn11	co40	Ar1	A	1. 07	548. 2	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 2 2】

2-N-704	EXP. 2-N-104	sco92	Qn11	co92	Ar1	A	0.99	561.2	EXP. 2-N-2
2-N-705	EXP. 2-N-111	sco1	Qn12	co1	Ar1	A	1.15	512.1	EXP. 2-N-1
2-N-706	EXP. 2-N-111	sco100	Qn12	co100	Ar1	B	2.94	589.3	EXP. 2-N-2
2-N-707	EXP. 2-N-111	sco2	Qn12	co2	Ar1	A	1.23	538.3	EXP. 2-N-2
2-N-708	EXP. 2-N-111	sco44	Qn12	co44	Ar1	A	1.09	578.1	EXP. 2-N-2
2-N-709	EXP. 2-N-111	sco216	Qn12	co216	Ar1	A	0.96	578.1	EXP. 2-N-2
2-N-710	EXP. 2-N-111	sco92	Qn12	co92	Ar1	A	1.10	589.1	EXP. 2-N-2
2-N-711	EXP. 2-N-111	sco172	Qn12	co172	Ar1	A	1.31	623.1	EXP. 2-N-2
2-N-712	EXP. 2-N-111	sco97	Qn12	co97	Ar1	A	1.08	528.3	EXP. 2-N-2
2-N-713	EXP. 2-N-111	sco176	Qn12	co176	Ar1	A	0.95	610.2	EXP. 2-N-2
2-N-801	EXP. 4-N-4	sco1	Qn15	co1	Ar1	A	0.85	440.1	EXP. 2-N-1
2-N-802	EXP. 4-N-3	sco1	Qn16	co1	Ar1	A	0.84	470.1	EXP. 2-N-1
2-N-803	EXP. 4-N-5	sco1	Qn17	co1	Ar1	A	0.83	470.1	EXP. 2-N-1
2-N-804	EXP. 4-N-7	sco1	Qn18	co1	Ar1	A	0.88	426.1	EXP. 2-N-1
2-N-901	EXP. 1-N-51	sco94	Qn1	co94	Ar4	A	1.33	484.4	EXP. 2-N-2
2-N-902	EXP. 1-N-51	sco95	Qn1	co95	Ar4	A	1.30	484.4	EXP. 2-N-2
2-N-903	EXP. 1-N-51	sco181	Qn1	co181	Ar4	A	1.42	494.4	EXP. 2-N-2
2-N-904	EXP. 1-N-51	sco182	Qn1	co182	Ar4	A	1.42	494.4	EXP. 2-N-2
2-N-905	EXP. 1-N-51	sco183	Qn1	co183	Ar4	A	1.96	577.3	EXP. 2-N-3
2-N-906	EXP. 1-N-51	sco184	Qn1	co184	Ar4	A	1.47	564.1	EXP. 2-N-3
2-N-907	EXP. 1-N-51	sco185	Qn1	co185	Ar4	A	1.35	501.1	EXP. 2-N-3
2-N-908	EXP. 1-N-51	sco186	Qn1	co186	Ar4	A	1.50	523.2	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 2 3】

2-N-909	EXP. 1-N-51	sco187	Qn1	co187	Ar4	A	1. 27	503. 2	EXP. 2-N-3
2-N-910	EXP. 1-N-51	sco188	Qn1	co188	Ar4	A	1. 22	497. 2	EXP. 2-N-3
2-N-911	EXP. 1-N-51	sco189	Qn1	co189	Ar4	A	1. 20	511. 2	EXP. 2-N-3
2-N-912	EXP. 1-N-51	sco190	Qn1	co190	Ar4	A	1. 29	497. 2	EXP. 2-N-3
2-N-913	EXP. 1-N-51	sco191	Qn1	co191	Ar4	A	1. 25	485. 2	EXP. 2-N-3
2-N-914	EXP. 1-N-51	sco192	Qn1	co192	Ar4	A	1. 22	485. 2	EXP. 2-N-3
2-N-915	EXP. 1-N-51	sco193	Qn1	co193	Ar4	A	1. 29	536. 2	EXP. 2-N-3
2-N-916	EXP. 1-N-51	sco194	Qn1	co194	Ar4	A	1. 48	555. 2	EXP. 2-N-3
2-N-917	EXP. 1-N-44	sco53	Qn2	co53	Ar4	A	1. 25	442. 3	EXP. 2-N-3
2-N-918	EXP. 1-N-44	sco52	Qn2	co52	Ar4	A	1. 14	438. 4	EXP. 2-N-3
2-N-919	EXP. 1-N-44	sco50	Qn2	co50	Ar4	A	1. 23	449. 3	EXP. 2-N-3
2-N-920	EXP. 1-N-44	sco68	Qn2	co68	Ar4	A	1. 29	442. 3	EXP. 2-N-3
2-N-921	EXP. 1-N-44	sco66	Qn2	co66	Ar4	A	1. 36	442. 3	EXP. 2-N-3
2-N-922	EXP. 1-N-44	sco6	Qn2	co6	Ar4	A	1. 34	458. 3	EXP. 2-N-3
2-N-923	EXP. 1-N-44	sco76	Qn2	co76	Ar4	A	1. 45	492. 3	EXP. 2-N-3
2-N-924	EXP. 1-N-44	sco89	Qn2	co89	Ar4	A	1. 16	452. 4	EXP. 2-N-3
2-N-925	EXP. 1-N-44	sco94	Qn2	co94	Ar4	A	1. 28	456. 3	EXP. 2-N-3
2-N-926	EXP. 1-N-44	sco95	Qn2	co95	Ar4	A	1. 26	456. 3	EXP. 2-N-3
2-N-927	EXP. 1-N-44	sco93	Qn2	co93	Ar4	A	1. 33	516. 3	EXP. 2-N-3
2-N-928	EXP. 1-N-44	sco17	Qn2	co17	Ar4	A	1. 35	448. 3	EXP. 2-N-3
2-N-929	EXP. 1-N-44	sco18	Qn2	co18	Ar4	A	1. 35	448. 3	EXP. 2-N-3
2-N-930	EXP. 1-N-51	sco97	Qn1	co97	Ar4	A	1. 12	405. 4	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 2 4】

2-N-931	EXP. 1-N-51	sco5	Qn1	co5	Ar4	A	1. 10	419. 4	EXP. 2-N-2
2-N-932	EXP. 1-N-44	sco195	Qn2	co195	Ar4	A	1. 41	466. 3	EXP. 2-N-3
2-N-933	EXP. 1-N-44	sco1	Qn2	co1	Ar4	A	1. 10	361. 3	EXP. 2-N-1
2-N-934	EXP. 1-N-44	sco96	Qn2	co96	Ar4	A	1. 13	391. 4	EXP. 2-N-3
2-N-935	EXP. 1-N-44	sco196	Qn2	co196	Ar4	A	1. 15	405. 4	EXP. 2-N-3
2-N-936	EXP. 1-N-44	sco197	Qn2	co197	Ar4	A	1. 20	405. 4	EXP. 2-N-3
2-N-937	EXP. 1-N-44	sco198	Qn2	co198	Ar4	A	1. 11	403. 3	EXP. 2-N-3
2-N-938	EXP. 1-N-44	sco98	Qn2	co98	Ar4	A	1. 17	419. 4	EXP. 2-N-3
2-N-939	EXP. 1-N-44	sco99	Qn2	co99	Ar4	A	1. 15	419. 4	EXP. 2-N-3
2-N-940	EXP. 1-N-44	sco199	Qn2	co199	Ar4	A	1. 11	405. 4	EXP. 2-N-3
2-N-941	EXP. 1-N-51	sco96	Qn1	co96	Ar4	A	1. 18	419. 4	EXP. 2-N-3
2-N-942	EXP. 1-N-51	sco98	Qn1	co98	Ar4	A	1. 26	447. 4	EXP. 2-N-3
2-N-943	EXP. 1-N-51	sco99	Qn1	co99	Ar4	A	1. 22	447. 4	EXP. 2-N-3
2-N-944	EXP. 1-N-44	sco97	Qn2	co97	Ar4	A	1. 04	377. 3	EXP. 2-N-2
2-N-945	EXP. 1-N-62	sco1	Qn2	co1	Ar41	A	1. 08	361. 4	EXP. 2-N-1
2-N-946	EXP. 1-N-62	sco68	Qn2	co68	Ar41	A	1. 28	442. 4	EXP. 2-N-3
2-N-947	EXP. 1-N-62	sco53	Qn2	co53	Ar41	A	1. 23	442. 4	EXP. 2-N-3
2-N-948	EXP. 1-N-62	sco66	Qn2	co66	Ar41	A	1. 35	442. 4	EXP. 2-N-3
2-N-949	EXP. 1-N-62	sco56	Qn2	co56	Ar41	A	1. 25	454. 4	EXP. 2-N-3
2-N-950	EXP. 1-N-62	sco93	Qn2	co93	Ar41	A	1. 31	518. 3	EXP. 2-N-3
2-N-951	EXP. 1-N-62	sco94	Qn2	co94	Ar41	A	1. 26	456. 4	EXP. 2-N-3
2-N-952	EXP. 1-N-62	sco95	Qn2	co95	Ar41	A	1. 24	456. 4	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 2 5】

2-N-953	EXP. 1-N-62	sco89	Qn2	co89	Ar41	A	1. 15	452. 4	EXP. 2-N-3
2-N-954	EXP. 1-N-62	sco2	Qn2	co2	Ar41	A	1. 17	375. 4	EXP. 2-N-3
2-N-955	EXP. 1-N-61	sco253	Qn1	co253	Ar41	A	1. 17	449. 4	EXP. 2-N-2
2-N-956	EXP. 1-N-61	sco254	Qn1	co254	Ar41	A	1. 42	498. 4	EXP. 2-N-2
2-N-957	EXP. 1-N-62	sco96	Qn2	co96	Ar41	A	1. 15	391. 4	EXP. 2-N-3
2-N-958	EXP. 1-N-62	sco98	Qn2	co98	Ar41	A	1. 18	419. 4	EXP. 2-N-3
2-N-959	EXP. 1-N-62	sco99	Qn2	co99	Ar41	A	1. 17	419. 4	EXP. 2-N-3
2-N-960	EXP. 1-N-62	sco201	Qn2	co201	Ar41	A	1. 31	389. 5	EXP. 2-N-3
2-N-961	EXP. 1-N-62	sco97	Qn2	co97	Ar41	A	1. 05	377. 4	EXP. 2-N-3
2-N-962	EXP. 1-N-61	sco53	Qn1	co53	Ar41	A	1. 33	470. 4	EXP. 2-N-3
2-N-963	EXP. 1-N-61	sco66	Qn1	co66	Ar41	A	1. 37	470. 4	EXP. 2-N-3
2-N-964	EXP. 1-N-61	sco56	Qn1	co56	Ar41	A	1. 36	482. 5	EXP. 2-N-3
2-N-965	EXP. 1-N-61	sco94	Qn1	co94	Ar41	A	1. 37	484. 5	EXP. 2-N-3
2-N-966	EXP. 1-N-61	sco201	Qn1	co201	Ar41	A	1. 37	417. 5	EXP. 2-N-3
2-N-967	EXP. 1-N-61	sco97	Qn1	co97	Ar41	A	1. 15	405. 5	EXP. 2-N-3
2-N-968	EXP. 1-N-61	sco98	Qn1	co98	Ar41	A	1. 29	447. 5	EXP. 2-N-3
2-N-969	EXP. 1-N-61	sco99	Qn1	co99	Ar41	A	1. 26	447. 5	EXP. 2-N-3
2-N-970	EXP. 1-N-61	sco96	Qn1	co96	Ar41	A	1. 21	419. 5	EXP. 2-N-3
2-N-971	EXP. 1-N-61	sco255	Qn1	co255	Ar41	A	1. 26	433. 5	EXP. 2-N-3
2-N-972	EXP. 1-N-61	sco256	Qn1	co256	Ar41	A	1. 26	433. 5	EXP. 2-N-3
2-N-973	EXP. 1-N-61	sco257	Qn1	co257	Ar41	A	1. 43	429. 5	EXP. 2-N-3
2-N-974	EXP. 1-N-61	sco258	Qn1	co258	Ar41	A	1. 24	461. 5	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 2 6】

2-N-975	EXP. 1-N-61	sco259	Qn1	co259	Ar41	A	1. 26	445. 5	EXP. 2-N-3
2-N-976	EXP. 1-N-61	sco53	Qn1	co53	Ar18	A	1. 25	452. 4	EXP. 2-N-3
2-N-977	EXP. 1-N-61	sco66	Qn1	co66	Ar18	A	1. 30	452. 4	EXP. 2-N-3
2-N-978	EXP. 1-N-61	sco56	Qn1	co56	Ar18	A	1. 29	464. 5	EXP. 2-N-3
2-N-979	EXP. 1-N-61	sco94	Qn1	co94	Ar18	A	1. 30	466. 5	EXP. 2-N-3
2-N-980	EXP. 1-N-61	sco201	Qn1	co201	Ar18	A	1. 29	399. 5	EXP. 2-N-3
2-N-981	EXP. 1-N-61	sco97	Qn1	co97	Ar18	A	1. 08	387. 5	EXP. 2-N-3
2-N-982	EXP. 1-N-61	sco98	Qn1	co98	Ar18	A	1. 21	429. 5	EXP. 2-N-3
2-N-983	EXP. 1-N-61	sco99	Qn1	co99	Ar18	A	1. 19	429. 5	EXP. 2-N-3
2-N-984	EXP. 1-N-61	sco96	Qn1	co96	Ar18	A	1. 14	401. 5	EXP. 2-N-3
2-N-985	EXP. 1-N-61	sco255	Qn1	co255	Ar18	A	1. 18	415. 5	EXP. 2-N-3
2-N-986	EXP. 1-N-61	sco256	Qn1	co256	Ar18	A	1. 18	415. 5	EXP. 2-N-3
2-N-987	EXP. 1-N-61	sco257	Qn1	co257	Ar18	A	1. 35	411. 5	EXP. 2-N-3
2-N-988	EXP. 1-N-61	sco258	Qn1	co258	Ar18	A	1. 17	443. 5	EXP. 2-N-3
2-N-989	EXP. 1-N-61	sco259	Qn1	co259	Ar18	A	1. 19	427. 5	EXP. 2-N-3
2-N-990	EXP. 1-N-62	sco50	Qn2	co50	Ar41	A	1. 26	449. 4	EXP. 2-N-3

【0 2 6 3】

10

20

【表 27】

[表 2-o]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						meth od	RTime	MH+	
2-o-1	EXP. 1-o-1	sco1	Qo1	co1	Ar1	A	1. 14	372. 4	EXP. 2-N-1
2-o-2	EXP. 1-o-1	sco201	Qo1	co201	Ar1	A	1. 33	400. 3	EXP. 2-N-2
2-o-3	EXP. 1-o-1	sco2	Qo1	co2	Ar1	A	1. 29	398. 3	EXP. 2-N-2
2-o-4	EXP. 1-o-1	sco202	Qo1	co202	Ar1	A	1. 06	441. 3	EXP. 2-N-2
2-o-5	EXP. 1-o-1	sco203	Qo1	co203	Ar1	A	1. 18	442. 3	EXP. 2-N-2
2-o-6	EXP. 1-o-1	sco204	Qo1	co204	Ar1	A	1. 2	428. 1	EXP. 2-N-2
2-o-7	EXP. 1-o-1	sco49	Qo1	co49	Ar1	A	1. 36	424. 3	EXP. 2-N-2
2-o-8	EXP. 1-o-1	sco205	Qo1	co205	Ar1	A	0. 95	441. 1	EXP. 2-N-2
2-o-9	EXP. 1-o-1	sco206	Qo1	co206	Ar1	A	1. 44	437. 3	EXP. 2-N-2
2-o-10	EXP. 1-o-1	sco47	Qo1	co47	Ar1	A	1. 43	440. 2	EXP. 2-N-2
2-o-11	EXP. 1-o-1	sco39	Qo1	co39	Ar1	A	1. 11	436. 2	EXP. 2-N-2
2-o-12	EXP. 1-o-1	sco41	Qo1	co41	Ar1	A	1. 18	436. 2	EXP. 2-N-2
2-o-13	EXP. 1-o-1	sco37	Qo1	co37	Ar1	A	1. 24	435. 3	EXP. 2-N-2
2-o-14	EXP. 1-o-1	sco44	Qo1	co44	Ar1	A	1. 03	438. 2	EXP. 2-N-2
2-o-15	EXP. 1-o-1	sco207	Qo1	co207	Ar1	A	1. 37	438. 3	EXP. 2-N-2
2-o-16	EXP. 1-o-1	sco208	Qo1	co208	Ar1	A	1. 21	438. 3	EXP. 2-N-2
2-o-17	EXP. 1-o-1	sco45	Qo1	co45	Ar1	A	1. 23	441. 2	EXP. 2-N-2
2-o-18	EXP. 1-o-1	sco209	Qo1	co209	Ar1	A	1. 03	453. 0	EXP. 2-N-2
2-o-19	EXP. 1-o-1	sco210	Qo1	co210	Ar1	A	1. 00	443. 1	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 28】

2-o-20	EXP. 1-o-1	sco211	Qo1	co211	Ar1	A	0.92	443.1	EXP. 2-N-2
2-o-21	EXP. 1-o-1	sco212	Qo1	co212	Ar1	A	0.99	471.1	EXP. 2-N-2
2-o-22	EXP. 1-o-1	sco213	Qo1	co213	Ar1	A	0.96	485.1	EXP. 2-N-2
2-o-23	EXP. 1-o-1	sco28	Qo1	co28	Ar1	A	1.17	435.2	EXP. 2-N-2
2-o-24	EXP. 1-o-1	sco37	Qo1	co37	Ar1	A	1.24	435.3	EXP. 2-N-2
2-o-25	EXP. 1-o-1	sco76	Qo1	co76	Ar1	A	1.63	503.3	EXP. 2-N-2
2-o-26	EXP. 1-o-1	sco100	Qo1	co100	Ar1	A	1.17	449.1	EXP. 2-N-3
2-o-27	EXP. 1-o-1	sco74	Qo1	co74	Ar1	A	1.35	469.0	EXP. 2-N-3
2-o-28	EXP. 1-o-1	sco75	Qo1	co75	Ar1	A	0.99	450.1	EXP. 2-N-3
2-o-29	EXP. 1-o-1	sco6	Qo1	co6	Ar1	A	1.29	460.2	EXP. 2-N-3
2-o-30	EXP. 1-o-1	sco53	Qo1	co53	Ar1	A	1.25	453.2	EXP. 2-N-3
2-o-31	EXP. 1-o-1	sco38	Qo1	co38	Ar1	A	1.12	435.0	EXP. 2-N-3
2-o-32	EXP. 1-o-1	sco68	Qo1	co68	Ar1	A	1.29	453.2	EXP. 2-N-3
2-o-33	EXP. 1-o-1	sco214	Qo1	co214	Ar1	A	1.31	453.3	EXP. 2-N-3
2-o-34	EXP. 1-o-1	sco77	Qo1	co77	Ar1	A	1.35	465.1	EXP. 2-N-3
2-o-35	EXP. 1-o-1	sco215	Qo1	co215	Ar1	A	1.38	483.0	EXP. 2-N-3
2-o-36	EXP. 1-o-1	sco249	Qo1	co249	Ar1	A	1.26	449.1	EXP. 2-N-2
2-o-37	EXP. 1-o-1	sco31	Qo1	co31	Ar1	A	1.40	434.3	EXP. 2-N-3
2-o-38	EXP. 1-o-1	sco8	Qo1	co8	Ar1	A	1.51	448.3	EXP. 2-N-3
2-o-39	EXP. 1-o-1	sco11	Qo1	co11	Ar1	A	1.45	452.3	EXP. 2-N-3
2-o-40	EXP. 1-o-1	sco23	Qo1	co23	Ar1	A	1.46	464.3	EXP. 2-N-3
2-o-41	EXP. 1-o-1	sco17	Qo1	co17	Ar1	A	1.39	459.3	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 29】

2-o-42	EXP. 1-o-1	sco26	Qo1	co26	Ar1	A	1. 53	477. 1	EXP. 2-N-3
2-o-43	EXP. 1-o-1	sco92	Qo1	co92	Ar1	A	1. 09	449. 2	EXP. 2-N-3
2-o-44	EXP. 1-o-1	sco216	Qo1	co216	Ar1	A	1. 04	438. 1	EXP. 2-N-3
2-o-45	EXP. 1-o-1	sco97	Qo1	co97	Ar1	A	1. 19	388. 3	EXP. 2-N-2
2-o-46	EXP. 1-o-1	sco96	Qo1	co96	Ar1	A	1. 15	402. 3	EXP. 2-N-3
2-o-47	EXP. 1-o-1	sco217	Qo1	co217	Ar1	A	1. 05	430. 1	EXP. 2-N-2
2-o-48	EXP. 1-o-1	sco218	Qo1	co218	Ar1	A	0. 87	387. 0	EXP. 2-N-2
2-o-49	EXP. 1-o-1	sco219	Qo1	co219	Ar1	A	0. 93	415. 1	EXP. 2-N-2
2-o-50	EXP. 1-o-1	sco220	Qo1	co220	Ar1	A	0. 93	457. 1	EXP. 2-N-2
2-o-51	EXP. 1-o-1	sco221	Qo1	co221	Ar1	A	0. 90	441. 1	EXP. 2-N-2
2-o-52	EXP. 1-o-1	sco222	Qo1	co222	Ar1	B	2. 37	457. 2	EXP. 2-N-2
2-o-53	EXP. 1-o-1	sco223	Qo1	co223	Ar1	A	1. 13	416. 1	EXP. 2-N-3
2-o-54	EXP. 1-o-1	sco224	Qo1	co224	Ar1	A	1. 29	456. 1	EXP. 2-N-3
2-o-55	EXP. 1-o-1	sco225	Qo1	co225	Ar1	A	1. 32	470. 3	EXP. 2-N-3
2-o-56	EXP. 1-o-1	sco98	Qo1	co98	Ar1	A	1. 18	430. 1	EXP. 2-N-3
2-o-57	EXP. 1-o-1	sco99	Qo1	co99	Ar1	A	1. 15	430. 1	EXP. 2-N-3
2-o-58	EXP. 1-o-1	sco226	Qo1	co226	Ar1	A	1. 70	538. 1	EXP. 2-N-3
2-o-59	EXP. 1-o-1	sco227	Qo1	co227	Ar1	A	1. 39	484. 3	EXP. 2-N-3
2-o-60	EXP. 1-o-1	sco228	Qo1	co228	Ar1	A	1. 06	416. 1	EXP. 2-N-3
2-o-61	EXP. 1-o-1	sco229	Qo1	co229	Ar1	A	0. 96	441. 2	EXP. 2-N-2
2-o-62	EXP. 1-o-1	sco230	Qo1	co230	Ar1	A	0. 91	455. 1	EXP. 2-N-2
2-o-63	EXP. 1-o-1	sco231	Qo1	co231	Ar1	A	0. 93	413. 2	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 3 0】

2-o-64	EXP. 1-o-1	sco232	Qo1	co232	Ar1	A	0.94	427.2	EXP. 2-N-2
2-o-65	EXP. 1-o-1	sco252	Qo1	co252	Ar1	A	0.93	427.1	EXP. 2-N-2
2-o-66	EXP. 1-o-6	sco1	Qo2	co1	Ar1	A	1.07	344.1	EXP. 2-N-1
2-o-67	EXP. 1-o-6	sco39	Qo2	co39	Ar1	A	1.01	408.2	EXP. 2-N-4
2-o-68	EXP. 1-o-6	sco41	Qo2	co41	Ar1	A	1.20	408.1	EXP. 2-N-2
2-o-69	EXP. 1-o-6	sco40	Qo2	co40	Ar1	A	1.10	408.0	EXP. 2-N-2
2-o-70	EXP. 1-o-6	sco44	Qo2	co44	Ar1	A	0.97	410.2	EXP. 2-N-4
2-o-71	EXP. 1-o-6	sco43	Qo2	co43	Ar1	A	1.04	410.1	EXP. 2-N-2
2-o-72	EXP. 1-o-6	sco233	Qo2	co233	Ar1	A	1.22	395.2	EXP. 2-N-4
2-o-73	EXP. 1-o-6	sco207	Qo2	co207	Ar1	A	1.23	410.1	EXP. 2-N-2
2-o-74	EXP. 1-o-6	sco234	Qo2	co234	Ar1	A	1.20	410.1	EXP. 2-N-2
2-o-75	EXP. 1-o-6	sco235	Qo2	co235	Ar1	A	0.89	415.1	EXP. 2-N-2
2-o-76	EXP. 1-o-6	sco210	Qo2	co210	Ar1	A	0.95	415.2	EXP. 2-N-2
2-o-77	EXP. 1-o-6	sco28	Qo2	co28	Ar1	A	1.08	407.2	EXP. 2-N-4
2-o-78	EXP. 1-o-6	sco76	Qo2	co76	Ar1	A	1.49	475.1	EXP. 2-N-2
2-o-79	EXP. 1-o-6	sco53	Qo2	co53	Ar1	A	1.24	425.1	EXP. 2-N-2
2-o-80	EXP. 1-o-6	sco100	Qo2	co100	Ar1	A	1.13	421.1	EXP. 2-N-3
2-o-81	EXP. 1-o-6	sco74	Qo2	co74	Ar1	A	1.33	441.0	EXP. 2-N-3
2-o-82	EXP. 1-o-6	sco75	Qo2	co75	Ar1	A	0.94	422.0	EXP. 2-N-3
2-o-83	EXP. 1-o-6	sco6	Qo2	co6	Ar1	A	1.25	432.0	EXP. 2-N-3
2-o-84	EXP. 1-o-6	sco38	Qo2	co38	Ar1	A	1.09	407.0	EXP. 2-N-3
2-o-85	EXP. 1-o-6	sco68	Qo2	co68	Ar1	A	1.25	425.0	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 3 1】

2-o-86	EXP. 1-o-6	sco236	Qo2	co236	Ar1	A	1. 28	455. 2	EXP. 2-N-3
2-o-87	EXP. 1-o-6	sco215	Qo2	co215	Ar1	A	1. 34	455. 0	EXP. 2-N-3
2-o-88	EXP. 1-o-6	sco214	Qo2	co214	Ar1	A	1. 27	425. 1	EXP. 2-N-3
2-o-89	EXP. 1-o-6	sco77	Qo2	co77	Ar1	A	1. 32	437. 1	EXP. 2-N-3
2-o-90	EXP. 1-o-6	sco31	Qo2	co31	Ar1	A	1. 36	406. 3	EXP. 2-N-3
2-o-91	EXP. 1-o-6	sco8	Qo2	co8	Ar1	A	1. 46	420. 3	EXP. 2-N-3
2-o-92	EXP. 1-o-6	sco11	Qo2	co11	Ar1	A	1. 40	424. 3	EXP. 2-N-3
2-o-93	EXP. 1-o-6	sco23	Qo2	co23	Ar1	A	1. 39	436. 3	EXP. 2-N-3
2-o-94	EXP. 1-o-6	sco17	Qo2	co17	Ar1	A	1. 33	431. 2	EXP. 2-N-3
2-o-95	EXP. 1-o-6	sco26	Qo2	co26	Ar1	A	1. 46	449. 1	EXP. 2-N-3
2-o-96	EXP. 1-o-6	sco237	Qo2	co237	Ar1	A	1. 26	457. 1	EXP. 2-N-2
2-o-97	EXP. 1-o-6	sco92	Qo2	co92	Ar1	A	0. 97	421. 2	EXP. 2-N-2
2-o-98	EXP. 1-o-6	sco238	Qo2	co238	Ar1	A	0. 97	421. 1	EXP. 2-N-2
2-o-99	EXP. 1-o-6	sco239	Qo2	co239	Ar1	A	0. 99	435. 1	EXP. 2-N-2
2-o-100	EXP. 1-o-6	sco216	Qo2	co216	Ar1	A	0. 91	410. 0	EXP. 2-N-2
2-o-101	EXP. 1-o-6	sco240	Qo2	co240	Ar1	A	0. 97	411. 2	EXP. 2-N-4
2-o-102	EXP. 1-o-6	sco241	Qo2	co241	Ar1	A	0. 95	412. 2	EXP. 2-N-4
2-o-103	EXP. 1-o-6	sco242	Qo2	co242	Ar1	A	0. 88	424. 2	EXP. 2-N-2
2-o-104	EXP. 1-o-6	sco243	Qo2	co243	Ar1	A	0. 89	427. 2	EXP. 2-N-2
2-o-105	EXP. 1-o-6	sco97	Qo2	co97	Ar1	A	1. 10	359. 8	EXP. 2-N-2
2-o-106	EXP. 1-o-6	sco244	Qo2	co244	Ar1	A	1. 00	374. 1	EXP. 2-N-2
2-o-107	EXP. 1-o-6	sco245	Qo2	co245	Ar1	A	1. 48	496. 3	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 3 2】

2-o-108	EXP. 1-o-6	sco223	Qo2	co223	Ar1	A	1. 01	388. 1	EXP. 2-N-3
2-o-109	EXP. 1-o-6	sco224	Qo2	co224	Ar1	A	1. 20	428. 1	EXP. 2-N-3
2-o-110	EXP. 1-o-6	sco227	Qo2	co227	Ar1	A	1. 22	442. 1	EXP. 2-N-3
2-o-111	EXP. 1-o-6	sco98	Qo2	co98	Ar1	A	1. 05	402. 1	EXP. 2-N-3
2-o-112	EXP. 1-o-6	sco99	Qo2	co99	Ar1	A	1. 04	402. 1	EXP. 2-N-3
2-o-113	EXP. 1-o-6	sco226	Qo2	co226	Ar1	A	1. 61	510. 2	EXP. 2-N-3
2-o-114	EXP. 1-o-6	sco227	Qo2	co227	Ar1	A	1. 28	456. 3	EXP. 2-N-3
2-o-115	EXP. 1-o-6	sco228	Qo2	co228	Ar1	A	0. 97	388. 1	EXP. 2-N-3
2-o-116	EXP. 1-o-6	sco218	Qo2	co218	Ar1	A	0. 82	359. 0	EXP. 2-N-2
2-o-117	EXP. 1-o-6	sco246	Qo2	co246	Ar1	A	0. 82	373. 0	EXP. 2-N-2
2-o-118	EXP. 1-o-6	sco219	Qo2	co219	Ar1	A	0. 94	387. 1	EXP. 2-N-2
2-o-119	EXP. 1-o-6	sco229	Qo2	co229	Ar1	A	1. 46	413. 2	EXP. 2-N-2
2-o-120	EXP. 1-o-6	sco230	Qo2	co230	Ar1	A	0. 87	427. 2	EXP. 2-N-2
2-o-121	EXP. 1-o-6	sco230	Qo2	co230	Ar1	A	0. 81	385. 2	EXP. 2-N-2
2-o-122	EXP. 1-o-3	sco1	Qo3	co1	Ar1	A	1. 08	358. 4	EXP. 2-N-2
2-o-123	EXP. 1-o-3	sco215	Qo3	co215	Ar1	A	1. 29	469. 0	EXP. 2-N-3
2-o-124	EXP. 1-o-3	sco44	Qo3	co44	Ar1	A	0. 91	424. 1	EXP. 2-N-3
2-o-125	EXP. 1-o-3	sco39	Qo3	co39	Ar1	A	0. 99	422. 1	EXP. 2-N-3
2-o-126	EXP. 1-o-3	sco97	Qo3	co97	Ar1	A	0. 94	374. 1	EXP. 2-N-3
2-o-128	EXP. 1-o-76	sco1	Qo5	co1	Ar1	A	0. 98	402. 0	EXP. 2-N-2
2-o-129	EXP. 1-o-76	sco28	Qo5	co28	Ar1	A	0. 99	465. 0	EXP. 2-N-2
2-o-130	EXP. 1-o-76	sco44	Qo5	co44	Ar1	A	0. 89	468. 0	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 3 3】

2-o-131	EXP. 1-o-76	sco219	Qo5	co219	Ar1	A	0. 8	445. 1	EXP. 2-N-2
2-o-132	EXP. 1-o-76	sco97	Qo5	co97	Ar1	A	0. 92	418. 0	EXP. 2-N-2
2-o-133	EXP. 1-o-13	sco1	Qo6	co1	Ar1	A	1. 08	372. 2	EXP. 2-N-1
2-o-134	EXP. 1-o-13	sco247	Qo6	co247	Ar1	A	1. 28	453. 2	EXP. 2-N-2
2-o-135	EXP. 1-o-13	sco249	Qo6	co249	Ar1	A	1. 35	423. 2	EXP. 2-N-2
2-o-136	EXP. 1-o-13	sco250	Qo6	co250	Ar1	A	1. 02	424. 2	EXP. 2-N-2
2-o-137	EXP. 1-o-13	sco240	Qo6	co240	Ar1	A	1. 08	439. 2	EXP. 2-N-2
2-o-138	EXP. 1-o-11	sco1	Qo7	co1	Ar1	A	1. 16	386. 2	EXP. 2-N-1
2-o-139	EXP. 1-o-12	sco1	Qo8	co1	Ar1	A	1. 32	386. 4	EXP. 2-N-1
2-o-140	EXP. 1-o-15	sco1	Qo9	co1	Ar1	A	1. 08	358. 0	EXP. 2-N-1
2-o-141	EXP. 1-o-15	sco44	Qo9	co44	Ar1	A	1. 09	424. 1	EXP. 2-N-2
2-o-142	EXP. 1-o-15	sco210	Qo9	co210	Ar1	B	2. 32	429. 3	EXP. 2-N-2
2-o-143	EXP. 1-o-15	sco216	Qo9	co216	Ar1	B	2. 28	424. 2	EXP. 2-N-2
2-o-144	EXP. 1-o-15	sco219	Qo9	co219	Ar1	A	0. 91	401. 0	EXP. 2-N-2
2-o-145	EXP. 1-o-18	sco1	Qo10	co1	Ar1	B	2. 91	388. 3	EXP. 2-N-1
2-o-146	EXP. 1-o-18	sco44	Qo10	co44	Ar1	B	2. 55	454. 2	EXP. 2-N-2
2-o-147	EXP. 1-o-10	sco1	Qo11	co1	Ar1	A	0. 98	346. 1	EXP. 2-N-1
2-o-148	EXP. 1-o-7	sco44	Qo12	co44	Ar1	A	1. 07	452. 1	EXP. 2-N-3
2-o-149	EXP. 1-o-7	sco97	Qo12	co97	Ar1	A	1. 05	402. 1	EXP. 2-N-3
2-o-150	EXP. 1-o-8	sco1	Qo13	co1	Ar1	A	1. 13	386. 2	EXP. 2-N-1
2-o-151	EXP. 1-o-8	sco44	Qo13	co44	Ar1	A	1. 03	452. 1	EXP. 2-N-2
2-o-152	EXP. 2-o-19	sco1	Qo1-1	co1	Ar1	A	1. 23	485. 3	EXP. 2-N-1

10

20

30

【表 3 4】

2-o-153	EXP. 2-o-19	sco44	Qo1-1	co44	Ar1	A	1. 13	551. 1	EXP. 2-N-2
2-o-154	EXP. 2-o-20	sco1	Qo1-2	co1	Ar1	A	1. 12	485. 2	EXP. 2-N-1
2-o-155	EXP. 2-o-20	sco44	Qo1-2	co44	Ar1	A	1. 05	551. 1	EXP. 2-N-2
2-o-156	EXP. 2-o-21	sco1	Qo1-3	co1	Ar1	B	3. 16	513. 3	EXP. 2-N-1
2-o-157	EXP. 2-o-21	sco44	Qo1-3	co44	Ar1	B	2. 84	579. 2	EXP. 2-N-2
2-o-158	EXP. 2-o-22	sco219	Qo1-4	co219	Ar1	A	1. 15	570. 0	EXP. 2-N-5
2-o-159	EXP. 2-o-22	sco44	Qo1-4	co44	Ar1	A	1. 13	593. 1	EXP. 2-N-5
2-o-160	EXP. 2-o-22	sco97	Qo1-4	co97	Ar1	A	1. 25	543. 2	EXP. 2-N-5
2-o-161	EXP. 2-o-22	sco2	Qo1-4	co2	Ar1	A	1. 34	553. 1	EXP. 2-N-5
2-o-162	EXP. 2-o-36	sco1	Qo1-5	co1	Ar1	A	1. 25	491. 2	EXP. 2-N-1
2-o-163	EXP. 2-o-36	sco44	Qo1-5	co44	Ar1	A	1. 26	557. 7	EXP. 2-N-2
2-o-164	EXP. 2-o-48	sco44	Qo1-6	co44	Ar1	A	1. 03	495. 1	EXP. 2-N-3
2-o-165	EXP. 2-o-48	sco219	Qo1-6	co219	Ar1	A	0. 96	472. 1	EXP. 2-N-3
2-o-166	EXP. 2-o-48	sco39	Qo1-6	co39	Ar1	A	1. 09	493. 1	EXP. 2-N-3
2-o-167	EXP. 2-o-48	sco207	Qo1-6	co207	Ar1	A	1. 17	495. 1	EXP. 2-N-3
2-o-168	EXP. 2-o-48	sco216	Qo1-6	co216	Ar1	A	0. 98	495. 1	EXP. 2-N-3
2-o-169	EXP. 2-o-48	sco217	Qo1-6	co217	Ar1	A	1. 02	486. 1	EXP. 2-N-3
2-o-170	EXP. 2-o-48	sco97	Qo1-6	co97	Ar1	A	1. 04	445. 1	EXP. 2-N-3
2-o-171	EXP. 2-o-48	sco2	Qo1-6	co2	Ar1	A	1. 17	455. 1	EXP. 2-N-3
2-o-172	EXP. 2-o-48	sco49	Qo1-6	co49	Ar1	A	1. 23	481. 1	EXP. 2-N-3
2-o-173	EXP. 2-o-61	sco1	Qo1-7	co1	Ar1	A	1. 14	483. 3	EXP. 2-N-1
2-o-174	EXP. 2-o-61	sco28	Qo1-7	co28	Ar1	A	1. 17	546. 0	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 3 5】

2-o-175	EXP. 2-o-61	sco39	Qo1-7	co39	Ar1	A	1.07	547.1	EXP. 2-N-5
2-o-176	EXP. 2-o-61	sco44	Qo1-7	co44	Ar1	A	1.01	549.1	EXP. 2-N-5
2-o-177	EXP. 2-o-61	sco2	Qo1-7	co2	Ar1	A	1.2	509.1	EXP. 2-N-5
2-o-178	EXP. 2-o-61	sco219	Qo1-7	co219	Ar1	A	0.96	526.1	EXP. 2-N-5
2-o-179	EXP. 2-o-61	sco97	Qo1-7	co97	Ar1	A	1.06	499.0	EXP. 2-N-5
2-o-180	EXP. 2-o-63	sco44	Qo1-8	co44	Ar1	A	1.02	521.1	EXP. 2-N-2
2-o-181	EXP. 2-o-63	sco28	Qo1-8	co28	Ar1	A	1.25	518.0	EXP. 2-N-2
2-o-182	EXP. 2-o-63	sco1	Qo1-8	co1	Ar1	B	2.79	455.2	EXP. 2-N-1
2-o-183	EXP. 2-o-64	sco44	Qo1-9	co44	Ar1	A	1.03	535.1	EXP. 2-N-2
2-o-184	EXP. 2-o-65	sco44	Qo1-10	co44	Ar1	A	0.97	535.1	EXP. 2-N-3
2-o-185	EXP. 2-o-65	sco39	Qo1-10	co39	Ar1	A	1.05	533.1	EXP. 2-N-3
2-o-186	EXP. 2-o-65	sco97	Qo1-10	co97	Ar1	A	1.00	485.1	EXP. 2-N-3
2-o-187	EXP. 2-o-65	sco4	Qo1-10	co4	Ar1	A	1.09	532.1	EXP. 2-N-3
2-o-188	EXP. 2-o-75	sco1	Qo2-1	co1	Ar1	A	1.06	457.1	EXP. 2-N-1
2-o-189	EXP. 2-o-75	sco44	Qo2-1	co44	Ar1	A	1.01	523.1	EXP. 2-N-2
2-o-190	EXP. 2-o-76	sco1	Qo2-2	co1	Ar1	A	1.07	457.1	EXP. 2-N-1
2-o-191	EXP. 2-o-76	sco44	Qo2-2	co44	Ar1	A	1.03	523.1	EXP. 2-N-2
2-o-192	EXP. 2-o-76	sco219	Qo2-2	co219	Ar1	A	0.98	500.1	EXP. 2-N-3
2-o-193	EXP. 2-o-76	sco97	Qo2-2	co97	Ar1	A	1.05	473.1	EXP. 2-N-3
2-o-194	EXP. 2-o-116	sco44	Qo2-3	co44	Ar1	A	0.91	467.1	EXP. 2-N-5
2-o-195	EXP. 2-o-116	sco219	Qo2-3	co219	Ar1	A	0.83	444.1	EXP. 2-N-5
2-o-196	EXP. 2-o-116	sco97	Qo2-3	co97	Ar1	A	0.9	417.1	EXP. 2-N-5

10

20

30

【表 3 6】

2-o-197	EXP. 2-o-116	sco2	Qo2-3	co2	Ar1	A	1.02	427.1	EXP. 2-N-5
2-o-198	EXP. 2-o-116	sco39	Qo2-3	co39	Ar1	A	0.95	465.0	EXP. 2-N-5
2-o-199	EXP. 2-o-116	sco28	Qo2-3	co28	Ar1	A	0.98	464.0	EXP. 2-N-5
2-o-200	EXP. 2-o-116	sco207	Qo2-3	co207	Ar1	A	1.04	467.1	EXP. 2-N-5
2-o-201	EXP. 2-o-116	sco216	Qo2-3	co216	Ar1	A	0.85	467.1	EXP. 2-N-5
2-o-202	EXP. 2-o-116	sco49	Qo2-3	co49	Ar1	A	1.07	453.0	EXP. 2-N-5
2-o-203	EXP. 2-o-116	sco217	Qo2-3	co217	Ar1	A	0.89	458.1	EXP. 2-N-5
2-o-204	EXP. 2-o-117	sco44	Qo2-4	co44	Ar1	A	0.92	481.1	EXP. 2-N-5
2-o-205	EXP. 2-o-117	sco219	Qo2-4	co219	Ar1	A	0.86	458.1	EXP. 2-N-5
2-o-206	EXP. 2-o-117	sco2	Qo2-4	co2	Ar1	A	1.09	441.1	EXP. 2-N-5
2-o-207	EXP. 2-o-117	sco39	Qo2-4	co39	Ar1	A	0.96	479.0	EXP. 2-N-5
2-o-208	EXP. 2-o-117	sco28	Qo2-4	co28	Ar1	A	1.02	478.0	EXP. 2-N-5
2-o-209	EXP. 2-o-117	sco49	Qo2-4	co49	Ar1	A	1.12	467.0	EXP. 2-N-5
2-o-210	EXP. 2-o-117	sco97	Qo2-4	co97	Ar1	A	1.00	431.1	EXP. 2-N-5
2-o-211	EXP. 2-o-117	sco216	Qo2-4	co216	Ar1	A	0.95	481.1	EXP. 2-N-5
2-o-212	EXP. 2-o-119	sco1	Qo2-5	co1	Ar1	A	1.05	455.2	EXP. 2-N-1
2-o-213	EXP. 2-o-121	sco1	Qo2-6	co1	Ar1	A	0.97	427.2	EXP. 2-N-1
2-o-214	EXP. 2-o-121	sco28	Qo2-6	co28	Ar1	A	1.02	490.2	EXP. 2-N-4
2-o-215	EXP. 2-o-121	sco44	Qo2-6	co44	Ar1	A	0.93	493.2	EXP. 2-N-4
2-o-216	EXP. 2-o-121	sco92	Qo2-6	co92	Ar1	A	0.94	504.2	EXP. 2-N-4
2-o-217	EXP. 2-o-121	sco240	Qo2-6	co240	Ar1	A	0.95	494.2	EXP. 2-N-4
2-o-218	EXP. 2-o-142	sco1	Qo9-1	co1	Ar1	A	1.14	471.1	EXP. 2-N-1

10

20

30

【表 3 7】

2-o-219	EXP. 2-o-142	sco44	Qo9-1	co44	Ar1	A	1.00	537.0	EXP. 2-N-2
2-o-220	EXP. 2-o-142	sco219	Qo9-1	co219	Ar1	A	0.89	514.0	EXP. 2-N-2
2-o-221	EXP. 1-o-55	sco1	Qo1	co1	Ar3	A	0.86	348.0	EXP. 2-N-1
2-o-222	EXP. 1-o-55	sco44	Qo1	co44	Ar3	A	0.81	414.0	EXP. 2-N-2
2-o-223	EXP. 1-o-55	sco37	Qo1	co37	Ar3	A	0.90	411.0	EXP. 2-N-4
2-o-224	EXP. 1-o-55	sco5	Qo1	co5	Ar3	A	0.90	425.1	EXP. 2-N-4
2-o-225	EXP. 1-o-55	sco76	Qo1	co76	Ar3	A	1.17	479.0	EXP. 2-N-4
2-o-226	EXP. 1-o-55	sco74	Qo1	co74	Ar3	A	1.06	445.0	EXP. 2-N-4
2-o-227	EXP. 1-o-55	sco40	Qo1	co40	Ar3	A	0.84	412.1	EXP. 2-N-4
2-o-228	EXP. 1-o-55	sco41	Qo1	co41	Ar3	A	0.87	412.0	EXP. 2-N-4
2-o-229	EXP. 1-o-55	sco207	Qo1	co207	Ar3	A	0.93	414.1	EXP. 2-N-4
2-o-230	EXP. 1-o-55	sco3	Qo1	co3	Ar3	A	0.96	374.0	EXP. 2-N-4
2-o-231	EXP. 1-o-55	sco4	Qo1	co4	Ar3	A	0.87	411.0	EXP. 2-N-4
2-o-232	EXP. 1-o-55	sco39	Qo1	co39	Ar3	A	0.82	412.0	EXP. 2-N-4
2-o-233	EXP. 1-o-55	sco43	Qo1	co43	Ar3	A	0.81	414.1	EXP. 2-N-4
2-o-234	EXP. 1-o-55	sco216	Qo1	co216	Ar3	A	0.72	414.1	EXP. 2-N-4
2-o-235	EXP. 1-o-55	sco92	Qo1	co92	Ar3	A	0.82	425.1	EXP. 2-N-4
2-o-236	EXP. 1-o-55	sco219	Qo1	co219	Ar3	A	0.70	391.1	EXP. 2-N-4
2-o-237	EXP. 1-o-55	sco97	Qo1	co97	Ar3	A	0.78	364.0	EXP. 2-N-4
2-o-238	EXP. 1-o-55	sco210	Qo1	co210	Ar3	A	0.69	419.1	EXP. 2-N-4
2-o-239	EXP. 1-o-55	sco235	Qo1	co235	Ar3	A	0.68	419.1	EXP. 2-N-4
2-o-240	EXP. 1-o-55	sco235	Qo1	co235	Ar3	A	0.68	389.1	EXP. 2-N-2

10

20

30

【表 3 8】

2-o-241	EXP. 2-o-239	sco44	Qo1-11	co44	Ar3	A	0.74	527.1	EXP. 2-N-5
2-o-242	EXP. 2-o-239	sco219	Qo1-11	co219	Ar3	A	0.66	504.0	EXP. 2-N-5
2-o-243	EXP. 2-o-238	sco44	Qo1-1	co44	Ar3	A	0.75	527.1	EXP. 2-N-5
2-o-244	EXP. 2-o-238	sco219	Qo1-1	co219	Ar3	A	0.69	504.1	EXP. 2-N-5
2-o-245	EXP. 2-o-238	sco97	Qo1-1	co97	Ar3	A	0.72	477.1	EXP. 2-N-5
2-o-246	EXP. 2-o-238	sco2	Qo1-1	co2	Ar3	A	0.88	487.1	EXP. 2-N-5
2-o-247	EXP. 2-o-240	sco44	Qo1-8	co44	Ar3	A	0.87	497.0	EXP. 2-N-5
2-o-248	EXP. 2-o-240	sco219	Qo1-8	co219	Ar3	A	0.66	474.1	EXP. 2-N-5
2-o-249	EXP. 2-o-240	sco97	Qo1-8	co97	Ar3	A	0.71	447.1	EXP. 2-N-5
2-o-250	EXP. 2-o-240	sco2	Qo1-8	co2	Ar3	A	0.85	457.1	EXP. 2-N-5
2-o-251	EXP. 2-o-240	sco39	Qo1-8	co39	Ar3	A	0.76	495.1	EXP. 2-N-5
2-o-252	EXP. 1-o-56	sco3	Qo2	co3	Ar4	A	1.30	388.3	EXP. 2-N-2
2-o-253	EXP. 1-o-56	sco39	Qo2	co39	Ar4	A	1.14	426.2	EXP. 2-N-2
2-o-254	EXP. 1-o-56	sco214	Qo2	co214	Ar4	A	1.37	443.2	EXP. 2-N-2
2-o-255	EXP. 1-o-56	sco5	Qo2	co5	Ar4	A	1.26	439.0	EXP. 2-N-2
2-o-256	EXP. 1-o-56	sco76	Qo2	co76	Ar4	A	1.56	493.2	EXP. 2-N-2
2-o-257	EXP. 1-o-2	sco1	Qo14	co1	Ar1	A	1.16	372.4	EXP. 2-N-1

【0 2 6 4】

【表 3 9】

[表 2 - s]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						meth od	RTime	MH+	
2-s-1	EXP. 1-s-1	sco100	Qs1	co100	Ar1	A	1.46	465.3	EXP. 2-N-2
2-s-2	EXP. 1-s-1	sco6	Qs1	co6	Ar1	A	4.60	476.3	EXP. 2-N-2
2-s-3	EXP. 1-s-1	sco94	Qs1	co94	Ar1	A	1.60	483.4	EXP. 2-N-2
2-s-4	EXP. 1-s-2	sco1	Qs2	co1	Ar1	A	1.16	347.9	EXP. 2-N-1
2-s-5	EXP. 1-s-2	sco44	Qs2	co44	Ar1	A	1.08	414.1	EXP. 2-N-2
2-s-6	EXP. 1-s-2	sco97	Qs2	co97	Ar1	A	1.09	364.0	EXP. 2-N-2

【0 2 6 5】

【表 4 0】

[表 2-N 2]

Exp.	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref.
						meth od	RTime	MH+	
4-NP-419	EXP. 1-N-66	sco1	Qn2	co1	Ar192	A	0. 65	333. 3	EXP. 2-N-1
4-NP-420	EXP. 1-N-66	sco2	Qn2	co2	Ar192	A	0. 73	347. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-435	EXP. 1-N-63	sco260	Qn1	co260	Ar192	A	0. 87	389. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-436	EXP. 1-N-64	sco260	Qn1	co260	Ar186	A	0. 77	389. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-437	EXP. 1-N-65	sco260	Qn1	co260	Ar161	A	0. 73	403. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-438	EXP. 1-N-63	sco261	Qn1	co261	Ar192	A	0. 96	403. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-439	EXP. 1-N-64	sco261	Qn1	co261	Ar186	A	0. 87	403. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-440	EXP. 1-N-65	sco261	Qn1	co261	Ar161	A	0. 82	417. 4	EXP. 2-N-3

【表 4 1】

4-NP-441	EXP. 1-N-63	sco201	Qn1	co201	Ar192	A	0. 86	389. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-442	EXP. 1-N-64	sco201	Qn1	co201	Ar186	A	0. 77	389. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-443	EXP. 1-N-65	sco201	Qn1	co201	Ar161	A	0. 73	403. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-444	EXP. 1-N-63	sco257	Qn1	co257	Ar192	A	0. 92	401. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-445	EXP. 1-N-64	sco257	Qn1	co257	Ar186	A	0. 82	401. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-446	EXP. 1-N-65	sco257	Qn1	co257	Ar161	A	0. 78	415. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-447	EXP. 1-N-63	sco262	Qn1	co262	Ar192	A	0. 99	415. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-448	EXP. 1-N-64	sco262	Qn1	co262	Ar186	A	0. 9	415. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-449	EXP. 1-N-65	sco262	Qn1	co262	Ar161	A	0. 85	429. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-450	EXP. 1-N-63	sco263	Qn1	co263	Ar192	A	1. 05	429. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-451	EXP. 1-N-64	sco263	Qn1	co263	Ar186	A	0. 97	429. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-452	EXP. 1-N-65	sco263	Qn1	co263	Ar161	A	0. 91	443. 5	EXP. 2-N-3
4-NP-453	EXP. 1-N-63	sco2	Qn1	co2	Ar192	A	0. 83	387. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-454	EXP. 1-N-64	sco2	Qn1	co2	Ar186	A	0. 73	387. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-455	EXP. 1-N-65	sco2	Qn1	co2	Ar161	A	0. 69	401. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-456	EXP. 1-N-63	sco7	Qn1	co7	Ar192	A	0. 79	375. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-457	EXP. 1-N-64	sco7	Qn1	co7	Ar186	A	0. 69	375. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-458	EXP. 1-N-65	sco7	Qn1	co7	Ar161	A	0. 65	389. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-469	EXP. 1-N-63	sco1	Qn1	co1	Ar192	A	0. 71	361. 4	EXP. 2-N-1
4-NP-470	EXP. 1-N-64	sco1	Qn1	co1	Ar186	A	0. 61	361. 4	EXP. 2-N-1
4-NP-471	EXP. 1-N-65	sco1	Qn1	co1	Ar161	A	0. 58	375. 4	EXP. 2-N-1
4-NP-497	EXP. 1-N-66	sco260	Qn2	co260	Ar192	A	0. 84	361. 3	EXP. 2-N-3

10

20

30

【表 4 2】

4-NP-498	EXP. 1-N-66	sco2	Qn2	co2	Ar192	A	0. 78	359. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-499	EXP. 1-N-66	sco257	Qn2	co257	Ar192	A	0. 87	373. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-500	EXP. 1-N-67	sco7	Qn2	co7	Ar186	A	0. 66	347. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-501	EXP. 1-N-67	sco260	Qn2	co260	Ar186	A	0. 74	361. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-502	EXP. 1-N-67	sco2	Qn2	co2	Ar186	A	0. 69	359. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-503	EXP. 1-N-67	sco257	Qn2	co257	Ar186	A	0. 78	373. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-504	EXP. 1-N-68	sco7	Qn2	co7	Ar161	A	0. 65	361. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-505	EXP. 1-N-68	sco260	Qn2	co260	Ar161	A	0. 72	375. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-506	EXP. 1-N-68	sco2	Qn2	co2	Ar161	A	0. 68	373. 3	EXP. 2-N-3
4-NP-507	EXP. 1-N-68	sco257	Qn2	co257	Ar161	A	0. 76	387. 4	EXP. 2-N-3
4-NP-511	EXP. 1-N-67	sco1	Qn2	co1	Ar186	A	0. 57	333. 3	EXP. 2-N-1
4-NP-517	EXP. 1-N-68	sco1	Qn2	co1	Ar161	A	0. 56	347. 3	EXP. 2-N-1

【0 2 6 6】

実施例 3-N-1 3-(8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物 1-N-1 (30 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に室温下、トリエチルアミン (52 μ L)、メタンスルホニルクロライド (sso1 と略すことがある; 12 μ L; TCI) を加え、室温下 23 時間半攪拌した。さらに、トリエチルアミン (52 μ L)、メタンスルホニルクロライド (24 μ L) を加え、室温下、13 時間半攪拌した。反応混合溶液にクロロホルムと水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (8.3 mg) を得た。

(LCMS: 329.3 (MH^+); 保持時間: 0.77 分; LCMS 条件: A)

【0 2 6 7】

実施例 3-N-2 3-(8-(1-(2,6-dichloropyridin-3-ylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物 1-N-1 (10.0 mg) の DCM (1.8 mL) 溶液にトリエチルアミン (15.4 μ L)、2,6-ジクロロピリジン-3-スルホニルクロライド (sso2 と略すことがある; 7.0; J & W) を加え窒素雰囲気下 14 時間室温で振盪した。これをろ過し、SCX (300 mg) を加え 2 時間振盪した。反応混合物をろ過し残渣をジクロロメタン (3 mL)、メタノール (4 mL) で洗浄した。次いで、4 規定アンモニアメタノール溶液 (4 mL) で洗浄し、この洗液を濃縮した。真空ポンプを用いて乾燥させ、標記化合物 (6.9 mg) を得た。

(LCMS: 538.1 (MH^+); 保持時間: 1.54 分; LCMS 条件: A)

【0 2 6 8】

実施例 3-N-3 ~ 24、103 ~ 114、201 ~ 209、301 ~ 302、401 ~ 411、501 ~ 520 及び 601 ~ 674、3-o-1 ~ 42、3-s-1 ~ 3

実施例 3-N-1 又は 3-N-2 の方法に準じて、実施例 3-N-3 ~ 24、103 ~ 114、201 ~ 209、301 ~ 302、401 ~ 411、501 ~ 520 及び 601

～674、3-o-1～42並びに3-s-1～3の化合物を合成した（表3-N、3-o及び3-s）。表3-N、3-o及び3-s中、ST欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びAr欄は、ST欄中に記載の一般式における「J」及び「Ar」をそれぞれ示し、「ST」、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「so1」、「Ar1」及び「ssol」等の略号は、それぞれ後述の表so、表Ar及び表ssol中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。

表3-N、3-o及び3-s中、例えば実施例化合物3-o-11、13、19、22、28、37、39など最終的に分取HPLCによる精製を行った化合物も存在する。

また、EXP. 4-N-4、4-N-5及び4-N-7は後述の実施例化合物4-N-4、4-N-5及び4-N-7をそれぞれ示す。

10

【0269】

実施例4-NP-1～24、27～30、33～35、37～50、73、421～422、459～468、474～484、508～510、512～516、518～522及び526～531

実施例3-N-1又は3-N-2の方法に準じて、実施例4-NP-1～24、27～30、33～35、37～50、73、421～422、459～468、474～484、508～510、512～516、518～522及び526～531の化合物を合成した（表3-N2）。表3-N2中、ST欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びAr欄は、ST欄中に記載の一般式における「J」及び「Ar」をそれぞれ示し、「ST」、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「so1」、「Ar1」及び「ssol」等の略号は、それぞれ後述の表so、表Ar及び表ssol中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。表中の化合物には最終的に分取HPLCによる精製を行った化合物も存在する。

20

【0270】

【表 4 3】

[表 3-N]

Exp.	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref.
						method	RTime	MH ⁺	
3-N-1	EXP. 1-N-1	sso1	Qn1	so1	Ar1	A	1. 12	407. 4	
3-N-2	EXP. 1-N-1	sso10	Qn1	so10	Ar1	A	1. 54	538. 1	
3-N-3	EXP. 1-N-1	sso3	Qn1	so3	Ar1	A	1. 34	435. 1	EXP. 3-N-1
3-N-4	EXP. 1-N-1	sso4	Qn1	so4	Ar1	A	1. 25	433. 1	EXP. 3-N-1
3-N-5	EXP. 1-N-1	sso5	Qn1	so5	Ar1	A	1. 43	469. 4	EXP. 3-N-1
3-N-6	EXP. 1-N-1	sso6	Qn1	so6	Ar1	A	1. 24	470. 5	EXP. 3-N-1
3-N-7	EXP. 1-N-1	sso7	Qn1	so7	Ar1	A	1. 23	470. 2	EXP. 3-N-1
3-N-8	EXP. 1-N-1	sso8	Qn1	so8	Ar1	A	1. 41	483. 5	EXP. 3-N-1
3-N-9	EXP. 1-N-1	sso9	Qn1	so9	Ar1	A	1. 12	473. 2	EXP. 3-N-1
3-N-10	EXP. 1-N-1	sso2	Qn1	so2	Ar1	A	1. 20	421. 5	EXP. 3-N-1
3-N-11	EXP. 1-N-1	sso11	Qn1	so11	Ar1	A	1. 34	562. 2	EXP. 3-N-1
3-N-12	EXP. 1-N-1	sso12	Qn1	so12	Ar1	A	1. 44	512. 1	EXP. 3-N-1
3-N-13	EXP. 1-N-1	sso13	Qn1	so13	Ar1	A	1. 38	494. 2	EXP. 3-N-2
3-N-14	EXP. 1-N-1	sso14	Qn1	so14	Ar1	A	1. 40	494. 1	EXP. 3-N-2
3-N-15	EXP. 1-N-1	sso15	Qn1	so15	Ar1	A	1. 41	494. 2	EXP. 3-N-2
3-N-16	EXP. 1-N-1	sso16	Qn1	so16	Ar1	A	1. 50	483. 2	EXP. 3-N-2
3-N-17	EXP. 1-N-1	sso17	Qn1	so17	Ar1	A	1. 47	487. 1	EXP. 3-N-2
3-N-18	EXP. 1-N-1	sso18	Qn1	so18	Ar1	A	1. 46	499. 2	EXP. 3-N-2
3-N-19	EXP. 1-N-1	sso19	Qn1	so19	Ar1	A	1. 59	537. 2	EXP. 3-N-2

10

20

30

【表 4 4】

3-N-20	EXP. 1-N-1	sso20	Qn1	so20	Ar1	A	1. 51	535. 2	EXP. 3-N-2
3-N-21	EXP. 1-N-1	sso21	Qn1	so21	Ar1	A	1. 62	553. 2	EXP. 3-N-2
3-N-22	EXP. 1-N-1	sso22	Qn1	so22	Ar1	A	1. 42	500. 2	EXP. 3-N-2
3-N-23	EXP. 2-N-75	sso1	Qn1	so30	Ar1	A	1. 22	605. 1	EXP. 3-N-1
3-N-24	EXP. 2-N-107	sso1	Qn1-2	so1	Ar1	A	1. 10	478. 1	EXP. 3-N-1
3-N-103	EXP. 1-N-3	sso1	Qn1	so1	Ar4	A	1. 24	425. 1	EXP. 3-N-1
3-N-104	EXP. 1-N-3	sso23	Qn1	so23	Ar4	A	1. 39	567. 2	EXP. 3-N-2
3-N-105	EXP. 1-N-3	sso24	Qn1	so24	Ar4	A	1. 58	595. 1	EXP. 3-N-2
3-N-106	EXP. 1-N-3	sso25	Qn1	so25	Ar4	A	1. 78	623. 1	EXP. 3-N-2
3-N-107	EXP. 1-N-3	sso26	Qn1	so26	Ar4	A	1. 62	539. 1	EXP. 3-N-2
3-N-108	EXP. 1-N-3	sso27	Qn1	so27	Ar4	A	1. 45	547. 2	EXP. 3-N-2
3-N-109	EXP. 1-N-3	sso28	Qn1	so28	Ar4	A	1. 43	547. 2	EXP. 3-N-2
3-N-110	EXP. 1-N-3	sso29	Qn1	so29	Ar4	A	1. 72	589. 1	EXP. 3-N-2
3-N-111	EXP. 2-N-619	sso1	Qn10	so1	Ar2	A	1. 28	499. 2	EXP. 3-N-1
3-N-112	EXP. 1-N-34	sso7	Qn1	so7	Ar3	A	1. 02	446. 0	EXP. 3-N-1
3-N-113	EXP. 1-N-34	sso1	Qn1	so1	Ar3	A	0. 83	383. 0	EXP. 3-N-1
3-N-114	EXP. 1-N-51	sso1	Qn1	so1	Ar4	A	1. 24	425. 1	EXP. 3-N-1
3-N-201	EXP. 1-N-4	sso1	Qn2	so1	Ar1	A	1. 10	379. 4	EXP. 3-N-1
3-N-202	EXP. 1-N-4	sso2	Qn2	so2	Ar1	A	1. 19	393. 2	EXP. 3-N-1
3-N-203	EXP. 1-N-4	sso3	Qn2	so3	Ar1	A	1. 26	407. 3	EXP. 3-N-1
3-N-204	EXP. 1-N-4	sso8	Qn2	so8	Ar1	A	1. 42	455. 2	EXP. 3-N-1
3-N-205	EXP. 1-N-4	sso6	Qn2	so6	Ar1	A	1. 23	442. 2	EXP. 3-N-1

10

20

30

【表 4 5】

3-N-206	EXP. 1-N-4	sso4	Qn2	so4	Ar1	A	1. 21	405. 1	EXP. 3-N-1
3-N-207	EXP. 1-N-4	sso5	Qn2	so5	Ar1	A	1. 36	441. 1	EXP. 3-N-1
3-N-208	EXP. 1-N-50	sso1	Qn2	so1	Ar2	B	3. 23	388. 1	EXP. 3-N-1
3-N-209	EXP. 1-N-39	sso1	Qn2	so1	Ar3	B	2. 10	355. 2	EXP. 3-N-1
3-N-301	EXP. 1-N-44	sso1	Qn2	so1	Ar4	A	1. 18	397. 0	EXP. 3-N-1
3-N-302	EXP. 1-N-44	sso4	Qn2	so4	Ar4	A	1. 29	423. 1	EXP. 3-N-1
3-N-401	EXP. 1-N-27	sso1	Qn3	so1	Ar1	A	1. 01	393. 4	EXP. 3-N-1
3-N-402	EXP. 1-N-28	sso1	Qn4	so1	Ar1	A	1. 08	393. 4	EXP. 3-N-1
3-N-403	EXP. 1-N-2	sso1	Qn5	so1	Ar1	A	1. 15	407. 4	EXP. 3-N-1
3-N-404	EXP. 1-N-12	sso1	Qn6	so1	Ar1	A	1. 18	421. 5	EXP. 3-N-1
3-N-405	EXP. 1-N-12	sso2	Qn6	so2	Ar1	A	1. 22	435. 2	EXP. 3-N-1
3-N-406	EXP. 1-N-12	sso3	Qn6	so3	Ar1	A	1. 31	449. 2	EXP. 3-N-1
3-N-407	EXP. 1-N-12	sso8	Qn6	so8	Ar1	A	1. 42	497. 2	EXP. 3-N-1
3-N-408	EXP. 1-N-12	sso6	Qn6	so6	Ar1	A	1. 29	484. 2	EXP. 3-N-1
3-N-409	EXP. 1-N-40	sso1	Qn6	so1	Ar3	A	0. 90	397. 1	EXP. 3-N-1
3-N-410	EXP. 1-N-5	sso1	Qn7	so1	Ar1	A	1. 04	381. 2	EXP. 3-N-1
3-N-411	EXP. 1-N-6	sso1	Qn8	so1	Ar1	A	1. 22	393. 3	EXP. 3-N-1
3-N-501	EXP. 2-N-102	sso1	Qn9	so1	Ar1	A	1. 14	518. 3	EXP. 3-N-1
3-N-502	EXP. 2-N-102	sso3	Qn9	so3	Ar1	A	1. 26	546. 2	EXP. 3-N-2
3-N-503	EXP. 2-N-102	sso6	Qn9	so6	Ar1	A	1. 26	581. 2	EXP. 3-N-2
3-N-504	EXP. 2-N-102	sso9	Qn9	so9	Ar1	A	1. 17	584. 2	EXP. 3-N-2
3-N-505	EXP. 2-N-103	sso1	Qn10	so1	Ar1	A	1. 09	490. 1	EXP. 3-N-1

10

20

30

【表 4 6】

3-N-506	EXP. 2-N-103	sso3	Qn10	so3	Ar1	A	1. 24	518. 2	EXP. 3-N-2
3-N-507	EXP. 2-N-103	sso6	Qn10	so6	Ar1	A	1. 23	553. 1	EXP. 3-N-2
3-N-508	EXP. 2-N-103	sso9	Qn10	so9	Ar1	A	1. 13	556. 2	EXP. 3-N-2
3-N-509	EXP. 2-N-292	sso1	Qn10	so1	Ar4	B	2. 94	508. 2	EXP. 3-N-1
3-N-510	EXP. 2-N-104	sso1	Qn11	so1	Ar1	A	1. 13	520. 2	EXP. 3-N-1
3-N-511	EXP. 2-N-104	sso6	Qn11	so6	Ar1	A	1. 15	583. 2	EXP. 3-N-1
3-N-512	EXP. 2-N-104	sso9	Qn11	so9	Ar1	A	1. 16	586. 3	EXP. 3-N-1
3-N-513	EXP. 2-N-111	sso1	Qn12	so1	Ar1	A	1. 33	548. 1	EXP. 3-N-1
3-N-514	EXP. 2-N-111	sso6	Qn12	so6	Ar1	A	1. 35	611. 1	EXP. 3-N-2
3-N-515	EXP. 2-N-111	sso9	Qn12	so9	Ar1	A	1. 20	614. 1	EXP. 3-N-2
3-N-516	EXP. 2-N-112	sso1	Qn13	so1	Ar1	B	2. 91	518. 3	EXP. 3-N-1
3-N-517	EXP. 2-N-113	sso1	Qn14	so1	Ar1	B	2. 77	504. 3	EXP. 3-N-1
3-N-518	EXP. 4-N-4	sso1	Qn15	so1	Ar1	A	0. 89	476. 1	EXP. 3-N-1
3-N-519	EXP. 4-N-5	sso1	Qn17	so1	Ar1	A	0. 92	506. 0	EXP. 3-N-1
3-N-520	EXP. 4-N-7	sso1	Qn18	so1	Ar1	A	0. 97	462. 0	EXP. 3-N-1
3-N-601	EXP. 1-N-3	sso37	Qn1	so37	Ar4	A	2. 11	613. 3	EXP. 3-N-2
3-N-602	EXP. 1-N-44	sso38	Qn2	so38	Ar4	A	1. 55	502. 3	EXP. 3-N-2
3-N-603	EXP. 1-N-44	sso13	Qn2	so13	Ar4	A	1. 48	484. 3	EXP. 3-N-2
3-N-604	EXP. 1-N-44	sso14	Qn2	so14	Ar4	A	1. 50	484. 3	EXP. 3-N-2
3-N-605	EXP. 1-N-44	sso15	Qn2	so15	Ar4	A	1. 51	484. 3	EXP. 3-N-2
3-N-606	EXP. 1-N-44	sso16	Qn2	so16	Ar4	A	1. 57	473. 3	EXP. 3-N-2
3-N-607	EXP. 1-N-44	sso17	Qn2	so17	Ar4	A	1. 55	477. 3	EXP. 3-N-2

10

20

30

【表 4 7】

3-N-608	EXP. 1-N-44	sso18	Qn2	so18	Ar4	A	1. 53	489. 3	EXP. 3-N-2
3-N-609	EXP. 1-N-44	sso20	Qn2	so20	Ar4	A	1. 59	525. 3	EXP. 3-N-2
3-N-610	EXP. 1-N-44	sso39	Qn2	so39	Ar4	A	1. 67	528. 2	EXP. 3-N-2
3-N-611	EXP. 1-N-44	sso40	Qn2	so40	Ar4	A	1. 55	498. 3	EXP. 3-N-2
3-N-612	EXP. 1-N-44	sso41	Qn2	so41	Ar4	A	1. 60	518. 3	EXP. 3-N-2
3-N-613	EXP. 1-N-44	sso2	Qn2	so2	Ar4	A	1. 30	411. 3	EXP. 3-N-2
3-N-614	EXP. 1-N-3	sso38	Qn1	so38	Ar4	A	1. 55	530. 3	EXP. 3-N-2
3-N-615	EXP. 1-N-3	sso13	Qn1	so13	Ar4	A	1. 48	512. 3	EXP. 3-N-2
3-N-616	EXP. 1-N-3	sso14	Qn1	so14	Ar4	A	1. 50	512. 3	EXP. 3-N-2
3-N-617	EXP. 1-N-3	sso15	Qn1	so15	Ar4	A	1. 50	512. 3	EXP. 3-N-2
3-N-618	EXP. 1-N-3	sso16	Qn1	so16	Ar4	A	1. 61	501. 3	EXP. 3-N-2
3-N-619	EXP. 1-N-3	sso17	Qn1	so17	Ar4	A	1. 57	505. 3	EXP. 3-N-2
3-N-620	EXP. 1-N-3	sso18	Qn1	so18	Ar4	A	1. 56	517. 3	EXP. 3-N-2
3-N-621	EXP. 1-N-3	sso20	Qn1	so20	Ar4	A	1. 60	553. 3	EXP. 3-N-2
3-N-622	EXP. 1-N-62	sso46	Qn1	so46	Ar41	A	1. 57	531. 4	EXP. 3-N-2
3-N-623	EXP. 1-N-52	sso1	Qn19	so1	Ar4	A	1. 20	411. 4	EXP. 3-N-2
3-N-624	EXP. 1-N-52	sso2	Qn19	so2	Ar4	A	1. 25	425. 5	EXP. 3-N-2
3-N-625	EXP. 1-N-52	sso42	Qn19	so42	Ar4	A	1. 35	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-626	EXP. 1-N-52	sso4	Qn19	so4	Ar4	A	1. 29	437. 4	EXP. 3-N-2
3-N-627	EXP. 1-N-52	sso3	Qn19	so3	Ar4	A	1. 33	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-628	EXP. 1-N-60	sso1	Qn20	so1	Ar4	A	1. 17	413. 4	EXP. 3-N-2
3-N-629	EXP. 1-N-60	sso2	Qn20	so2	Ar4	A	1. 23	427. 4	EXP. 3-N-2

10

20

30

【表 4 8】

3-N-630	EXP. 1-N-60	sso4	Qn20	so4	Ar4	A	1. 29	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-631	EXP. 1-N-53	sso1	Qn21	so1	Ar4	A	1. 22	425. 4	EXP. 3-N-2
3-N-632	EXP. 1-N-53	sso2	Qn21	so2	Ar4	A	1. 27	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-633	EXP. 1-N-53	sso42	Qn21	so42	Ar4	A	1. 37	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-634	EXP. 1-N-53	sso4	Qn21	so4	Ar4	A	1. 31	451. 4	EXP. 3-N-2
3-N-635	EXP. 1-N-55	sso1	Qn22	so1	Ar4	A	1. 29	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-636	EXP. 1-N-55	sso2	Qn22	so2	Ar4	A	1. 34	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-637	EXP. 1-N-55	sso42	Qn22	so42	Ar4	A	1. 44	467. 4	EXP. 3-N-2
3-N-638	EXP. 1-N-59	sso2	Qn23	so2	Ar4	A	1. 28	427. 4	EXP. 3-N-2
3-N-639	EXP. 1-N-58	sso1	Qn7	so1	Ar4	A	1. 12	399. 4	EXP. 3-N-2
3-N-640	EXP. 1-N-58	sso4	Qn7	so4	Ar4	A	1. 23	425. 4	EXP. 3-N-2
3-N-641	EXP. 1-N-57	sso1	Qn24	so1	Ar4	A	1. 25	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-642	EXP. 1-N-54	sso4	Qn25	so4	Ar4	A	1. 31	437. 4	EXP. 3-N-2
3-N-643	EXP. 1-N-54	sso3	Qn25	so3	Ar4	A	1. 36	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-644	EXP. 1-N-59	sso1	Qn23	so1	Ar4	A	1. 22	413. 4	EXP. 3-N-2
3-N-645	EXP. 1-N-55	sso4	Qn22	so4	Ar4	A	1. 38	465. 4	EXP. 3-N-2
3-N-646	EXP. 1-N-59	sso4	Qn23	so4	Ar4	A	1. 33	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-647	EXP. 1-N-56	sso1	Qn26	so1	Ar4	A	1. 20	439. 4	EXP. 3-N-2
3-N-648	EXP. 1-N-56	sso4	Qn26	so4	Ar4	A	1. 31	465. 4	EXP. 3-N-2
3-N-649	EXP. 1-N-51	sso42	Qn1	so42	Ar4	A	1. 40	456. 4	EXP. 3-N-2
3-N-650	EXP. 1-N-51	sso43	Qn1	so43	Ar4	A	1. 60	479. 4	EXP. 3-N-1
3-N-651	EXP. 1-N-51	sso44	Qn1	so44	Ar4	A	1. 47	493. 4	EXP. 3-N-1

10

20

30

【表 4 9】

3-N-652	EXP. 1-N-51	sso45	Qn1	so45	Ar4	A	1. 46	487. 4	EXP. 3-N-1
3-N-653	EXP. 1-N-60	sso42	Qn20	so42	Ar4	A	1. 28	441. 4	EXP. 3-N-2
3-N-654	EXP. 1-N-60	sso3	Qn20	so3	Ar4	A	1. 26	441. 4	EXP. 3-N-2
3-N-655	EXP. 1-N-53	sso3	Qn21	so3	Ar4	A	1. 34	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-656	EXP. 1-N-55	sso3	Qn22	so3	Ar4	A	1. 40	467. 4	EXP. 3-N-2
3-N-657	EXP. 1-N-58	sso10	Qn7	so10	Ar4	A	1. 18	413. 4	EXP. 3-N-2
3-N-658	EXP. 1-N-58	sso42	Qn7	so42	Ar4	A	1. 23	427. 4	EXP. 3-N-2
3-N-659	EXP. 1-N-57	sso10	Qn24	so10	Ar4	A	1. 28	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-660	EXP. 1-N-57	sso42	Qn24	so42	Ar4	A	1. 37	467. 4	EXP. 3-N-2
3-N-661	EXP. 1-N-57	sso4	Qn24	so4	Ar4	A	1. 32	465. 4	EXP. 3-N-2
3-N-662	EXP. 1-N-54	sso47	Qn25	so47	Ar4	A	1. 43	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-663	EXP. 1-N-59	sso42	Qn23	so42	Ar4	A	1. 34	441. 4	EXP. 3-N-2
3-N-664	EXP. 1-N-59	sso47	Qn23	so47	Ar4	A	1. 42	455. 4	EXP. 3-N-2
3-N-665	EXP. 1-N-56	sso10	Qn26	so10	Ar4	A	1. 21	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-666	EXP. 1-N-51	sso3	Qn1	so3	Ar4	A	1. 35	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-667	EXP. 1-N-62	sso2	Qn2	so2	Ar41	A	1. 29	411. 4	EXP. 3-N-2
3-N-668	EXP. 1-N-62	sso4	Qn2	so4	Ar41	A	1. 31	423. 4	EXP. 3-N-2
3-N-669	EXP. 1-N-61	sso3	Qn1	so3	Ar41	A	1. 40	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-670	EXP. 1-N-61	sso47	Qn1	so47	Ar41	A	1. 51	467. 4	EXP. 3-N-2
3-N-671	EXP. 1-N-61	sso42	Qn1	so42	Ar41	A	1. 42	453. 4	EXP. 3-N-2
3-N-672	EXP. 1-N-61	sso48	Qn1	so48	Ar41	A	1. 51	467. 4	EXP. 3-N-2
3-N-673	EXP. 1-N-61	sso49	Qn1	so49	Ar41	A	1. 49	502. 4	EXP. 3-N-2

【 0 2 7 1 】

10

20

30

【表 5 0】

[表 3 - o]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						meth od	RTime	MH+	
3-o-1	EXP. 1-o-1	sso1	Qo1	so1	Ar1	A	1. 29	408. 4	EXP. 3-N-1
3-o-2	EXP. 1-o-1	sso3	Qo1	so3	Ar1	A	1. 44	436. 3	EXP. 3-N-1
3-o-3	EXP. 1-o-1	sso6	Qo1	so6	Ar1	A	1. 34	471. 2	EXP. 3-N-2
3-o-4	EXP. 1-o-1	sso32	Qo1	so32	Ar1	A	1. 35	527. 2	EXP. 3-N-2
3-o-5	EXP. 1-o-1	sso36	Qo1	so36	Ar1	A	1. 42	437. 2	EXP. 3-N-1
3-o-6	EXP. 1-o-1	sso9	Qo1	so9	Ar1	A	1. 27	474. 2	EXP. 3-N-1
3-o-7	EXP. 1-o-1	sso33	Qo1	so33	Ar1	A	1. 62	476. 1	EXP. 3-N-1
3-o-8	EXP. 1-o-6	sso1	Qo2	so1	Ar1	A	1. 22	380. 1	EXP. 3-N-1
3-o-9	EXP. 1-o-6	sso6	Qo2	so6	Ar1	A	1. 29	443. 1	EXP. 3-N-2
3-o-10	EXP. 1-o-6	sso9	Qo2	so9	Ar1	A	1. 15	446. 1	EXP. 3-N-2
3-o-11	EXP. 1-o-6	sso34	Qo2	so34	Ar1	A	1. 26	457. 0	EXP. 3-N-1
3-o-12	EXP. 1-o-5	sso1	Qo4	so1	Ar1	A	1. 21	394. 3	EXP. 3-N-1
3-o-13	EXP. 1-O-76	sso1	Qo5	so1	Ar1	A	1. 04	438. 0	EXP. 3-N-1
3-o-14	EXP. 1-o-13	sso1	Qo6	so1	Ar1	A	1. 21	408. 2	EXP. 3-N-2
3-o-15	EXP. 1-o-13	sso9	Qo6	so9	Ar1	A	1. 24	474. 2	EXP. 3-N-1
3-o-16	EXP. 1-o-13	sso35	Qo6	so35	Ar1	A	1. 09	475. 2	EXP. 3-N-1
3-o-17	EXP. 1-o-11	sso1	Qo7	so1	Ar1	A	1. 35	422. 2	EXP. 3-N-1
3-o-18	EXP. 1-o-12	sso1	Qo8	so1	Ar1	A	1. 37	422. 4	EXP. 3-N-1
3-o-19	EXP. 1-o-15	sso1	Qo9	so1	Ar1	A	1. 30	394. 0	EXP. 3-N-1

10

20

30

【表 5 1】

3-o-20	EXP. 1-o-15	sso4	Qo9	so4	Ar1	A	1. 33	420. 2	EXP. 3-N-1
3-o-21	EXP. 1-o-18	sso1	Qo10	so1	Ar1	B	3. 33	424. 2	EXP. 3-N-1
3-o-22	EXP. 1-o-10	sso1	Qo11	so1	Ar1	A	1. 13	382. 2	EXP. 3-N-1
3-o-23	EXP. 1-o-2	sso1	Qo14	so1	Ar1	A	1. 25	408. 4	EXP. 3-N-1
3-o-24	EXP. 1-o-7	sso1	Qo12	so1	Ar1	A	1. 19	422. 1	EXP. 3-N-2
3-o-25	EXP. 1-o-8	sso1	Qo13	so1	Ar1	A	1. 23	422. 1	EXP. 3-N-1
3-o-26	EXP. 2-o-19	sso1	Qo1-1	so1	Ar1	A	1. 35	521. 3	EXP. 3-N-1
3-o-27	EXP. 2-o-20	sso1	Qo1-2	so1	Ar1	A	1. 26	521. 0	EXP. 3-N-1
3-o-28	EXP. 2-o-22	sso1	Qo1-4	so1	Ar1	A	1. 37	563. 1	EXP. 3-N-2
3-o-29	EXP. 2-o-36	sso1	Qo1-5	so1	Ar1	A	1. 30	527. 2	EXP. 3-N-1
3-o-30	EXP. 2-o-61	sso1	Qo1-7	so1	Ar1	A	1. 23	519. 3	EXP. 3-N-1
3-o-31	EXP. 2-o-63	sso9	Qo1-8	so9	Ar1	A	1. 16	557. 1	EXP. 3-N-1
3-o-32	EXP. 2-o-75	sso1	Qo2-1	so1	Ar1	A	1. 18	493. 0	EXP. 3-N-1
3-o-33	EXP. 2-o-76	sso1	Qo2-2	so1	Ar1	A	1. 29	493. 0	EXP. 3-N-1
3-o-34	EXP. 2-o-117	sso1	Qo2-4	so1	Ar1	A	1. 09	451. 0	EXP. 3-N-2
3-o-35	EXP. 2-o-119	sso1	Qo2-5	so1	Ar1	A	1. 13	491. 2	EXP. 3-N-2
3-o-36	EXP. 2-o-121	sso34	Qo2-6	so34	Ar1	A	1. 18	526. 1	EXP. 3-N-2
3-o-37	EXP. 2-o-121	sso9	Qo2-6	so9	Ar1	A	1. 11	529. 2	EXP. 3-N-2
3-o-38	EXP. 2-o-142	sso1	Qo9-1	so1	Ar1	A	1. 24	507. 2	EXP. 3-N-1
3-o-39	EXP. 1-o-55	sso1	Qo1	so1	Ar3	A	0. 97	384. 0	EXP. 3-N-1
3-o-40	EXP. 2-o-239	sso1	Qo1-11	so1	Ar3	A	0. 86	497. 0	EXP. 3-N-2
3-o-41	EXP. 2-o-238	sso1	Qo1-1	so1	Ar3	A	0. 87	497. 0	EXP. 3-N-2
3-o-42	EXP. 1-o-56	sso4	Qo2	so4	Ar4	A	1. 43	424. 2	EXP. 3-N-1

【 0 2 7 2 】

【表 5 2】

[表 3 - s]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						method	RTime	MH+	
3-s-1	EXP. 1-s-1	sso1	Qs1	so1	Ar1	A	1. 59	424. 3	EXP. 3-N-1
3-s-2	EXP. 1-s-1	sso3	Qs1	so3	Ar1	A	1. 68	450. 3	EXP. 3-N-1
3-s-3	EXP. 1-s-2	sso1	Qs2	so1	Ar1	A	1. 16	347. 9	EXP. 3-N-1

【 0 2 7 3 】

10

20

30

40

【表 5 3】

[表 3-N 2]

Exp.	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref.
						metho d	RTime	MH+	
4-NP-1	EXP. 1-N-61	sso50	Qn1	so50	Ar41	A	1. 29	469. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-2	EXP. 1-N-4	sso51	Qn2	so51	Ar1	A	1. 20	421. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-3	EXP. 1-N-61	sso52	Qn1	so52	Ar41	A	1. 41	522. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-4	EXP. 1-N-61	sso9	Qn1	so9	Ar41	A	1. 16	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-5	EXP. 1-N-61	sso53	Qn1	so53	Ar41	A	1. 26	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-6	EXP. 1-N-61	sso35	Qn1	so35	Ar41	A	1. 13	492. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-7	EXP. 1-N-61	sso54	Qn1	so54	Ar41	A	1. 36	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-8	EXP. 1-N-62	sso55	Qn2	so55	Ar41	A	1. 57	465. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-9	EXP. 1-N-62	sso56	Qn2	so56	Ar41	A	1. 48	540. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-10	EXP. 1-N-62	sso57	Qn2	so57	Ar41	A	1. 49	494. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-11	EXP. 1-N-62	sso52	Qn2	so52	Ar41	A	1. 42	494. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-12	EXP. 1-N-62	sso58	Qn2	so58	Ar41	A	1. 40	531. 4	EXP. 3-N-2

10

20

【表 5 4】

4-NP-13	EXP. 1-N-62	sso9	Qn2	so9	Ar41	A	1. 16	463. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-14	EXP. 1-N-62	sso53	Qn2	so53	Ar41	A	1. 24	463. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-15	EXP. 1-N-62	sso59	Qn2	so59	Ar41	A	1. 44	494. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-16	EXP. 1-N-62	sso35	Qn2	so35	Ar41	A	1. 10	464. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-17	EXP. 1-N-62	sso60	Qn2	so60	Ar41	A	1. 11	463. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-18	EXP. 1-N-51	sso56	Qn1	so56	Ar4	A	1. 48	568. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-19	EXP. 1-N-51	sso57	Qn1	so57	Ar4	A	1. 47	522. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-20	EXP. 1-N-51	sso58	Qn1	so58	Ar4	A	1. 38	559. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-21	EXP. 1-N-51	sso9	Qn1	so9	Ar4	A	1. 13	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-22	EXP. 1-N-51	sso53	Qn1	so53	Ar4	A	1. 22	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-23	EXP. 1-N-51	sso35	Qn1	so35	Ar4	A	1. 15	492. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-24	EXP. 1-N-51	sso54	Qn1	so54	Ar4	A	1. 34	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-27	EXP. 1-O-57	sso2	Qo1	so2	Ar4	A	1. 48	440. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-28	EXP. 1-O-57	sso3	Qo1	so3	Ar4	A	1. 55	452. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-29	EXP. 1-O-58	sso2	Qo1	so2	Ar41	A	1. 54	440. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-30	EXP. 1-O-58	sso3	Qo1	so3	Ar41	A	1. 58	452. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-33	EXP. 1-O-59	sso1	Qo15	so1	Ar4	A	1. 49	440. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-34	EXP. 1-O-59	sso2	Qo15	so2	Ar4	A	1. 58	454. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-35	EXP. 1-O-59	sso3	Qo15	so3	Ar4	A	1. 62	466. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-37	EXP. 1-N-61	sso55	Qn1	so55	Ar41	A	1. 56	493. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-38	EXP. 1-N-61	sso56	Qn1	so56	Ar41	A	1. 51	568. 3	EXP. 3-N-2

10

20

30

【表 5 5】

4-NP-39	EXP. 1-N-61	sso57	Qn1	so57	Ar41	A	1. 51	522. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-40	EXP. 1-N-61	sso61	Qn1	so61	Ar41	A	1. 34	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-41	EXP. 1-N-61	sso58	Qn1	so58	Ar41	A	1. 43	559. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-42	EXP. 1-N-61	sso59	Qn1	so59	Ar41	A	1. 43	522. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-43	EXP. 1-N-61	sso60	Qn1	so60	Ar41	A	1. 10	491. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-44	EXP. 1-N-62	sso62	Qn2	so62	Ar41	A	1. 45	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-45	EXP. 1-N-62	sso61	Qn2	so61	Ar41	A	1. 33	423. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-46	EXP. 1-N-62	sso54	Qn2	so54	Ar41	A	1. 38	463. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-47	EXP. 1-N-51	sso55	Qn1	so55	Ar4	A	1. 54	493. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-48	EXP. 1-N-51	sso41	Qn1	so41	Ar4	A	1. 34	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-49	EXP. 1-N-51	sso52	Qn1	so52	Ar4	A	1. 39	522. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-50	EXP. 1-N-51	sso59	Qn1	so59	Ar4	A	1. 41	522. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-73	EXP. 1-N-51	sso63	Qn1	so63	Ar4	A	1. 55	467. 4	EXP. 3-N-1
4-NP-421	EXP. 1-N-66	sso1	Qn2	so1	Ar192	A	0. 73	369. 2	EXP. 3-N-2
4-NP-422	EXP. 1-N-66	sso2	Qn2	so2	Ar192	A	0. 83	383. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-459	EXP. 1-N-63	sso42	Qn1	so42	Ar192	A	0. 96	425. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-460	EXP. 1-N-64	sso42	Qn1	so42	Ar186	A	0. 86	425. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-461	EXP. 1-N-65	sso42	Qn1	so42	Ar161	A	0. 81	439. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-462	EXP. 1-N-63	sso63	Qn1	so63	Ar192	A	1. 07	439. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-463	EXP. 1-N-64	sso63	Qn1	so63	Ar186	A	0. 97	439. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-464	EXP. 1-N-65	sso63	Qn1	so63	Ar161	A	0. 9	453. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-465	EXP. 1-N-63	sso64	Qn1	so64	Ar192	A	0. 98	437. 4	EXP. 3-N-2

10

20

30

【表 5 6】

4-NP-466	EXP. 1-N-64	sso64	Qn1	so64	Ar186	A	0. 87	437. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-467	EXP. 1-N-65	sso64	Qn1	so64	Ar161	A	0. 82	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-468	EXP. 1-N-65	sso44	Qn1	so44	Ar161	A	0. 87	479. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-474	EXP. 1-N-63	sso64	Qn1	so65	Ar192	A	1. 06	533. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-475	EXP. 1-N-64	sso64	Qn1	so65	Ar186	A	0. 98	533. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-476	EXP. 1-N-65	sso64	Qn1	so65	Ar161	A	0. 92	547. 5	EXP. 3-N-2
4-NP-477	EXP. 1-N-64	sso3	Qn1	so3	Ar186	A	0. 84	425. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-478	EXP. 1-N-65	sso3	Qn1	so3	Ar161	A	0. 8	439. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-479	EXP. 1-N-63	sso62	Qn1	so62	Ar192	A	1. 08	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-480	EXP. 1-N-64	sso62	Qn1	so62	Ar186	A	0. 97	451. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-481	EXP. 1-N-64	sso55	Qn1	so55	Ar186	A	1. 08	465. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-482	EXP. 1-N-63	sso66	Qn1	so66	Ar192	A	1. 02	433. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-483	EXP. 1-N-64	sso66	Qn1	so66	Ar186	A	0. 91	433. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-484	EXP. 1-N-65	sso66	Qn1	so66	Ar161	A	0. 85	447. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-508	EXP. 1-N-66	sso7	Qn2	so7	Ar192	A	0. 93	397. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-509	EXP. 1-N-66	sso4	Qn2	so4	Ar192	A	0. 85	395. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-510	EXP. 1-N-66	sso64	Qn2	so64	Ar192	A	0. 95	409. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-512	EXP. 1-N-67	sso1	Qn2	so1	Ar186	A	0. 64	369. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-513	EXP. 1-N-67	sso2	Qn2	so2	Ar186	A	0. 72	383. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-514	EXP. 1-N-67	sso42	Qn2	so42	Ar186	A	0. 82	397. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-515	EXP. 1-N-67	sso4	Qn2	so4	Ar186	A	0. 75	395. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-516	EXP. 1-N-67	sso64	Qn2	so64	Ar186	A	0. 84	409. 3	EXP. 3-N-2

【表 5 7】

4-NP-518	EXP. 1-N-68	sso1	Qn2	so1	Ar161	A	0. 66	383. 2	EXP. 3-N-2
4-NP-519	EXP. 1-N-68	sso2	Qn2	so2	Ar161	A	0. 7	397. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-520	EXP. 1-N-68	sso42	Qn2	so42	Ar161	A	0. 83	411. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-521	EXP. 1-N-68	sso4	Qn2	so4	Ar161	A	0. 73	409. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-522	EXP. 1-N-68	sso64	Qn2	so64	Ar161	A	0. 82	423. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-526	EXP. 1-N-63	sso3	Qn1	so3	Ar192	A	0. 95	425. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-527	EXP. 1-N-65	sso62	Qn1	so62	Ar161	A	0. 9	465. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-528	EXP. 1-N-63	sso62	Qn1	so62	Ar192	A	1. 17	465. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-529	EXP. 1-N-65	sso55	Qn1	so55	Ar161	A	0. 99	479. 4	EXP. 3-N-2
4-NP-530	EXP. 1-N-63	sso44	Qn1	so44	Ar192	A	1. 04	465. 3	EXP. 3-N-2
4-NP-531	EXP. 1-N-64	sso44	Qn1	so44	Ar186	A	0. 93	465. 3	EXP. 3-N-2

【0 2 7 4】

実施例 4-N-1 3-(8-(1-(2-aminoethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

10

20

30

40

50

[工程 a] tert-butyl 2-(4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)

ethylcarbamate (中間体 4-N-1)

実施例化合物 1-N-1 (30 mg)、tert-butyl n-(2-oxoethyl)carbamate (24 mg; Ald) の 1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 溶液に、室温下、トリエチルアミン (52 μ L)、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (32 mg; Ald) を加え、室温下、16 時間攪拌した。反応混合溶液にクロロホルムと飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (40.3 mg) を得た。

10

[工程 b] 3-(8-(1-(2-aminoethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 4-N-1 (40.3 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (28.5 mg) を得た。

(LCMS: 372.4 (MH^+); 保持時間: 0.70 分; LCMS 条件: A)

【0275】

実施例 4-N-2 3-(8-(1-(pyridin-3-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)

benzonitrile

実施例化合物 1-N-1 (20 mg) 及び 3-ピリジンカルバルデヒド (10 μ L; WAKO) から、実施例 4-N-1 の工程 a に記載の方法に準じて、標記化合物 (8.8 mg) を得た。

20

(LCMS: 420.5 (MH^+); 保持時間: 0.87 分; LCMS 条件: A)

【0276】

実施例 4-N-3 3-(8-(1-(morpholin-3-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-

yl)benzonitrile

[工程 a] tert-butyl 3-(hydroxymethyl)morpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-3-1)

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester (300 mg; Ast)、ジイソプロピルエチルアミン (560 μ L; WAKO) の THF (8 mL) 溶液に氷冷下、クロロ炭酸エチル (149 μ L; TCI) を加え、室温下で 1 時間半攪拌した。室温下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (197 mg; WAKO) を加え、15 分間攪拌後、氷冷下でメタノール (1.2 mL) を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応混合溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチル、飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し標記化合物 (209 mg) を得た。

30

(中間体 4-N-3-1 Rf (TLC) = 0.4 (CH_3Cl : MeOH = 10:1))

【0277】

[工程 b] tert-butyl 3-formylmorpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-3-2)

40

DMSO (82 μ L) 及び、ジクロロメタン (5 mL) に $-78^\circ C$ で、二塩化オキサリル (60 μ L; WAKO) を加え、そのまま 15 分間攪拌後、中間体 4-N-3-1 (100 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を加え、 $-78^\circ C$ で 1 時間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (320 μ L) を加え、徐々に室温へと戻しながら 2 時間半攪拌した。反応混合溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水で順次洗浄後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し標記化合物 (101 mg) を得た。

(中間体 4-N-3-2 Rf (TLC) = 0.5 (CH_3Cl : MeOH = 10:1))

【0278】

50

[工程 c] tert-butyl 3-((4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)

methyl)morpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-3-3)

実施例化合物 1-N-1 (30 mg) 及び中間体 4-N-3-2 (40 mg) から、実施例 4-N-1 の工程 a に記載の方法に準じて、標記化合物 (31 mg) を得た。

(中間体 4-N-3-3 LCMS: 528.1 (MH⁺) ; 保持時間: 1.06 分; LCMS 条件: A)

【0279】

[工程 d] 3-(8-(1-(morpholin-3-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl) benzonitrile

10

中間体 4-N-3-3 (31 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (22 mg) を得た。

(LCMS: 428.1 (MH⁺) ; 保持時間: 0.83 分; LCMS 条件: A)

【0280】

実施例 4-N-4 3-(8-(1-(azetidin-3-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl) benzonitrile

[工程 a] tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetidine-1-carboxylate (中間体 4-N-4-1)

20

1-(Diphenylmethyl)-3-(hydroxymethyl)azetidine (500 mg; Oak) のメタノール (7 mL) 溶液に塩酸-メタノール溶液 (10%, 0.5 mL) を加えた後、窒素雰囲気下、20% 水酸化パラジウム/活性炭 (15 mg; WAKO) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 17 時間半攪拌した。不溶物をろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をクロロホルム、メタノールの混合溶媒に溶解させ、重曹のカラムを通した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、室温下、二炭酸ジ-tert-ブチル (520 mg; WAKO) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を加え、室温下で 14 時間攪拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル (100 mg) を加え、2 時間攪拌した後、反応混合溶液にクロロホルム (20 mL × 3)、飽和重曹水 (20 mL) を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (237 mg) を得た。

30

(中間体 4-N-4-1 Rf (TLC) = 0.4 (CH₃Cl : MeOH = 10 : 1))

【0281】

[工程 b] tert-butyl 3-formylazetidine-1-carboxylate (中間体 4-N-4-2)

中間体 4-N-4-1 (118 mg) から、実施例 4-N-3 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (118 mg) を得た。

(中間体 4-N-4-2 Rf (TLC) = 0.5 (CH₃Cl : MeOH = 10 : 1))

40

【0282】

[工程 c] tert-butyl 3-((4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate (中間体 4-N-4-3)

実施例化合物 1-N-1 (50 mg) 及び中間体 4-N-4-2 (50 mg) から、実施例 4-N-1 の工程 a に記載の方法に準じて、標記化合物 (45 mg) を得た。

(中間体 4-N-4-3 LCMS: 498.1 (MH⁺) ; 保持時間: 1.04 分; LCMS 条件: A)

【0283】

[工程 d] 3-(8-(1-(azetidin-3-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)

50

benzonitrile

中間体 4-N-4-3 (45 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (34 mg) を得た。

(LCMS: 398.1 (MH⁺); 保持時間: 0.68 分; LCMS 条件: A)

【0284】

実施例 4-N-5 3-(8-(1-(morpholin-2-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程 a] tert-butyl 2-(hydroxymethyl)morpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-5-1)

10

4-(tert-Butoxycarbonyl)morpholine-2-carboxylic acid (300 mg; NeomPS) から、実施例 4-N-3 の工程 a に記載の方法に準じて、標記化合物 (199.6 mg) を得た。

(中間体 4-N-5-1 R_f (TLC) = 0.4 (CH₃Cl:MeOH = 10:1))

【0285】

[工程 b] tert-butyl 2-formylmorpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-5-2)

中間体 4-N-5-1 (199 mg) から、実施例 4-N-3 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (229 mg) を得た。

20

(中間体 4-N-5-2 R_f (TLC) = 0.5 (CH₃Cl:MeOH = 10:1))

【0286】

[工程 c] tert-butyl 2-((4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)morpholine-4-carboxylate (中間体 4-N-5-3)

実施例化合物 1-N-1 (50 mg) 及び中間体 4-N-5-2 (89 mg) から、実施例 4-N-1 の工程 a に記載の方法に準じて、標記化合物 (68 mg) を得た。

(中間体 4-N-5-3 LCMS: 528.1 (MH⁺); 保持時間: 1.06 分; LCMS 条件: A)

30

【0287】

[工程 d] 3-(8-(1-(morpholin-2-ylmethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 4-N-5-3 (68 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (54 mg) を得た。

(LCMS: 428.1 (MH⁺); 保持時間: 0.71 分; LCMS 条件: A)

【0288】

実施例 4-N-6 3-(8-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

40

実施例化合物 1-N-1 (30 mg) と (2-Bromoethoxy)-tert-butyldimethylsilane (64 µL; Ald) の DMF (2 mL) 溶液に、室温下、炭酸カリウム (52 mg; WAKO) を加え、50 °C で 12 時間半攪拌した。室温で 10 分程度攪拌後、酢酸エチル (6 mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物をろ過し、標記化合物 (18.6 mg) を得た。

(LCMS: 373.4 (MH⁺); 保持時間: 0.79 分; LCMS 条件: A)

【0289】

実施例 4-N-7 3-(8-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

50

[工程 a] tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (中間体 4-N-7-1)

1-Boc-3-(hydroxy)azetidine (500 mg; C N H) のトリエチルアミン (4 mL) 溶液に室温下、三酸化硫黄ピリジン錯体 (2.2 g; A l d) の D M S O (10 mL) 溶液を加え、50 °C で 2 時間半攪拌した。10 分程度室温で攪拌後、氷水 (40 mL) に反応混合液を注ぎ、酢酸エチル (40 mL) で抽出し、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し標記化合物 (305 mg) を得た。

【0290】

[工程 b] tert-butyl 3-(4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)

azetidine-1-carboxylate (中間体 4-N-7-2)

10

実施例化合物 1-N-1 にクロロホルムと飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した残渣 (17 mg)、中間体 4-N-7-1 (25 mg)、酢酸 (30 µL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、室温下、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (33 mg) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合溶液にクロロホルムと飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (12.9 mg) を得た。

(中間体 4-N-7-2 LCMS: 484.1 (MH⁺); 保持時間: 1.06 分; LCMS 条件: A)

【0291】

20

[工程 c] 3-(8-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 4-N-7-2 (12.9 mg) から実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (8.9 mg) を得た。

(LCMS: 384.1 (MH⁺); 保持時間: 0.81 分; LCMS 条件: A)

【0292】

実施例 4-N-8 3-(8-(1,4'-bipiperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程 a] tert-butyl 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)-1,4'-bipiperidine-1'-

30

carboxylate (中間体 4-N-8-1)

実施例化合物 1-N-1 (15 mg) 及び 1-BOC-4-piperidone (18 mg; W A K O) から実施例 4-N-7 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (3.8 mg) を得た。

(中間体 4-N-7-2 LCMS: 512.1 (MH⁺); 保持時間: 1.34 分; LCMS 条件: A)

【0293】

[工程 b] 3-(8-(1,4'-bipiperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 4-N-8-1 (3.8 mg) を 95% T F A 水溶液に溶解し、室温で 2 時間静置した。溶媒を留去し、標記化合物 (5.2 mg) を得た。

40

(LCMS: 412.1 (MH⁺); 保持時間: 0.65 分; LCMS 条件: A)

【0294】

実施例 4-N-9 3-(8-(1-(1-methylazetidin-3-yl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物 4-N-7 (10 mg)、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (13 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に室温下でホルムアルデヒド水溶液 (37% wt. ; 45 µL; A l d)、トリエチルアミン (8 µL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合溶液にクロロホルムと飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精

50

製し標記化合物 (3.3 mg) を得た。

(LCMS: 398.1 (MH⁺); 保持時間: 0.88分; LCMS条件: A)

【0295】

実施例4-N-10 3-(8-(1-((4-methylmorpholin-2-yl)methyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物4-N-5 (10 mg) から、実施例4-N-9に記載の方法に準じて、標記化合物 (6.3 mg) を得た。

(LCMS: 442.2 (MH⁺); 保持時間: 0.79分; LCMS条件: A)

【0296】

実施例4-N-11 3-(8-(1-(2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

[工程a] 2-(4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl)acetic acid (中間体4-N-11-1)

実施例化合物1-N-1 (30 mg)、Glyoxylic Acid (6.9 M in Water; 21 μL; TCI)、トリエチルアミン (52 μL) のメタノール (3 mL) 溶液に室温下、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (15 mg; TCI) を加え、室温下で15時間攪拌した。反応混合溶液に水 (0.2 mL) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノールとジエチルエーテルを加え、沈殿をろ過し、乾燥させ標記化合物 (43 mg) を得た。

(中間体4-N-11-1 LCMS: 387.1 (MH⁺); 保持時間: 0.83分; LCMS条件: A)

【0297】

[工程b] 3-(8-(1-(2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体4-N-11-1 (20 mg) とピロリジン (7.3 mg; TCI) から、実施例2-N-2に記載の方法に準じて、標記化合物 (4.7 mg) を得た。

(LCMS: 440.1 (MH⁺); 保持時間: 0.89分; LCMS条件: A)

【0298】

実施例4-N-12 3-(8-(1-(2-morpholino-2-oxoethyl)piperidin-4-ylamino)Isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体4-N-11-1 (20 mg) とモルホリン (9.0 mg; Ald) から、実施例2-N-2に記載の方法に準じて、標記化合物 (8.4 mg) を得た。

(LCMS: 456.1 (MH⁺); 保持時間: 0.87分; LCMS条件: A)

【0299】

実施例4-o-1~13

実施例4-N-1の工程aの方法に準じて、実施例4-o-1~13の化合物を合成した (表4-o)。表4-o中、ST欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びAr欄は、ST欄中に記載の一般式における「J」及び「Ar」をそれぞれ示し、「ST」、「SM1」、「SM2」、「LCMS」及び「Ref」は前述の通りであり、「ch202」、「Ar1」及び「sch202」等の略号は、それぞれ後述の表ch、表Ar、表sch及び表ch中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。

表4-o中、実施例4-o-1、3、8及び13は最終的に分取HPLCによる精製を行った。

【0300】

10

20

30

40

【表 5 8】

[表 4 - o]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						met hod	RTime	MH+	
4-o-1	EXP. 1-o-1	sch202	QO1	ch202	Ar1	B	2. 34	421. 2	EXP. 4-N-1(a)
4-o-2	EXP. 1-o-1	sch203	QO1	ch203	Ar1	A	0. 84	424. 1	EXP. 4-N-1(a)
4-o-3	EXP. 1-o-1	sch204	QO1	ch204	Ar1	B	2. 41	388. 2	EXP. 4-N-1(a)
4-o-4	EXP. 1-o-6	sch201	QO2	ch201	Ar1	A	0. 81	316. 1	EXP. 4-N-1(a)
4-o-5	EXP. 1-o-6	sch202	QO2	ch202	Ar1	A	0. 89	393. 2	EXP. 4-N-1(a)
4-o-6	EXP. 1-o-6	sch205	QO2	ch205	Ar1	A	1. 06	392. 1	EXP. 4-N-1(a)
4-o-7	EXP. 1-o-6	sch206	QO2	ch206	Ar1	A	0. 88	386. 0	EXP. 4-N-1(a)
4-o-8	EXP. 1-o-76	sch201	QO5	ch201	Ar1	A	0. 84	374. 0	EXP. 4-N-1(a)
4-o-9	EXP. 1-o-15	sch201	QO9	ch201	Ar1	A	0. 88	330. 0	EXP. 4-N-1(a)
4-o-10	EXP. 1-o-18	sch201	QO10	ch201	Ar1	B	2. 28	360. 2	EXP. 4-N-1(a)
4-o-11	EXP. 2-o-19	sch201	QO1-1	ch201	Ar1	A	0. 96	457. 0	EXP. 4-N-1(a)
4-o-12	EXP. 2-o-63	sch201	QO1-8	ch201	Ar1	B	2. 35	427. 2	EXP. 4-N-1(a)
4-o-13	EXP. 2-o-76	sch201	QO2-2	ch201	Ar1	A	0. 95	429. 1	EXP. 4-N-1(a)

【0301】

実施例 5-N-1 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)piperidine-1-carboxamide

実施例化合物 1-N-1 (30 mg) のジクロロメタン溶液にトリエチルアミン (52 μ L)、4-Dimethylaminopyridine (1 mg)、イソシアン酸トリメチルシリル (son 1 と略すことがある; 99 μ L; TCI) を加え、室温下 16 時間半攪拌した。反応混合溶液にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、標記化合物 (2.2 mg) を得た。

(LCMS: 372.4 (MH⁺); 保持時間: 0.98 分; LCMS 条件: A)

【0302】

実施例 5-N-2 4-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-ylamino)-N-ethylpiperidine-1-carboxamide

実施例化合物 1-N-1 (20 mg) のジクロロメタン溶液にトリエチルアミン (35 μ L)、Ethyl isocyanate (son 2 と略すことがある; 10 mg; TCI) を加え、室温下 13 時間半攪拌した。反応混合溶液にジクロロメタンと水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (15.9 mg) を得た。

(LCMS: 400.5 (MH⁺); 保持時間: 1.07 分; LCMS 条件: A)

【0303】

実施例 5-N-15

4-(6-(6-methylpyridin-3-yl)isoquinolin-8-ylamino)-N-propylpiperidine-1-carboxamide

実施例化合物 1-N-63 (15 mg) の DMF 溶液にトリエチルアミン (48 μ L)、Propyl Isocyanate (son 7 と略すことがある; 8.9 mg; TCI) を加え、室温下 12 時間半攪拌した。反応混合溶液の溶媒を留去した後、残渣をクロロホルム (0.7

10

20

30

40

50

m l)、メタノール(0.3 m l)に溶解させ、S C X(500 m g)を加え1時間振盪した。反応混合物をろ過し残渣をクロロホルム(3.5 m L)、メタノール(4 m L)で洗浄した。次いで、2規定アンモニアメタノール溶液(4 m L)で洗浄し、この洗液を濃縮した。真空ポンプを用いて乾燥させ、標記化合物(12.8 m g)を得た。

(L C M S: 404.3 (M H⁺) ; 保持時間: 0.86分 ; L C M S条件: A)

【0304】

実施例5-N-3~32及び5-o-1~10

実施例5-N-1、5-N-2及び5-N-15の方法に準じて、実施例5-N-3~32及び5-o-1~10の化合物を合成した(表5-N及び5-o)。表5-N及び5-o中、S T欄は、前述の一般式で表される構造を示し、J欄及びA r欄は、S T欄中に記載の一般式における「J」及び「A r」をそれぞれ示し、「S T」、「S M 1」、「S M 2」、「L C M S」及び「R e f」は前述の通りであり、「o n 1」、「A r 1」及び「s o n 1」等の略号は、それぞれ後述の表o n、表A r及び表s o n中の各略号に対応する化合物又は基を示す。表中の略語は前記又は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。

【0305】

【表 5 9】

[表 5 - N]

Exp	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						method	Rtime	MH ⁺	
5-N-1	EXP. 1-N-1	son1	Qn1	on1	Ar1	A	0.98	372.4	
5-N-2	EXP. 1-N-1	son2	Qn1	on2	Ar1	A	1.07	400.5	
5-N-3	EXP. 1-N-1	son3	Qn1	on3	Ar1	A	1.32	454.5	EXP. 5-N-2
5-N-4	EXP. 1-N-1	son4	Qn1	on4	Ar1	A	1.26	448.5	EXP. 5-N-2
5-N-5	EXP. 1-N-1	son5	Qn1	on5	Ar1	A	1.29	476.6	EXP. 5-N-2
5-N-6	EXP. 1-N-1	son6	Qn1	on6	Ar1	A	0.98	449.5	EXP. 5-N-2
5-N-7	EXP. 1-N-27	son1	Qn3	on1	Ar1	A	0.94	358.4	EXP. 5-N-2
5-N-8	EXP. 1-N-5	son1	Qn7	on1	Ar1	A	0.98	345.4	EXP. 5-N-2
5-N-9	EXP. 1-N-2	son1	Qn5	on1	Ar1	A	0.99	372.3	EXP. 5-N-2
5-N-10	EXP. 1-N-12	son1	Qn6	on1	Ar1	A	1.01	386.4	EXP. 5-N-2
5-N-11	EXP. 1-N-28	son1	Qn4	on1	Ar1	A	0.94	358.4	EXP. 5-N-2
5-N-12	EXP. 1-N-4	son1	Qn2	on1	Ar1	A	0.94	344.4	EXP. 5-N-2
5-N-13	EXP. 1-N-12	son2	Qn6	on2	Ar1	A	1.12	414.3	EXP. 5-N-2
5-N-14	EXP. 1-N-4	son2	Qn2	on2	Ar1	A	1.03	372.3	EXP. 5-N-2
5-N-16	EXP. 1-N-64	son7	Qn1	on7	Ar186	A	0.75	404.3	EXP. 5-N-15
5-N-17	EXP. 1-N-65	son7	Qn1	on7	Ar161	A	0.72	418.3	EXP. 5-N-15
5-N-18	EXP. 1-N-63	son8	Qn1	on8	Ar192	A	0.96	418.3	EXP. 5-N-15
5-N-19	EXP. 1-N-64	son8	Qn1	on8	Ar186	A	0.86	418.3	EXP. 5-N-15
5-N-20	EXP. 1-N-65	son8	Qn1	on8	Ar161	A	0.82	432.3	EXP. 5-N-15

10

20

30

【表 6 0】

5-N-21	EXP. 1-N-63	son9	Qn1	on9	Ar192	A	0.85	404.3	EXP. 5-N-15
5-N-22	EXP. 1-N-64	son9	Qn1	on9	Ar186	A	0.76	404.3	EXP. 5-N-15
5-N-23	EXP. 1-N-65	son9	Qn1	on9	Ar161	A	0.72	418.3	EXP. 5-N-15
5-N-24	EXP. 1-N-63	son10	Qn1	on10	Ar192	A	0.98	430.3	EXP. 5-N-15
5-N-25	EXP. 1-N-64	son10	Qn1	on10	Ar186	A	0.88	430.3	EXP. 5-N-15
5-N-26	EXP. 1-N-65	son10	Qn1	on10	Ar161	A	0.83	444.3	EXP. 5-N-15
5-N-27	EXP. 1-N-63	son3	Qn1	on3	Ar192	A	1.05	444.3	EXP. 5-N-15
5-N-28	EXP. 1-N-64	son3	Qn1	on3	Ar186	A	0.96	444.3	EXP. 5-N-15
5-N-29	EXP. 1-N-65	son3	Qn1	on3	Ar161	A	0.91	458.4	EXP. 5-N-15
5-N-30	EXP. 1-N-63	son2	Qn1	on2	Ar192	A	0.78	390.3	EXP. 5-N-15
5-N-31	EXP. 1-N-64	son2	Qn1	on2	Ar186	A	0.69	390.3	EXP. 5-N-15
5-N-32	EXP. 1-N-65	son2	Qn1	on2	Ar161	A	0.66	404.3	EXP. 5-N-15

【0306】

【表 6 1】

[表5-o]

EXP	SM1	SM2	ST	J	Ar	LCMS			Ref
						method	RTime	MH+	
5-o-1	EXP. 1-o-1	son1	Qo1	on1	Ar1	A	1.02	373.4	EXP. 5-N-2
5-o-2	EXP. 1-o-1	son2	Qo1	on2	Ar1	A	1.18	401.3	EXP. 5-N-2
5-o-3	EXP. 1-o-1	son3	Qo1	on3	Ar1	A	1.42	455.3	EXP. 5-N-2
5-o-4	EXP. 1-o-1	son4	Qo1	on4	Ar1	A	1.42	449.3	EXP. 5-N-2
5-o-5	EXP. 1-o-2	son1	QO14	on1	Ar1	A	1.03	373.4	EXP. 5-N-2
5-o-6	EXP. 1-o-6	son1	QO2	on1	Ar1	A	0.98	345.1	EXP. 5-N-2
5-o-7	EXP. 1-o-13	son1	QO6	on1	Ar1	A	1.05	373.2	EXP. 5-N-2
5-o-8	EXP. 1-o-10	son1	QO11	on1	Ar1	A	0.96	347.1	EXP. 5-N-2
5-o-9	EXP. 1-o-12	son1	Qo8	on1	Ar1	A	1.13	387.4	EXP. 5-N-2
5-o-10	EXP. 1-o-11	son1	Qo7	on1	Ar1	A	1.11	387.2	EXP. 5-N-2

【0307】

実施例 6-o-1 3-(8-(1-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yloxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物 1-o-1 (15mg)、3-ヨードピリジン (22.8mg; TCI)、Pd₂(dba)₃ (55.5mg)、BINAP (9.2mg) のトルエン溶液に、窒素雰囲気下、ナトリウム t-ブトキシド (10.7mg) を加え、70℃で終夜攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製することにより、標記化合物 (0.8mg) を得た。

(LCMS: 407.0 (MH⁺); 保持時間: 1.12分; LCMS条件: A)

【0308】

実施例6-0-2 3-(8-(1-(pyrimidin-5-yl)piperidin-4-yloxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物1-0-1 (15mg)、5-ブロモピリミジン (17.6mg; Ald)、Pd₂(dba)₃ (55.5mg)、BINAP (9.2mg) のトルエン溶液に、窒素雰囲気下、ナトリウム tert-ブトキシド (10.7mg) を加え、70℃で終夜攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製した後、塩酸-メタノール溶液 (10%; TCI) を適量加え、室温で10分程度攪拌後、エーテルを加え、沈殿をろ別し、乾燥させ、標記化合物 (7.0mg) を得た。

10

(LCMS: 408.3 (MH⁺); 保持時間: 1.23分; LCMS条件: A)

【0309】

実施例6-0-3 3-(8-(1-(pyridin-3-yl)azetidin-3-yloxy)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

実施例化合物1-0-6 (15mg) 及び3-ヨードピリジン (24.6mg; TCI) から、実施例6-0-1に記載の方法に準じて、標記化合物 (3.6mg) を得た。

(LCMS: 379.0 (MH⁺); 保持時間: 1.09分; LCMS条件: A)

【0310】

実施例7-0-1 3-(6-(3-cyanophenyl)isoquinolin-8-yloxy)azetidine-1-carboximidamide

20

実施例化合物1-0-6 (15mg)、5 tert-butyl (1H-pyrazol-1-yl)methanediylidene dicarbamate (14.9mg; ADVANCE CHEMTECH)、トリエチルアミン (11.2μL; WAKO) を加えたアセトニトリル溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合溶液にクロロホルムと水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製後、塩酸-メタノール溶液 (10%; TCI) を適量加え、50℃で2時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、エーテルを加え、沈殿をろ別し、乾燥させ、標記化合物 (14.3mg) を得た。

(LCMS: 344.1 (MH⁺); 保持時間: 0.85分; LCMS条件: A)

30

【0311】

実施例1-NP-1 N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-isopropylphenyl)isoquinolin-8-amine

[工程a] 6-(benzyloxy)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (中間体1-NP-1-1)

中間体9 (700mg) 及び、中間体N-2 (846mg) から実施例1-N-1の工程aに記載の方法に準じて、標記化合物 (759mg) を得た。

(中間体1-NP-1-1 LCMS: 426.3 (MH⁺); 保持時間: 1.11分; LCMS条件: A)

【0312】

40

[工程b] 8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yltrifluoromethanesulfonate (中間体1-NP-1-2)

中間体1-NP-1-1 (750mg) のメタノール (10mL)、THF (5mL) 溶液に窒素雰囲気下でパラジウムカーボン (10wt%, P-Etype、230mg; NECHEM) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で15時間半攪拌した。窒素ガスで置換した後、不溶物をセライトでろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (30mL)、N-Phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (691mg)、トリエチルアミン (2.2mL) を加え、50℃で13時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (260mg) を得た。

50

(中間体 1-NP-1-2 LCMS : 468.2 (MH⁺) ; 保持時間 : 1.51 分 ; LCMS 条件 : A)

【0313】

[工程 c] N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-isopropylphenyl)isoquinolin-8-amine

中間体 1-NP-1-2 (16.4 mg)、3-イソプロピルフェニルボロン酸 (sbo9 と略すことがある ; 23 mg)、PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (94.3 mg) の THF (0.72 mL) 溶液に、室温下炭酸ナトリウム水溶液 (0.6 M、0.18 mL) を加え、60 °C で 17 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1 mL)、メタノール (1 mL) に溶解させ、SCX レジン (150 mg) を加え、5 時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCX レジンをジクロロメタン (1 mL × 4)、メタノール (1 mL × 4) で洗浄後、2 M アンモニアメタノール溶液 (0.5 mL × 3) を加えて溶出させ、溶媒を留去し、標記化合物 (10.2 mg) を得た。

(LCMS : 438.2 (MH⁺) ; 保持時間 : 1.59 分 ; LCMS 条件 : A)

【0314】

実施例 1-NP-2 ~ 1-NP-43

実施例 1-NP-1 の方法に準じて、実施例 1-NP-2 ~ 1-NP-43 を合成した (表 1-NP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 1-NP 中、ST 欄は、前述の一般式で表される構造を示し、Ar 欄は、ST 欄中に記載の一般式における「Ar」を示す。また、表 1-NP 中、SM1 欄は、実施例 1-NP-1 の工程 a において用いた中間体 N-2 に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2 欄は、実施例 1-NP-1 の工程 c において用いた 3-イソプロピルフェニルボロン酸 (sbo9 と略すことがある) に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例 1-NP-15 においては、中間体 9 に対して「SM1」として中間体 N-7 を用いて、実施例 1-NP-1 の工程 a を実施し、「SM2」として 3-メチルボロン酸 (sbo19 と略すことがある) を用いて、実施例 1-NP-1 の工程 c を実施した。表 1-NP 中、「LCMS」は前述の通りであり、「Ar9」及び「sbo9」等の略号は、それぞれ後述の表 Ar 及び表 sbo 中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

表 1-NP 中の実施例化合物において、カラムクロマトグラフィーで精製した化合物も存在する。

【0315】

【表 6 2】

〔表 1-NP〕

EXP	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
1-NP-1	IM. N-2	sbo9	Qn2P	Ar9	A	1. 59	438. 2
1-NP-2	IM. N-2	sbo10	Qn2P	Ar10	A	1. 47	464. 1
1-NP-3	IM. N-2	sbo11	Qn2P	Ar11	A	1. 19	438. 2
1-NP-4	IM. N-2	sbo12	Qn2P	Ar12	A	1. 05	411. 2
1-NP-5	IM. N-2	sbo13	Qn2P	Ar13	A	1. 34	414. 2
1-NP-6	IM. N-2	sbo2	Qn2P	Ar2	A	1. 43	430. 1
1-NP-7	IM. N-2	sbo14	Qn2P	Ar14	A	0. 79	425. 2
1-NP-8	IM. N-2	sbo15	Qn2P	Ar15	A	1. 32	414. 2
1-NP-9	IM. N-2	sbo16	Qn2P	Ar16	A	1. 25	402. 1
1-NP-10	IM. N-2	sbo4	Qn2P	Ar4	A	1. 29	439. 1
1-NP-11	IM. N-2	sbo25	Qn2P	Ar25	A	1. 29	396. 2
1-NP-12	IM. N-2	sbo17	Qn2P	Ar17	A	1. 29	426. 1
1-NP-13	IM. N-2	sbo18	Qn2P	Ar18	A	1. 21	421. 2
1-NP-14	IM. N-2	sbo3	Qn2P	Ar3	A	0. 94	397. 2
1-NP-15	IM. N-7	sbo19	Qn7P	Ar19	A	1. 24	423. 1
1-NP-16	IM. N-7	sbo13	Qn7P	Ar13	A	1. 18	427. 1
1-NP-17	IM. N-7	sbo11	Qn7P	Ar11	A	1. 04	451. 1
1-NP-18	IM. N-7	sbo4	Qn7P	Ar4	A	1. 14	452. 1
1-NP-19	IM. N-7	sbo20	Qn7P	Ar20	A	1. 10	452. 1
1-NP-20	IM. N-7	sbo21	Qn7P	Ar21	A	1. 04	451. 1

10

20

30

【表 6 3】

1-NP-21	IM. N-7	sbo16	Qn7P	Ar16	A	1. 08	415. 1
1-NP-22	IM. N-7	sbo22	Qn7P	Ar22	A	0. 82	413. 1
1-NP-23	IM. N-7	sbo23	Qn7P	Ar23	A	0. 93	439. 1
1-NP-24	IM. N-7	sbo14	Qn7P	Ar14	A	0. 69	438. 1
1-NP-25	IM. N-7	sbo5	Qn7P	Ar7	A	0. 88	439. 1
1-NP-26	IM. N-7	sbo25	Qn7P	Ar25	A	1. 13	409. 1
1-NP-27	IM. N-7	sbo18	Qn7P	Ar18	A	1. 09	434. 1
1-NP-28	IM. N-7	sbo2	Qn7P	Ar2	A	1. 26	443. 1
1-NP-29	sa1	sbo25	Qn1-1	Ar25	A	0. 81	304. 3
1-NP-30	sa1	sbo19	Qn1-1	Ar19	A	0. 90	318. 3
1-NP-31	sa1	sbo17	Qn1-1	Ar17	A	0. 84	334. 3
1-NP-32	sa1	sbo11	Qn1-1	Ar11	A	0. 77	346. 4
1-NP-33	sa1	sbo2	Qn1-1	Ar2	A	0. 93	338. 3
1-NP-34	sa1	sbo74	Qn1-1	Ar74	A	0. 93	338. 3
1-NP-36	sa6	sbo18	Qn1-1	Ar18	A	0. 77	329. 3
1-NP-37	sa6	sbo16	Qn1-1	Ar16	A	0. 74	310. 2
1-NP-38	sa6	sbo25	Qn8-1	Ar25	A	0. 79	290. 3
1-NP-39	sa6	sbo18	Qn8-1	Ar18	A	0. 79	315. 3
1-NP-40	sa6	sbo16	Qn8-1	Ar16	A	0. 71	296. 2
1-NP-41	sa6	sbo19	Qn8-1	Ar19	A	0. 89	304. 3
1-NP-42	sa6	sbo17	Qn8-1	Ar17	A	0. 83	320. 3
1-NP-43	sa6	sbo2	Qn8-1	Ar2	A	0. 94	324. 3

【0 3 1 6】

実施例 1-o P-2 (1-methyl-1H-imidazol-5-yl)(4-(6-phenylisoquinolin-8-yloxy)
piperidin-1-yl)methanone

〔工程 a〕 6-(benzyloxy)-8-(piperidin-4-yloxy)isoquinoline (中間体 1-o P-
2-1)

中間体 9 (700 mg) 及び、1-BOC-4-ヒドロキシピペリジン (s o h 1 ; 1. 35 g
; A l d) から実施例 1-o-1 の工程 a 及び b に記載の方法に準じて、標記化合物 (4
43 mg) を得た。

(中間体 1-o P-2-1 LCMS : 335. 0 (MH⁺) ; 保持時間 : 0. 86 分 ;
LCMS 条件 : A)

【0 3 1 7】

〔工程 b〕 (4-(6-(benzyloxy)isoquinolin-8-yloxy)piperidin-1-yl)(1-methyl-1H-i
midazol

-5-yl) methanone (中間体 1-o P-2-2)

中間体 1-oP-1-1 (443 mg) 及び 1-Methyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid (sco44 と略すことがある; 275 mg; MAYB) から実施例 2-N-2 に記載の方法に準じて、標記化合物 (400 mg) を得た。

(中間体 1-oP-2-2 LCMS: 443.1 (MH⁺); 保持時間: 1.00 分; LCMS 条件: A)

【0318】

[工程 c] 8-(1-(1-methyl-1H-imidazole-5-carbonyl)piperidin-4-yloxy)isoquinolin

-6-yl trifluoromethanesulfonate (中間体 1-oP-2-3)

中間体 1-oP-2-2 (400 mg) から実施例 1-NP-1 の工程 b に記載の方法に準じて、標記化合物 (150 mg) を得た。

(中間体 1-oP-2-3 LCMS: 485.0 (MH⁺); 保持時間: 1.31 分; LCMS 条件: A)

【0319】

[工程 d] (1-methyl-1H-imidazol-5-yl)(4-(6-phenylisoquinolin-8-yloxy)piperidin-1-yl) methanone

中間体 1-oP-2-3 (10 mg)、及び フェニルボロン酸 (sbo25 と略すことがある; TCI) から、実施例 1-NP-1 の工程 c に記載の方法に準じて、標記化合物 (5.7 mg) を得た。

(LCMS: 413.1 (MH⁺); 保持時間: 1.02 分; LCMS 条件: A)

【0320】

実施例 1-oP-1~43

実施例 1-oP-2 の方法に準じて、実施例 1-oP-1~43 の化合物を合成した (表 1-oP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 1-oP 中、ST 欄は、前述の一般式で表される構造を示し、Ar 欄は、ST 欄中に記載の一般式における「Ar」を示す。また、SM1 欄は、実施例 1-oP-2 の工程 a において用いた 1-BOC-4 ヒドロキシピペリジン (soh1 と略すことがある) に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2 欄は、実施例 1-oP-2 の工程 d において用いたフェニルボロン酸 (sbo25 と略すことがある) に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例 1-oP-17 においては、中間体 9 に対して「SM1」として 1-BOC-3 ヒドロキシアゼチジン (soh6 と略すことがある) を用いて実施例 1-oP-2 の工程 a を実施し、続いて実施例 1-oP-2 の工程 b、c を行った後、「SM2」として 3-メチルボロン酸 (sbo19 と略すことがある) を用いて実施例 1-oP-2 の工程 d を実施した。表 1-oP 中、「LCMS」は前述の通りである。表中の略語は後記の図に示される各略語の化合物又は基を示す。

表 1-oP 中、実施例 1-oP-14 はカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、実施例 1-oP-12、13、35~37 及び 41 は最終的に分取 HPLC による精製を行った。

【0321】

10

20

30

40

【表 6 4】

〔表 1 - o P〕

EXP	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	RTime	MH+
1-oP-1	soh1	sbo18	QoP1	Ar18	A	1. 02	438. 2
1-oP-2	soh1	sbo25	QoP1	Ar25	A	0. 98	413. 1
1-oP-3	soh1	sbo19	QoP1	Ar19	A	1. 09	427. 1
1-oP-4	soh1	sbo13	QoP1	Ar13	A	1. 05	431. 0
1-oP-5	soh1	sbo2	QoP1	Ar2	A	1. 16	447. 0
1-oP-6	soh1	sbo16	QoP1	Ar16	A	0. 91	419. 0
1-oP-7	soh1	sbo4	QoP1	Ar4	A	1. 03	456. 0
1-oP-8	soh1	sbo20	QoP1	Ar20	A	1. 01	456. 0
1-oP-9	soh1	sbo14	QoP1	Ar14	A	0. 57	442. 1
1-oP-10	soh1	sbo26	QoP1	Ar26	A	1. 15	402. 1
1-oP-11	soh1	sbo23	QoP1	Ar23	A	1. 25	443. 1
1-oP-12	soh1	sbo12	QoP1	Ar12	A	0. 80	428. 1

10

20

【表 6 5】

1-oP-13	soh1	sbo24	QoP1	Ar24	A	0.87	432.0
1-oP-14	soh6	sbo12	QoP2	Ar12	A	0.87	400.1
1-oP-15	soh6	sbo35	QoP2	Ar35	A	1.43	491.1
1-oP-16	soh6	sbo17	QoP2	Ar17	A	1.08	415.1
1-oP-17	soh6	sbo19	QoP2	Ar19	A	1.16	399.1
1-oP-18	soh6	sbo27	QoP2	Ar27	A	1.42	461.1
1-oP-19	soh6	sbo25	QoP2	Ar25	A	1.05	385.0
1-oP-20	soh6	sbo28	QoP2	Ar28	A	0.87	375.0
1-oP-21	soh6	sbo13	QoP2	Ar13	A	1.12	403.0
1-oP-22	soh6	sbo2	QoP2	Ar2	A	1.23	419.0
1-oP-23	soh6	sbo10	QoP2	Ar10	A	1.31	453.0
1-oP-24	soh6	sbo29	QoP2	Ar29	A	0.88	463.0
1-oP-25	soh6	sbo11	QoP2	Ar11	A	0.99	427.1
1-oP-26	soh6	sbo30	QoP2	Ar30	A	0.76	428.1
1-oP-27	soh6	sbo31	QoP2	Ar31	A	0.84	442.0
1-oP-28	soh6	sbo18	QoP2	Ar18	A	1.04	410.0
1-oP-31	soh6	sbo22	QoP2	Ar22	A	0.69	389.0
1-oP-32	soh6	sbo16	QoP2	Ar16	A	0.96	391.0
1-oP-33	soh6	sbo4	QoP2	Ar4	A	1.11	428.0
1-oP-34	soh6	sbo32	QoP2	Ar32	A	0.70	387.0
1-oP-35	soh6	sbo33	QoP2	Ar33	A	1.24	464.9
1-oP-36	soh6	sbo34	QoP2	Ar34	A	0.99	410.0

【表 6 6】

1-oP-37	soh6	sbo35	QoP2	Ar35	A	0.85	401.0
1-oP-38	soh6	sbo36	QoP2	Ar36	A	0.94	391.0
1-oP-39	soh6	sbo37	QoP2	Ar37	A	0.99	416.0
1-oP-40	soh6	sbo38	QoP2	Ar38	A	1.14	424.9
1-oP-41	soh6	sbo39	QoP2	Ar39	B	2.52	428.1
1-oP-42	soh6	sbo23	QoP2	Ar23	B	2.12	415.2
1-oP-43	soh6	sbo40	QoP2	Ar40	A	0.84	429.0

【0 3 2 2】

実施例 2-NP-1 4-(8-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

10

20

30

40

50

[工程 a] 8-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl 4-methylbenzenesulfonate (中間体 2-NP-1-1)

中間体 10 (576 mg)、中間体 N-5 (308 mg)、Pd₂(dba)₃ (280 mg)、Xantphos (354 mg) のジオキサン溶液に、窒素ガス雰囲気下室温で炭酸セシウム (1.5 g) を加え、80℃で15時間攪拌した。10分程度室温で攪拌後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、標記化合物 (785 mg) を得た。

(中間体 2-NP-1-1 LCMS: 466.2 (MH⁺) ; 保持時間: 3.22 分; LCMS 条件: B)

【0323】

[工程 b] 4-(8-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzonitrile

中間体 2-NP-1-1 (20 mg)、酢酸パラジウム (10 mg; Ald) の t-ブタノール (3 mL) 溶液に、2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (20 mg)、リン酸カリウム (34 mg)、4-シアノフェニルボロン酸 (sbo18 と略すことがある; 25 mg; WAKO) を加え、さらに t-ブタノール (3 mL) を加えた。窒素ガス雰囲気下、110℃で20時間還流攪拌した。10分程度室温で攪拌後、溶媒を留去し、酢酸エチル (5.4 mL)、メタノール (0.6 mL) に溶解させ、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (2 mL)、メタノール (2 mL) に溶解させ、SCX レジン (150 mg) を加え、3時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCX レジンをジクロロメタン (3 mL × 2)、メタノール (3 mL × 2) で洗浄後、2 M アンモニアメタノール溶液 (0.5 mL × 3) を加えて溶出させ、溶媒を留去した。残渣を分取 HPLC により精製し、標記化合物 (1.3 mg) を得た。

(LCMS: 397.2 (MH⁺) ; 保持時間: 1.18 分; LCMS 条件: A)

【0324】

実施例 2-NP-2 ~ 58

実施例 2-NP-1 の方法に準じて、実施例 2-NP-2 ~ 58 の化合物を合成した (表 2-NP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 2-NP 中、ST 欄は、前述の一般式で表される構造を示し、Ar 欄は、ST 欄中に記載の一般式における「Ar」を示す。また、SM1 欄は、実施例 2-NP-1 の工程 a において用いた中間体 N-5 に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2 欄は、実施例 2-NP-1 の工程 b において用いた 4-シアノフェニルボロン酸 (sbo18 と略すことがある) に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例 2-NP-24 においては、中間体 10 に対して「SM1」として中間体 N-4 を用いて、実施例 2-NP-1 の工程 a を実施した後、「SM2」としてフェニルボロン酸 (sbo25 と略すことがある) を用いて実施例 2-NP-1 の工程 b を実施した。表 2-NP 中、「LCMS」は前述の通りであり、「Ar16」及び「sbo16」等の略号は、それぞれ後述の表 Ar 及び表 sbo 中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

表 2-NP 中の実施例化合物において、カラムクロマトグラフィーで精製したもの及び最終的に分取 HPLC により精製した化合物も存在する。

【0325】

10

20

30

40

【表 6 7】

〔表 2-NP〕

EXP	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
2-NP-1	IM. N-5	sbo16	Qn5P	Ar16	A	1. 12	378. 3
2-NP-2	IM. N-5	sbo64	Qn5P	Ar64	A	1. 20	392. 3
2-NP-3	IM. N-5	sbo28	Qn5P	Ar28	A	1. 09	362. 0
2-NP-4	IM. N-5	sbo24	Qn5P	Ar24	A	1. 01	391. 0
2-NP-5	IM. N-5	sbo65	Qn5P	Ar65	A	1. 06	403. 3
2-NP-6	IM. N-5	sbo66	Qn5P	Ar66	A	1. 07	403. 3
2-NP-7	IM. N-5	sbo67	Qn5P	Ar67	A	0. 92	409. 1
2-NP-8	IM. N-5	sbo14	Qn5P	Ar14	A	0. 76	401. 0
2-NP-9	IM. N-5	sbo25	Qn5P	Ar25	A	1. 19	372. 3
2-NP-10	IM. N-5	sbo19	Qn5P	Ar19	A	1. 29	386. 1
2-NP-11	IM. N-5	sbo9	Qn5P	Ar9	A	1. 45	414. 3
2-NP-12	IM. N-5	sbo68	Qn5P	Ar68	A	1. 10	411. 3
2-NP-13	IM. N-5	sbo12	Qn5P	Ar12	A	0. 98	387. 1
2-NP-14	IM. N-5	sbo21	Qn5P	Ar21	A	1. 10	414. 3
2-NP-15	IM. N-5	sbo69	Qn5P	Ar69	A	1. 06	411. 3
2-NP-16	IM. N-5	sbo70	Qn5P	Ar70	A	1. 28	408. 3
2-NP-17	IM. N-5	sbo71	Qn5P	Ar71	A	1. 39	424. 0
2-NP-18	IM. N-5	sbo20	Qn5P	Ar20	A	1. 16	415. 1
2-NP-19	IM. N-5	sbo17	Qn5P	Ar17	B	2. 90	466. 2

10

20

30

【表 6 8】

2-NP-20	IM. N-5	sbo18	Qn5P	Ar18	A	1. 19	397. 2
2-NP-21	IM. N-5	sbo13	Qn5P	Ar13	A	1. 28	390. 1
2-NP-22	IM. N-5	sbo5	Qn5P	Ar5	A	1. 50	458. 1
2-NP-23	IM. N-5	sbo4	Qn5P	Ar4	B	2. 99	415. 2
2-NP-24	IM. N-4	sbo25	Qn4P	Ar25	A	1. 14	423. 1
2-NP-25	IM. N-4	sbo19	Qn4P	Ar19	A	1. 23	437. 1
2-NP-26	IM. N-4	sbo9	Qn4P	Ar9	A	1. 39	465. 1
2-NP-27	IM. N-4	sbo68	Qn4P	Ar68	A	1. 06	462. 0
2-NP-28	IM. N-4	sbo12	Qn4P	Ar12	A	0. 93	438. 1
2-NP-29	IM. N-4	sbo21	Qn4P	Ar21	A	1. 04	465. 1
2-NP-30	IM. N-4	sbo69	Qn4P	Ar69	A	1. 02	462. 1
2-NP-31	IM. N-4	sbo70	Qn4P	Ar70	A	1. 21	459. 0
2-NP-32	IM. N-4	sbo71	Qn4P	Ar71	A	1. 31	475. 0
2-NP-33	IM. N-4	sbo20	Qn4P	Ar20	A	1. 10	466. 0
2-NP-34	IM. N-4	sbo24	Qn4P	Ar24	A	0. 99	442. 0
2-NP-35	IM. N-4	sbo65	Qn4P	Ar65	A	1. 07	454. 1
2-NP-36	IM. N-4	sbo23	Qn4P	Ar23	B	2. 54	453. 3
2-NP-37	IM. N-4	sbo14	Qn4P	Ar14	A	0. 74	452. 1
2-NP-38	IM. N-4	sbo5	Qn4P	Ar7	B	2. 34	453. 3
2-NP-42	IM. N-1	sbo19	Qn1P	Ar19	A	1. 31	396. 0
2-NP-43	IM. N-1	sbo68	Qn1P	Ar68	A	1. 12	421. 0
2-NP-44	IM. N-1	sbo12	Qn1P	Ar12	A	0. 96	397. 0

10

20

30

【表 6 9】

2-NP-45	IM. N-1	sbo21	Qn1P	Ar21	A	1. 10	424. 0
2-NP-46	IM. N-1	sbo69	Qn1P	Ar69	A	1. 09	421. 0
2-NP-47	IM. N-1	sbo70	Qn1P	Ar70	A	1. 29	418. 0
2-NP-48	IM. N-1	sbo71	Qn1P	Ar71	A	1. 37	433. 9
2-NP-49	IM. N-1	sbo16	Qn1P	Ar16	A	1. 14	388. 0
2-NP-50	IM. N-1	sbo64	Qn1P	Ar64	A	1. 23	401. 9
2-NP-51	IM. N-1	sbo24	Qn1P	Ar24	A	0. 99	401. 0
2-NP-52	IM. N-1	sbo65	Qn1P	Ar65	A	1. 07	413. 0
2-NP-53	IM. N-1	sbo66	Qn1P	Ar66	A	1. 10	413. 0
2-NP-54	IM. N-1	sbo67	Qn1P	Ar67	A	0. 78	383. 0
2-NP-55	IM. N-1	sbo23	Qn1P	Ar23	B	2. 43	412. 2
2-NP-56	IM. N-1	sbo14	Qn1P	Ar14	A	0. 82	411. 2
2-NP-57	IM. N-1	sbo5	Qn1P	Ar7	B	2. 42	412. 2
2-NP-58	IM. N-1	sbo25	Qn1P	Ar25	A	1. 19	382. 0

【0 3 2 6】

実施例 3-NP-1 N-(1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)- 6-m-tolylisoquinolin-8-amine

中間体 8 (50 mg)、3-メチルフェニルボロン酸 (sbo19 と略すことがある; 20.9 mg; Ald)、PdCl₂dppf・CH₂Cl₂ (22.9 mg) の THF (2.8 mL) 溶液に、室温下炭酸ナトリウム水溶液 (0.6 M; 0.7 mL) を加え、そのまま 6 時間半攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1 mL)、メタノール (1 mL) に溶解させ、SCX レジン (700 mg) を加え、3 時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCX レジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄後、2 M アンモニアメタノール溶液を加えて溶出させ、溶媒を留去した。残渣と、中間体 N-3 (40.9 mg)、Pd₂(dba)₃ (18.3 mg)、BINAP (24.9 mg) のジオキサン溶液に、室温下、ナトリウム t-ブトキシライド (28.8 mg) を加え、80℃で 8 時間攪拌した。室温で 10 分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下、溶媒を留去し、Quad による精製を行った。残渣をジクロロメタン (1 mL)、メタノール (1 mL) に溶解させ、SCX レジン (300 mg) を加え、3 時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCX レジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄後、2 M アンモニアメタノール溶液を加えて溶出させ、溶媒を留去し、標記化合物 (28.4 mg) を得た。

【0 3 2 7】

実施例 3-NP-2 ~ 149

実施例 3-NP-1 の方法に準じて、実施例 3-NP-2 ~ 149 の化合物を合成した (表 3-NP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 3-NP 中、SM1 欄は、実施例 3-NP-1 において用いた中間体 N-3 に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2 欄は、実施例 3-NP-1 において用いた 3-メチルフェニルボロン酸 (sbo19 と略すことがある) に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例 3-NP-24 においては、

中間体 9 に対して「SM1」として中間体 N-2 を、「SM2」として 4-シアノ-3-フルオロボロン酸 (sbo41 と略すことがある) を用いて、実施例 3-NP-1 の工程を実施した。表 3-NP 中、「LCMS」は前述の通りであり、「Ar19」及び「sbo19」等の略号は、それぞれ後述の表 Ar 及び表 sbo 中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

表 3-NP 中の実施例化合物には、カラムクロマトグラフィーで精製した化合物及び／又は最終的に分取 HPLC により精製した化合物も存在する。

【0328】

実施例 4-NP-25, 26, 31, 32, 36, 51~72, 74~82, 86, 87, 95~97, 99, 100, 109, 128, 130~134, 145, 162~167, 186, 187, 216, 408 及び 409 10

実施例 3-NP-1 の方法に準じて、実施例 4-NP-25, 26, 31, 32, 36, 51~72, 74~82, 86, 87, 95~97, 99, 100, 109, 128, 130~134, 145, 162~167, 186, 187, 216, 408 及び 409 の化合物を合成した (表 3-NP2)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 3-NP2 中、SM1、SM2、ST、Ar、LCMS 欄は、それぞれ表 3-NP と同様である。表 3-NP2 中の実施例化合物には、カラムクロマトグラフィーで精製した化合物及び／又は最終的に分取 HPLC により精製した化合物も存在する。

【0329】

20

【表 7 0】

[表 3-NP]

EXP	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
3-NP-1	IM. N-3	sbo19	Qn3P	Ar19	A	1. 40	422. 1
3-NP-2	IM. N-3	sbo13	Qn3P	Ar13	A	1. 42	426. 1
3-NP-3	IM. N-3	sbo12	Qn3P	Ar12	A	1. 15	423. 1
3-NP-4	IM. N-3	sbo21	Qn3P	Ar21	A	1. 23	450. 1
3-NP-5	IM. N-3	sbo69	Qn3P	Ar69	A	1. 27	447. 1
3-NP-6	IM. N-3	sbo70	Qn3P	Ar70	A	1. 43	444. 1
3-NP-7	IM. N-3	sbo71	Qn3P	Ar71	A	1. 56	460. 0
3-NP-8	IM. N-3	sbo20	Qn3P	Ar20	A	1. 32	451. 1
3-NP-9	IM. N-3	sbo16	Qn3P	Ar16	A	1. 31	414. 1
3-NP-10	IM. N-3	sbo64	Qn3P	Ar64	A	1. 37	428. 1
3-NP-11	IM. N-3	sbo28	Qn3P	Ar28	A	1. 24	398. 1
3-NP-12	IM. N-3	sbo72	Qn3P	Ar72	A	1. 19	427. 1
3-NP-13	IM. N-3	sbo65	Qn3P	Ar65	A	1. 20	439. 1
3-NP-14	IM. N-3	sbo66	Qn3P	Ar66	A	1. 24	439. 1
3-NP-15	IM. N-3	sbo67	Qn3P	Ar67	A	0. 91	409. 1
3-NP-16	IM. N-3	sbo73	Qn3P	Ar73	A	1. 23	427. 1
3-NP-17	IM. N-3	sbo23	Qn3P	Ar23	A	1. 10	438. 1
3-NP-18	IM. N-3	sbo14	Qn3P	Ar14	A	0. 80	437. 1
3-NP-19	IM. N-3	sbo37	Qn3P	Ar37	A	1. 30	439. 0

10

20

30

【表 7 1】

3-NP-20	IM. N-3	sbo18	Qn3P	Ar18	A	1. 24	433. 1
3-NP-21	IM. N-3	sbo2	Qn3P	Ar2	A	1. 45	442. 0
3-NP-22	IM. N-3	sbo25	Qn3P	Ar25	A	1. 26	408. 3
3-NP-23	IM. N-3	sbo4	Qn3P	Ar4	A	1. 34	451. 2
3-NP-24	IM. N-2	sbo41	Qn2P	Ar41	A	1. 28	439. 1
3-NP-25	IM. N-4	sbo41	Qn4P	Ar41	A	1. 16	466. 2
3-NP-26	IM. N-3	sbo41	Qn3P	Ar41	A	1. 31	451. 3
3-NP-27	IM. N-5	sbo41	Qn5P	Ar41	A	1. 24	415. 2
3-NP-28	IM. N-4	sbo42	Qn4P	Ar42	A	1. 10	476. 2
3-NP-29	IM. N-2	sbo42	Qn2P	Ar42	A	1. 20	449. 2
3-NP-30	IM. N-3	sbo42	Qn3P	Ar42	A	1. 22	461. 2
3-NP-31	IM. N-5	sbo42	Qn5P	Ar42	A	1. 16	425. 2
3-NP-32	IM. N-4	sbo43	Qn4P	Ar43	A	1. 17	462. 2
3-NP-33	IM. N-2	sbo43	Qn2P	Ar43	A	1. 27	435. 2
3-NP-34	IM. N-3	sbo43	Qn3P	Ar43	A	1. 31	447. 2
3-NP-35	IM. N-5	sbo43	Qn5P	Ar43	A	1. 24	411. 2
3-NP-36	IM. N-4	sbo44	Qn4P	Ar44	A	1. 18	466. 2
3-NP-37	IM. N-2	sbo44	Qn2P	Ar44	A	1. 30	439. 1
3-NP-38	IM. N-3	sbo44	Qn3P	Ar44	A	1. 34	451. 1
3-NP-39	IM. N-5	sbo44	Qn5P	Ar44	A	1. 25	415. 2
3-NP-40	IM. N-6	sbo44	Qn6P	Ar44	A	1. 28	477. 1
3-NP-41	IM. N-4	sbo45	Qn4P	Ar45	A	0. 96	463. 2

10

20

30

【表 7 2】

3-NP-42	IM. N-2	sbo45	Qn2P	Ar45	A	1. 07	436. 1
3-NP-43	IM. N-3	sbo45	Qn3P	Ar45	A	1. 09	448. 1
3-NP-44	IM. N-3	sbo46	Qn3P	Ar46	A	1. 47	469. 3
3-NP-45	IM. N-2	sbo46	Qn2P	Ar46	A	1. 42	457. 3
3-NP-46	IM. N-4	sbo47	Qn4P	Ar47	A	1. 22	493. 4
3-NP-47	IM. N-3	sbo47	Qn3P	Ar47	A	1. 39	478. 3
3-NP-48	IM. N-4	sbo48	Qn4P	Ar48	A	1. 39	508. 4
3-NP-49	IM. N-3	sbo48	Qn3P	Ar48	A	1. 54	493. 3
3-NP-50	IM. N-2	sbo48	Qn2P	Ar48	A	1. 50	481. 3
3-NP-51	IM. N-4	sbo49	Qn4P	Ar49	A	1. 30	456. 4
3-NP-52	IM. N-3	sbo49	Qn3P	Ar49	A	1. 44	441. 4
3-NP-53	IM. N-2	sbo49	Qn2P	Ar49	A	1. 41	429. 4
3-NP-54	IM. N-5	sbo49	Qn5P	Ar49	A	1. 37	404. 4
3-NP-55	IM. N-4	sbo50	Qn4P	Ar50	A	1. 16	472. 4
3-NP-56	IM. N-3	sbo50	Qn3P	Ar50	A	1. 31	457. 3
3-NP-57	IM. N-2	sbo50	Qn2P	Ar50	A	1. 28	445. 4
3-NP-58	IM. N-5	sbo50	Qn5P	Ar50	A	1. 24	420. 4
3-NP-59	IM. N-2	sbo63	Qn2P	Ar63	A	1. 43	457. 4
3-NP-60	IM. N-3	sbo63	Qn3P	Ar63	A	1. 48	469. 4
3-NP-61	IM. N-2	sbo52	Qn2P	Ar52	A	1. 27	435. 4
3-NP-62	IM. N-2	sbo53	Qn2P	Ar53	A	1. 44	489. 4
3-NP-63	IM. N-2	sbo54	Qn2P	Ar54	A	1. 41	489. 4

10

20

30

【表 7 3】

3-NP-64	IM. N-2	sbo55	Qn2P	Ar55	A	1. 46	489. 4
3-NP-65	IM. N-2	sbo56	Qn2P	Ar56	A	1. 14	449. 4
3-NP-66	IM. N-2	sbo57	Qn2P	Ar57	A	1. 46	482. 4
3-NP-67	IM. N-2	sbo58	Qn2P	Ar58	A	1. 39	424. 4
3-NP-68	IM. N-2	sbo59	Qn2P	Ar59	A	1. 34	442. 4
3-NP-69	IM. N-2	sbo60	Qn2P	Ar60	A	1. 13	456. 4
3-NP-70	IM. N-2	sbo61	Qn2P	Ar61	A	1. 18	440. 4
3-NP-71	IM. N-2	sbo62	Qn2P	Ar62	A	1. 30	460. 4
3-NP-72	IM. N-3	sbo52	Qn3P	Ar52	A	1. 30	447. 4
3-NP-73	IM. N-3	sbo53	Qn3P	Ar53	A	1. 48	501. 4
3-NP-74	IM. N-3	sbo54	Qn3P	Ar54	A	1. 45	501. 4
3-NP-75	IM. N-3	sbo55	Qn3P	Ar55	A	1. 49	501. 4
3-NP-76	IM. N-3	sbo56	Qn3P	Ar56	A	1. 18	461. 4
3-NP-77	IM. N-3	sbo57	Qn3P	Ar57	A	1. 49	494. 4
3-NP-78	IM. N-3	sbo58	Qn3P	Ar58	A	1. 44	436. 4
3-NP-79	IM. N-3	sbo59	Qn3P	Ar59	A	1. 40	454. 4
3-NP-80	IM. N-3	sbo60	Qn3P	Ar60	A	1. 16	468. 4
3-NP-81	IM. N-3	sbo61	Qn3P	Ar61	A	1. 24	452. 4
3-NP-82	IM. N-3	sbo62	Qn3P	Ar62	A	1. 35	472. 4
3-NP-83	IM. N-2	sbo75	Qn2P	Ar75	A	1. 42	440. 5
3-NP-84	IM. N-2	sbo76	Qn2P	Ar76	A	1. 32	456. 5
3-NP-85	IM. N-2	sbo77	Qn2P	Ar77	A	1. 26	456. 4

10

20

30

【表 7 4】

3-NP-86	IM. N-2	sbo78	Qn2P	Ar78	A	1. 29	456. 4
3-NP-87	IM. N-2	sbo79	Qn2P	Ar79	A	1. 40	458. 4
3-NP-88	IM. N-2	sbo81	Qn2P	Ar81	A	1. 26	451. 4
3-NP-89	IM. N-3	sbo80	Qn3P	Ar80	A	1. 35	456. 4
3-NP-90	IM. N-3	sbo81	Qn3P	Ar81	A	1. 29	463. 4
3-NP-91	IM. N-1	sbo50	Qn1P	Ar50	A	1. 22	430. 4
3-NP-92	IM. N-1	sbo62	Qn1P	Ar62	A	1. 31	446. 4
3-NP-93	IM. N-1	sbo44	Qn1P	Ar44	A	1. 28	425. 4
3-NP-94	IM. N-1	sbo56	Qn1P	Ar56	A	1. 13	435. 4
3-NP-95	IM. N-1	sbo53	Qn1P	Ar53	A	1. 41	475. 4
3-NP-96	IM. N-1	sbo42	Qn1P	Ar42	A	1. 15	435. 5
3-NP-97	IM. N-8	sbo50	Qn8P	Ar50	A	1. 13	424. 5
3-NP-98	IM. N-8	sbo62	Qn8P	Ar62	A	1. 23	440. 4
3-NP-99	IM. N-8	sbo81	Qn8P	Ar81	A	1. 09	431. 5
3-NP-100	IM. N-8	sbo56	Qn8P	Ar56	A	1. 04	429. 5
3-NP-101	IM. N-8	sbo53	Qn8P	Ar53	A	1. 32	469. 4
3-NP-102	IM. N-8	sbo42	Qn8P	Ar42	A	1. 09	429. 5
3-NP-103	IM. N-2	sbo82	Qn2P	Ar82	A	1. 26	444. 4
3-NP-104	IM. N-2	sbo83	Qn2P	Ar83	A	1. 43	474. 4
3-NP-105	IM. N-2	sbo84	Qn2P	Ar84	A	1. 36	455. 4
3-NP-106	IM. N-3	sbo83	Qn3P	Ar83	A	1. 50	486. 4
3-NP-107	IM. N-3	sbo84	Qn3P	Ar84	A	1. 39	467. 3

10

20

30

【表 7 5】

3-NP-108	IM. N-3	sbo85	Qn3P	Ar85	A	1. 43	470. 4
3-NP-109	IM. N-1	sbo84	Qn1P	Ar84	A	1. 26	441. 3
3-NP-110	IM. N-1	sbo41	Qn1P	Ar41	A	1. 26	425. 4
3-NP-111	IM. N-8	sbo44	Qn8P	Ar44	A	1. 18	419. 4
3-NP-112	IM. N-8	sbo52	Qn8P	Ar52	A	1. 21	415. 5
3-NP-113	IM. N-8	sbo41	Qn8P	Ar41	A	1. 17	419. 4
3-NP-114	IM. N-1	sbo18	Qn1P	Ar18	A	1. 60	479. 4
3-NP-115	IM. N-2	sbo86	Qn2P	Ar86	A	1. 47	493. 4
3-NP-116	IM. N-1	sbo87	Qn1P	Ar87	A	1. 32	441. 3
3-NP-117	IM. N-2	sbo87	Qn2P	Ar87	A	1. 38	455. 3
3-NP-118	IM. N-3	sbo87	Qn3P	Ar87	A	1. 43	467. 3
3-NP-119	IM. N-1	sbo20	Qn1P	Ar20	A	1. 19	425. 4
3-NP-120	IM. N-2	sbo20	Qn2P	Ar20	A	1. 25	439. 4
3-NP-121	IM. N-1	sbo60	Qn1P	Ar60	A	1. 10	442. 4
3-NP-122	IM. N-2	sbo88	Qn2P	Ar88	A	1. 35	455. 4
3-NP-123	IM. N-2	sbo89	Qn2P	Ar89	A	1. 19	454. 4
3-NP-124	IM. N-2	sbo47	Qn2P	Ar47	A	1. 33	465. 4
3-NP-125	IM. N-1	sbo81	Qn1P	Ar81	A	1. 15	437. 4
3-NP-126	IM. N-9	sbo41	Qn9P	Ar41	A	1. 17	389. 4
3-NP-127	IM. N-9	sbo18	Qn9P	Ar18	A	1. 00	371. 4
3-NP-128	IM. N-9	sbo42	Qn9P	Ar42	A	0. 99	399. 4
3-NP-129	IM. N-9	sbo56	Qn9P	Ar56	A	0. 96	399. 4

10

20

30

【表 7 6】

3-NP-130	IM. N-9	sbo20	Qn9P	Ar20	A	1. 05	389. 4
3-NP-131	IM. N-9	sbo81	Qn9P	Ar81	A	1. 03	401. 4
3-NP-132	IM. N-9	sbo50	Qn9P	Ar50	A	1. 04	394. 4
3-NP-133	IM. N-9	sbo60	Qn9P	Ar60	A	0. 94	406. 4
3-NP-134	IM. N-9	sbo43	Qn9P	Ar43	A	1. 09	385. 4
3-NP-135	IM. N-9	sbo53	Qn9P	Ar53	A	1. 28	439. 4
3-NP-136	IM. N-9	sbo44	Qn9P	Ar44	A	1. 13	389. 4
3-NP-137	IM. N-9	sbo46	Qn9P	Ar46	A	1. 25	405. 4
3-NP-138	IM. N-10	sbo41	Qn10P	Ar41	A	1. 25	403. 4
3-NP-139	IM. N-10	sbo18	Qn10P	Ar18	A	1. 10	385. 4
3-NP-140	IM. N-10	sbo42	Qn10P	Ar42	A	1. 07	413. 4
3-NP-141	IM. N-10	sbo56	Qn10P	Ar56	A	1. 02	413. 4
3-NP-142	IM. N-10	sbo20	Qn10P	Ar20	A	1. 14	403. 4
3-NP-143	IM. N-10	sbo81	Qn10P	Ar81	A	1. 14	415. 4
3-NP-144	IM. N-10	sbo50	Qn10P	Ar50	A	1. 15	408. 4
3-NP-145	IM. N-10	sbo60	Qn10P	Ar60	A	1. 04	420. 4
3-NP-146	IM. N-10	sbo43	Qn10P	Ar43	A	1. 21	399. 4
3-NP-147	IM. N-10	sbo90	Qn10P	Ar90	A	1. 03	386. 4
3-NP-148	IM. N-10	sbo53	Qn10P	Ar53	A	1. 39	453. 4
3-NP-149	IM. N-10	sbo44	Qn10P	Ar44	A	1. 21	403. 4

【 0 3 3 0 】

10

20

30

【表 7 7】

[表 3-NP 2]

Exp	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
4-NP-25	IM. N-2	sbo34	Qn2P	Ar34	A	1. 20	421. 4
4-NP-26	IM. N-3	sbo34	Qn3P	Ar34	A	1. 24	433. 4
4-NP-31	IM. N-1	sbo88	Qn1P	Ar88	A	1. 29	441. 4
4-NP-32	IM. N-3	sbo88	Qn3P	Ar88	A	1. 42	467. 3
4-NP-36	IM. N-2	sbo91	Qn2P	Ar91	A	1. 24	470. 4
4-NP-51	IM. N-1	sbo92	Qn1P	Ar92	A	1. 21	430. 4
4-NP-52	IM. N-1	sbo15	Qn1P	Ar15	A	1. 2	400. 4
4-NP-53	IM. N-1	sbo17	Qn1P	Ar17	A	1. 19	412. 4
4-NP-54	IM. N-1	sbo93	Qn1P	Ar93	A	1. 13	426. 4
4-NP-55	IM. N-1	sbo86	Qn1P	Ar86	A	1. 25	430. 4
4-NP-56	IM. N-1	sbo82	Qn1P	Ar82	A	1. 16	430. 4
4-NP-57	IM. N-1	sbo89	Qn1P	Ar89	A	1. 11	440. 4
4-NP-58	IM. N-1	sbo13	Qn1P	Ar13	A	1. 19	400. 4
4-NP-59	IM. N-1	sbo2	Qn1P	Ar2	A	1. 31	416. 4
4-NP-60	IM. N-1	sbo94	Qn1P	Ar94	A	1. 18	421. 4
4-NP-61	IM. N-1	sbo52	Qn1P	Ar52	A	1. 22	421. 4
4-NP-62	IM. N-1	sbo54	Qn1P	Ar54	A	1. 35	475. 4
4-NP-63	IM. N-1	sbo55	Qn1P	Ar55	A	1. 37	475. 3
4-NP-64	IM. N-3	sbo92	Qn3P	Ar92	A	1. 32	456. 4

10

20

30

【表 7 8】

4-NP-65	IM. N-3	sbo15	Qn3P	Ar15	A	1. 3	426. 4
4-NP-66	IM. N-3	sbo17	Qn3P	Ar17	A	1. 27	438. 4
4-NP-67	IM. N-3	sbo93	Qn3P	Ar93	A	1. 24	452. 5
4-NP-68	IM. N-3	sbo86	Qn3P	Ar86	A	1. 36	456. 4
4-NP-69	IM. N-3	sbo82	Qn3P	Ar82	A	1. 28	456. 4
4-NP-70	IM. N-3	sbo89	Qn3P	Ar89	A	1. 23	466. 4
4-NP-71	IM. N-3	sbo70	Qn3P	Ar70	A	1. 36	444. 4
4-NP-72	IM. N-2	sbo92	Qn2P	Ar92	A	1. 26	444. 4
4-NP-74	IM. N-11	sbo4	Qn11P	Ar4	A	1. 56	479. 4
4-NP-75	IM. N-11	sbo41	Qn11P	Ar41	A	1. 57	479. 4
4-NP-76	IM. N-1	sbo95	Qn1P	Ar95	A	1. 17	425. 3
4-NP-77	IM. N-2	sbo95	Qn2P	Ar95	A	1. 24	439. 4
4-NP-78	IM. N-3	sbo95	Qn3P	Ar95	A	1. 27	451. 4
4-NP-79	IM. N-12	sbo4	Qn12P	Ar4	A	1. 43	465. 3
4-NP-80	IM. N-17	sbo4	Qn17P	Ar4	A	1. 34	443. 3
4-NP-81	IM. N-13	sbo4	Qn13P	Ar4	A	1. 38	495. 3
4-NP-82	IM. N-13	sbo18	Qn13P	Ar18	A	1. 30	477. 3
4-NP-86	IM. N-1	sbo98	Qn1P	Ar98	A	1. 17	425. 3
4-NP-87	IM. N-2	sbo98	Qn2P	Ar98	A	1. 28	439. 3
4-NP-95	IM. N-15	sbo4	Qn15P	Ar4	A	1. 19	469. 5
4-NP-96	IM. N-16	sbo4	Qn16P	Ar4	A	1. 35	478. 4
4-NP-97	IM. N-14	sbo4	Qn14P	Ar4	A	1. 05	538. 5

10

20

30

【表 7 9】

4-NP-99	IM. N-2	sbo106	Qn2P	Ar106	A	1. 24	465. 2
4-NP-109	IM. N-1	sbo96	Qn1P	Ar96	A	0. 96	408. 3
4-NP-100	IM. N-2	sbo107	Qn2P	Ar107	A	1. 35	444. 2
4-NP-128	IM. N-18	sbo4	Qn18P	Ar4	A	1. 03	551. 3
4-NP-130	IM. N-19	sbo4	Qn19P	Ar4	A	1. 00	482. 3
4-NP-131	IM. N-20	sbo4	Qn20P	Ar4	A	1. 11	524. 3
4-NP-132	IM. N-21	sbo4	Qn21P	Ar4	A	1. 15	510. 3
4-NP-133	IM. N-22	sbo4	Qn22P	Ar4	A	1. 10	508. 3
4-NP-134	IM. N-23	sbo4	Qn23P	Ar4	A	1. 15	522. 3
4-NP-145	IM. N-24	sbo4	Qn24P	Ar4	A	1. 31	440. 2
4-NP-162	IM. N-25	sbo4	Qn25P	Ar4	A	1. 10	496. 2
4-NP-163	IM. N-26	sbo4	Qn26P	Ar4	A	1. 34	469. 2
4-NP-164	IM. N-27	sbo4	Qn27P	Ar4	A	1. 39	454. 4
4-NP-165	IM. N-28	sbo4	Qn28P	Ar4	A	1. 40	454. 2
4-NP-166	IM. N-29	sbo4	Qn29P	Ar4	A	1. 48	468. 2
4-NP-167	IM. N-30	sbo4	Qn30P	Ar4	A	1. 07	509. 2
4-NP-186	IM. N-31	sbo4	Qn31P	Ar4	A	1. 61	494. 0
4-NP-187	IM. N-32	sbo4	Qn32P	Ar4	A	1. 04	495. 2
4-NP-216	IM. N-2	sbo175	Qn2P	Ar175	A	1. 35	456. 4
4-NP-408	IM. N-9	sbo186	Qn9P	Ar186	A	0. 64	361. 3
4-NP-409	IM. N-4	sbo186	Qn4P	Ar186	A	0. 73	438. 3

【 0 3 3 1】

実施例 4-NP-8

5-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)nicotinonitrile

中間体Tf-2 (20mg)、3-Cyanopyridine-5-boronic acid pinacol ester (sbo96と略すことがある; 29.0mg; FRON)、PdCl₂dppf・CH₂Cl₂ (4.0mg) のTHF (2.0mL) 溶液に、室温下炭酸ナトリウム水溶液 (0.1M; 0.5mL) を加え、60℃で15時間攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (18.3mg) を得た。

(LCMS: 422.3 (MH⁺); 保持時間: 1.09分; LCMS条件: A)

【 0 3 3 2】

実施例 4-NP-113

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)isoquinolin-8-amine

中間体Tf-2 (20mg)、1-Methyl-1H-indazole-5-boronic acid (sbo118と略すことがある; 15.1mg; Syn)、PdCl₂dppf・CH₂Cl₂ (7.0mg)、炭酸ナトリウム (13.6mg) のTHF (2.0mL) 溶液に、室温下水 (0

10

20

30

40

50

． 5 mL) を加え、80℃で17時間半攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン(1 mL)、メタノール(1 mL)に溶解させ、SCXレジン(200 mg)を加え、3時間振動攪拌させた。反応液をろ過後、SCXレジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄後、2 Mアンモニアメタノール溶液を加えて溶出させ、溶媒を留去し、表記化合物(19.5 mg)を得た。

(LCMS: 450.3 (MH⁺) ; 保持時間: 1.13分; LCMS条件: A)

【0333】

実施例4-NP-83~85, 92~94, 101~127, 135, 136, 138~144, 146, 147, 149~156, 160, 161, 169~180, 182, 185, 188~202, 204~214, 217~227, 231~244, 248~260, 264~275, 278~297, 301~303, 307, 309~311, 313~330, 332~347, 349~357, 359, 361~394, 404, 406, 407, 410~418, 430~434, 472及び473

実施例4-NP-113の方法に準じて、実施例4-NP-83~85, 92~94, 101~127, 135, 136, 138~144, 146, 147, 149~156, 160, 161, 169~180, 182, 185, 188~202, 204~214, 217~227, 231~244, 248~260, 264~275, 278~297, 301~303, 307, 309~311, 313~330, 332~347, 349~357, 359, 361~394, 404, 406, 407, 410~418, 430~434, 472及び473の化合物を合成した(表4-NP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例1-N-1の工程bに記載の方法等を用いて行った。表4-NP中、SM1欄は、実施例4-NP-113において用いた中間体Tf-2に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2欄は、実施例4-NP-113において用いた1-Methyl-1H-indazole-5-boronic acid (sbo118と略すことがある)に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例4-NP-83においては、「SM1」として中間体Tf-2を使用し、「SM2」として5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinonitrile (sbo96と略すことがある)を用いて、実施例4-NP-113の工程を実施した。表4-NP中、「LCMS」は前述の通りであり、「Ar19」及び「sbo19」等の略号は、それぞれ後述の表Ar及び表sbo中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

表4-NP中の実施例化合物には、カラムクロマトグラフィーで精製した化合物及び／又は最終的に分取HPLCにより精製した化合物も存在する。

また、以下の実施例化合物4-NP-355、356、365、366、367、368など、実施例4-NP-113の方法においてTHFの代わりに1,4-ジオキサンを使用し、80~90度で反応させることで合成した化合物も存在する。

【0334】

【表 8 0】

[表 4-NP]

Exp	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
4-NP-83	Tf-2	sbo96	Qn2P	Ar96	A	1. 09	422. 3
4-NP-84	Tf-2	sbo90	Qn2P	Ar90	A	1. 14	422. 3
4-NP-85	Tf-2	sbo97	Qn2P	Ar97	A	0. 96	432. 1
4-NP-92	Tf-2	sbo103	Qn2P	Ar103	A	0. 94	457. 3
4-NP-93	Tf-2	sbo104	Qn2P	Ar104	A	1. 47	436. 3
4-NP-94	Tf-2	sbo105	Qn2P	Ar105	A	1. 17	435. 3
4-NP-101	Tf-2	sbo108	Qn2P	Ar108	B	3. 15	439. 0
4-NP-102	Tf-2	sbo109	Qn2P	Ar109	B	3. 16	449. 3
4-NP-103	Tf-2	sbo110	Qn2P	Ar110	B	2. 97	481. 5
4-NP-104	Tf-2	sbo111	Qn2P	Ar111	A	1. 36	451. 3
4-NP-105	Tf-2	sbo112	Qn2P	Ar112	A	1. 17	444. 3

10

20

【表 8 1】

4-NP-106	Tf-2	sbo113	Qn2P	Ar113	A	1. 23	440. 3
4-NP-107	Tf-2	sbo114	Qn2P	Ar114	A	1. 26	451. 3
4-NP-108	Tf-2	sbo115	Qn2P	Ar115	A	1. 29	446. 3
4-NP-110	Tf-2	sbo73	Qn2P	Ar73	A	1. 13	415. 2
4-NP-111	Tf-2	sbo116	Qn2P	Ar116	A	1. 29	449. 2
4-NP-112	Tf-2	sbo117	Qn2P	Ar117	A	1. 35	433. 2
4-NP-113	Tf-2	sbo118	Qn2P	Ar118	A	1. 13	450. 3
4-NP-114	Tf-2	sbo119	Qn2P	Ar119	A	1. 19	447. 3
4-NP-115	Tf-2	sbo120	Qn2P	Ar120	A	0. 91	439. 3
4-NP-116	Tf-2	sbo121	Qn2P	Ar121	A	1. 01	453. 3
4-NP-117	Tf-2	sbo122	Qn2P	Ar122	A	0. 86	439. 3
4-NP-118	Tf-2	sbo123	Qn2P	Ar123	A	0. 98	453. 3
4-NP-119	Tf-2	sbo124	Qn2P	Ar124	A	0. 95	457. 3
4-NP-120	Tf-2	sbo125	Qn2P	Ar125	A	1. 09	454. 3
4-NP-121	Tf-2	sbo126	Qn2P	Ar126	A	0. 83	386. 3
4-NP-122	Tf-2	sbo127	Qn2P	Ar127	A	0. 76	494. 4
4-NP-123	Tf-2	sbo128	Qn2P	Ar128	A	0. 91	400. 3
4-NP-124	Tf-2	sbo129	Qn2P	Ar129	A	1. 1	437. 2
4-NP-125	Tf-2	sbo130	Qn2P	Ar130	A	1. 04	430. 4
4-NP-126	Tf-2	sbo131	Qn2P	Ar131	A	1. 29	494. 4
4-NP-127	Tf-2	sbo132	Qn2P	Ar132	A	1. 14	466. 5
4-NP-135	Tf-2	sbo134	Qn2P	Ar134	A	1. 13	425. 3

10

20

30

【表 8 2】

4-NP-136	Tf-2	sbo135	Qn2P	Ar135	A	1. 12	429. 3
4-NP-138	Tf-2	sbo136	Qn2P	Ar136	A	0. 92	451. 1
4-NP-139	Tf-2	sbo137	Qn2P	Ar137	A	1. 33	466. 3
4-NP-140	Tf-1	sbo90	Qn1P	Ar90	B	2. 78	407. 8
4-NP-141	Tf-1	sbo123	Qn1P	Ar123	B	2. 57	439. 3
4-NP-142	Tf-1	sbo130	Qn1P	Ar130	B	2. 74	416. 1
4-NP-143	Tf-1	sbo73	Qn1P	Ar73	A	1. 10	401. 2
4-NP-144	Tf-1	sbo118	Qn1P	Ar118	A	1. 15	436. 3
4-NP-146	Tf-1	sbo192	Qn1P	Ar192	A	0. 87	397. 2
4-NP-147	Tf-2	sbo192	Qn2P	Ar192	A	0. 94	411. 2
4-NP-149	Tf-1	sbo22	Qn1P	Ar22	A	0. 89	386. 0
4-NP-150	Tf-1	sbo194	Qn1P	Ar194	A	1. 26	428. 3
4-NP-151	Tf-1	sbo195	Qn1P	Ar195	A	1. 30	462. 2
4-NP-152	Tf-1	sbo186	Qn1P	Ar186	A	0. 76	397. 2
4-NP-153	Tf-1	sbo157	Qn1P	Ar157	A	1. 16	411. 2
4-NP-154	Tf-1	sbo158	Qn1P	Ar158	A	1. 14	411. 2
4-NP-155	Tf-1	sbo147	Qn1P	Ar147	A	1. 15	417. 2
4-NP-156	Tf-1	sbo196	Qn1P	Ar196	A	0. 68	481. 2
4-NP-160	Tf-1	sbo148	Qn1P	Ar148	A	0. 69	398. 2
4-NP-161	Tf-1	sbo300	Qn1P	Ar300	A	0. 74	399. 2
4-NP-169	Tf-1	sbo111	Qn1P	Ar111	A	1. 27	437. 4
4-NP-170	Tf-1	sbo139	Qn1P	Ar139	A	0. 94	397. 2

10

20

30

【表 8 3】

4-NP-171	Tf-1	sbo140	Qn1P	Ar140	A	1. 09	409. 4
4-NP-172	Tf-1	sbo141	Qn1P	Ar141	A	1. 07	434. 4
4-NP-173	Tf-1	sbo142	Qn1P	Ar142	A	1. 13	415. 5
4-NP-174	Tf-1	sbo143	Qn1P	Ar143	A	1. 17	434. 4
4-NP-175	Tf-1	sbo144	Qn1P	Ar144	A	1. 13	415. 4
4-NP-176	Tf-1	sbo47	Qn1P	Ar47	A	1. 28	451. 4
4-NP-177	Tf-1	sbo145	Qn1P	Ar145	A	1. 02	413. 2
4-NP-178	Tf-1	sbo146	Qn1P	Ar146	A	0. 69	398. 2
4-NP-179	Tf-2	sbo147	Qn2P	Ar147	A	1. 22	431. 0
4-NP-180	Tf-2	sbo148	Qn2P	Ar148	A	0. 69	412. 3
4-NP-182	Tf-2	sbo150	Qn2P	Ar150	A	1. 19	422. 2
4-NP-185	Tf-1	sbo153	Qn1P	Ar153	A	1. 10	413. 2
4-NP-188	Tf-2	sbo153	Qn2P	Ar153	A	1. 21	427. 3
4-NP-189	Tf-2	sbo154	Qn2P	Ar154	A	1. 09	412. 2
4-NP-190	Tf-2	sbo155	Qn2P	Ar155	A	1. 15	431. 2
4-NP-191	Tf-2	sbo139	Qn2P	Ar139	A	1. 02	411. 2
4-NP-192	Tf-2	sbo144	Qn2P	Ar144	A	1. 21	429. 5
4-NP-193	Tf-2	sbo142	Qn2P	Ar142	A	1. 28	429. 4
4-NP-194	Tf-2	sbo156	Qn2P	Ar156	A	1. 37	445. 2
4-NP-195	Tf-2	sbo157	Qn2P	Ar157	A	1. 32	425. 2
4-NP-196	Tf-2	sbo158	Qn2P	Ar158	A	1. 29	425. 2
4-NP-197	Tf-2	sbo159	Qn2P	Ar159	A	0. 93	411. 2

10

20

30

【表 8 4】

4-NP-198	Tf-1	sbo160	Qn1P	Ar160	A	1. 18	439. 4
4-NP-199	Tf-1	Ar161	Qn1P	Ar161	A	0. 77	411. 2
4-NP-200	Tf-1	sbo162	Qn1P	Ar162	A	1. 35	447. 2
4-NP-201	Tf-1	sbo163	Qn1P	Ar163	A	0. 99	422. 4
4-NP-202	Tf-1	sbo150	Qn1P	Ar150	A	1. 09	408. 4
4-NP-204	Tf-1	sbo165	Qn1P	Ar165	A	1. 01	401. 5
4-NP-205	Tf-1	sbo166	Qn1P	Ar166	A	1. 23	431. 5
4-NP-206	Tf-1	sbo156	Qn1P	Ar156	A	1. 20	431. 4
4-NP-207	Tf-1	sbo167	Qn1P	Ar167	A	1. 06	414. 5
4-NP-208	Tf-1	sbo168	Qn1P	Ar168	A	0. 89	439. 5
4-NP-209	Tf-1	sbo169	Qn1P	Ar169	A	1. 00	465. 0
4-NP-210	Tf-1	sbo170	Qn1P	Ar170	A	0. 95	401. 5
4-NP-211	Tf-1	sbo171	Qn1P	Ar171	A	1. 22	431. 5
4-NP-212	Tf-1	sbo172	Qn1P	Ar172	A	0. 93	478. 5
4-NP-213	Tf-1	sbo173	Qn1P	Ar173	A	1. 25	421. 5
4-NP-214	Tf-1	sbo174	Qn1P	Ar174	A	1. 19	439. 0
4-NP-217	Tf-2	sbo176	Qn2P	Ar176	A	1. 12	431. 2
4-NP-218	Tf-2	sbo177	Qn2P	Ar177	A	0. 93	387. 2
4-NP-219	Tf-2	sbo178	Qn2P	Ar178	A	0. 839	411. 2
4-NP-220	Tf-2	sbo179	Qn2P	Ar179	A	1. 07	455. 2
4-NP-221	Tf-2	sbo180	Qn2P	Ar180	A	0. 88	411. 2
4-NP-222	Tf-2	sbo181	Qn2P	Ar181	A	1. 24	445. 2

10

20

30

【表 8 5】

4-NP-223	Tf-2	sbo182	Qn2P	Ar182	A	1. 31	461. 5
4-NP-224	Tf-2	sbo161	Qn2P	Ar161	A	0. 81	425. 2
4-NP-225	Tf-2	sbo163	Qn2P	Ar163	A	1. 01	436. 0
4-NP-226	Tf-2	sbo165	Qn2P	Ar165	A	1. . 05	415. 5
4-NP-227	Tf-2	sbo167	Qn2P	Ar167	A	1. 15	428. 1
4-NP-231	Tf-1	sbo186	Qn1P	Ar186	A	0. 74	397. 3
4-NP-232	Tf-1	sbo145	Qn1P	Ar145	A	0. 98	413. 2
4-NP-233	Tf-1	sbo187	Qn1P	Ar187	A	1. 30	466. 5
4-NP-234	Tf-1	sbo188	Qn1P	Ar188	A	0. 91	386. 3
4-NP-235	Tf-1	sbo189	Qn1P	Ar189	A	1. 12	482. 3
4-NP-236	Tf-1	sbo190	Qn1P	Ar190	A	0. 95	414. 3
4-NP-237	Tf-1	sbo191	Qn1P	Ar191	A	1. 01	454. 3
4-NP-238	Tf-1	sbo154	Qn1P	Ar154	A	0. 64	398. 2
4-NP-239	Tf-2	sbo191	Qn2P	Ar191	A	1. 09	468. 3
4-NP-240	Tf-3	sbo192	Qn3P	Ar192	A	1. 02	423. 2
4-NP-241	Tf-3	sbo139	Qn3P	Ar139	A	1. 03	423. 2
4-NP-242	Tf-3	sbo186	Qn3P	Ar186	A	0. 88	423. 2
4-NP-243	Tf-2	sbo170	Qn2P	Ar170	A	1. 05	415. 0
4-NP-244	Tf-2	sbo188	Qn2P	Ar188	A	0. 98	400. 2
4-NP-248	Tf-2	sbo202	Qn2P	Ar202	A	1. 37	449. 1
4-NP-249	Tf-2	sbo203	Qn2P	Ar203	A	0. 98	454. 2
4-NP-250	Tf-2	sbo204	Qn2P	Ar204	A	1. 25	400. 5

10

20

30

【表 8 6】

4-NP-251	Tf-2	sbo205	Qn2P	Ar205	A	1.34	416.4
4-NP-252	Tf-2	sbo206	Qn2P	Ar206	A	1.35	416.2
4-NP-253	Tf-1	sbo207	Qn1P	Ar207	A	0.71	412.2
4-NP-254	Tf-2	sbo207	Qn2P	Ar207	A	0.76	426.2
4-NP-255	Tf-1	sbo208	Qn1P	Ar208	A	0.72	412.2
4-NP-256	Tf-1	sbo209	Qn1P	Ar209	A	0.74	426.3
4-NP-257	Tf-2	sbo208	Qn2P	Ar208	A	0.72	426.3
4-NP-258	Tf-2	sbo209	Qn2P	Ar209	A	0.80	440.3
4-NP-259	Tf-1	sbo210	Qn1P	Ar210	A	1.18	451.5
4-NP-260	Tf-1	sbo211	Qn1P	Ar211	A	1.06	415.0
4-NP-264	Tf-1	sbo215	Qn1P	Ar215	A	1.08	417.4
4-NP-265	Tf-1	sbo216	Qn1P	Ar216	A	0.88	460.9
4-NP-266	Tf-1	sbo217	Qn1P	Ar217	A	0.62	422.2
4-NP-267	Tf-1	sbo218	Qn1P	Ar218	A	0.74	436.2
4-NP-268	Tf-1	sbo219	Qn1P	Ar219	A	0.91	400.5
4-NP-269	Tf-1	sbo220	Qn1P	Ar220	A	0.82	400.0
4-NP-270	Tf-1	sbo221	Qn1P	Ar221	A	1.06	385.0
4-NP-271	Tf-1	sbo222	Qn1P	Ar222	A	1.28	435.6
4-NP-272	Tf-1	sbo223	Qn1P	Ar223	A	0.94	417.4
4-NP-273	Tf-1	sbo224	Qn1P	Ar224	A	1.11	448.0
4-NP-274	Tf-1	sbo225	Qn1P	Ar225	A	0.84	400.3
4-NP-275	Tf-1	sbo226	Qn1P	Ar226	A	1.03	401.4

10

20

30

【表 8 7】

4-NP-278	Tf-1	sbo229	Qn1P	Ar229	A	0.56	412.2
4-NP-279	Tf-1	sbo230	Qn1P	Ar230	A	0.53	412.2
4-NP-280	Tf-2	sbo230	Qn2P	Ar230	A	0.58	426.3
4-NP-281	Tf-1	sbo231	Qn1P	Ar231	A	0.90	454.3
4-NP-282	Tf-1	sbo232	Qn1P	Ar232	A	0.77	440.2
4-NP-283	Tf-3	sbo219	Qn3P	Ar219	A	1.01	426.5
4-NP-284	Tf-3	sbo167	Qn3P	Ar167	A	1.07	440.5
4-NP-285	Tf-3	sbo233	Qn3P	Ar233	A	1.12	462.3
4-NP-286	Tf-3	sbo157	Qn3P	Ar157	A	1.20	437.3
4-NP-287	Tf-3	sbo148	Qn3P	Ar148	A	0.63	424.2
4-NP-288	Tf-3	sbo90	Qn3P	Ar90	A	1.09	435.2
4-NP-289	Tf-3	sbo165	Qn3P	Ar165	A	1.04	428.2
4-NP-290	Tf-3	sbo171	Qn3P	Ar171	A	1.23	458.2
4-NP-291	Tf-3	sbo117	Qn3P	Ar117	A	1.32	446.2
4-NP-292	Tf-3	sbo128	Qn3P	Ar128	A	0.89	413.2
4-NP-293	Tf-3	sbo161	Qn3P	Ar161	A	0.73	437.2
4-NP-294	Tf-2	sbo234	Qn2P	Ar234	A	1.24	456.4
4-NP-295	Tf-2	sbo235	Qn2P	Ar235	A	1.16	452.5
4-NP-296	Tf-2	sbo210	Qn2P	Ar210	A	1.22	465.5
4-NP-297	Tf-2	sbo236	Qn2P	Ar236	A	1.27	461.4
4-NP-301	Tf-2	sbo240	Qn2P	Ar240	A	1.07	467.1
4-NP-302	Tf-2	sbo241	Qn2P	Ar241	A	1.09	481.3

10

20

30

【表 8 8】

4-NP-303	Tf-2	sbo242	Qn2P	Ar242	A	1. 14	483. 3
4-NP-307	Tf-1	sbo246	Qn1P	Ar246	A	0. 97	436. 5
4-NP-309	Tf-2	sbo248	Qn2P	Ar248	A	0. 92	475. 2
4-NP-310	Tf-2	sbo249	Qn2P	Ar249	A	1. 14	503. 2
4-NP-311	Tf-2	sbo186	Qn2P	Ar186	A	0. 74	411. 2
4-NP-313	Tf-3	sbo96	Qn3P	Ar96	A	1. 04	435. 2
4-NP-314	Tf-3	sbo150	Qn3P	Ar150	A	1. 12	435. 2
4-NP-315	Tf-3	sbo158	Qn3P	Ar158	A	1. 14	437. 3
4-NP-316	Tf-3	sbo156	Qn3P	Ar156	A	1. 27	457. 1
4-NP-317	Tf-3	sbo231	Qn3P	Ar231	A	1. 08	480. 3
4-NP-318	Tf-3	sbo232	Qn3P	Ar232	A	0. 95	466. 3
4-NP-319	Tf-3	sbo232	Qn3P	Ar232	A	0. 99	448. 2
4-NP-320	Tf-1	sbo251	Qn1P	Ar251	A	1. 13	450. 4
4-NP-321	Tf-1	sbo233	Qn1P	Ar233	A	1. 11	450. 4
4-NP-322	Tf-1	sbo252	Qn1P	Ar252	A	1. 13	450. 4
4-NP-323	Tf-1	sbo253	Qn1P	Ar253	A	0. 97	423. 3
4-NP-324	Tf-2	sbo253	Qn2P	Ar253	A	1. 04	437. 4
4-NP-325	Tf-1	sbo254	Qn1P	Ar254	A	0. 90	411. 3
4-NP-326	Tf-1	sbo255	Qn1P	Ar255	A	0. 94	411. 3
4-NP-327	Tf-2	sbo254	Qn2P	Ar254	A	0. 97	425. 4
4-NP-328	Tf-2	sbo255	Qn2P	Ar255	A	1. 00	425. 2
4-NP-329	Tf-2	sbo173	Qn2P	Ar173	A	1. 25	435. 5

10

20

30

【表 8 9】

4-NP-330	Tf-2	sbo256	Qn2P	Ar256	A	1. 19	445. 3
4-NP-332	Tf-2	sbo258	Qn2P	Ar258	A	1. 12	431. 3
4-NP-333	Tf-2	sbo246	Qn2P	Ar246	A	1. 08	450. 4
4-NP-334	Tf-2	sbo219	Qn2P	Ar219	A	0. 97	414. 3
4-NP-335	Tf-2	sbo259	Qn2P	Ar259	A	0. 92	465. 3
4-NP-336	Tf-2	sbo260	Qn2P	Ar260	A	0. 98	479. 3
4-NP-337	Tf-2	sbo261	Qn2P	Ar261	A	1. 06	437. 2
4-NP-338	Tf-2	sbo266	Qn2P	Ar266	A	1. 29	449. 3
4-NP-339	Tf-2	sbo263	Qn2P	Ar263	A	1. 32	463. 4
4-NP-340	Tf-2	sbo265	Qn2P	Ar264	A	0. 81	427. 3
4-NP-341	Tf-2	sbo265	Qn2P	Ar265	A	1. 21	441. 3
4-NP-342	Tf-3	sbo233	Qn3P	Ar233	A	1. 13	463. 4
4-NP-343	Tf-3	sbo252	Qn3P	Ar252	A	1. 19	462. 3
4-NP-344	Tf-2	sbo233	Qn2P	Ar233	A	1. 1	450. 4
4-NP-345	Tf-2	sbo252	Qn2P	Ar252	A	1. 15	450. 4
4-NP-346	Tf-1	sbo262	Qn1P	Ar262	A	1. 01	427. 3
4-NP-347	Tf-2	sbo262	Qn2P	Ar262	A	1. 08	441. 3
4-NP-349	Tf-2	sbo267	Qn2P	Ar267	A	0. 94	439. 3
4-NP-350	Tf-3	sbo254	Qn3P	Ar254	A	1. 02	437. 1
4-NP-351	Tf-3	sbo255	Qn3P	Ar255	A	1. 04	437. 4
4-NP-352	Tf-1	sbo268	Qn1P	Ar268	A	0. 96	433. 1
4-NP-353	Tf-2	sbo268	Qn2P	Ar268	A	1. 03	447. 1

10

20

30

【表 9 0】

4-NP-354	Tf-1	sbo269	Qn1P	Ar269	A	0.91	415.5
4-NP-355	Tf-1	sbo270	Qn1P	Ar270	A	0.88	451.4
4-NP-356	Tf-2	sbo270	Qn2P	Ar270	A	0.93	465.4
4-NP-357	Tf-2	sbo274	Qn2P	Ar274	A	0.87	454.2
4-NP-359	Tf-2	sbo276	Qn2P	Ar276	A	0.98	465.3
4-NP-361	Tf-2	sbo269	Qn2P	Ar269	A	0.96	429.0
4-NP-362	Tf-1	sbo236	Qn1P	Ar236	A	1.06	438.5
4-NP-363	Tf-1	sbo271	Qn1P	Ar271	A	0.79	411.1
4-NP-364	Tf-2	sbo271	Qn2P	Ar271	A	0.85	425.3
4-NP-365	Tf-1	sbo272	Qn1P	Ar272	A	1.09	450.3
4-NP-366	Tf-1	sbo273	Qn1P	Ar273	A	1.05	450.3
4-NP-367	Tf-2	sbo272	Qn2P	Ar272	A	1.15	464.5
4-NP-368	Tf-2	sbo273	Qn2P	Ar273	A	1.11	464.5
4-NP-369	Tf-1	sbo278	Qn1P	Ar278	A	0.99	433.0
4-NP-370	Tf-1	sbo279	Qn1P	Ar279	A	0.98	433.0
4-NP-371	Tf-1	sbo280	Qn1P	Ar280	A	0.88	415.3
4-NP-372	Tf-2	sbo278	Qn2P	Ar278	A	1.06	447.0
4-NP-373	Tf-2	sbo279	Qn2P	Ar279	A	1.06	447.1
4-NP-374	Tf-2	sbo280	Qn2P	Ar280	A	0.96	429.3
4-NP-375	Tf-3	sbo278	Qn3P	Ar278	A	1.13	459.3
4-NP-376	Tf-3	sbo279	Qn3P	Ar279	A	1.1	459.1
4-NP-377	Tf-3	sbo280	Qn3P	Ar280	A	0.99	441.1

10

20

30

【表 9 1】

4-NP-378	Tf-3	sbo269	Qn3P	Ar269	A	1. 01	441. 1
4-NP-379	Tf-3	sbo271	Qn3P	Ar271	A	0. 88	437. 3
4-NP-380	Tf-3	sbo161	Qn3P	Ar161	A	0. 73	437. 3
4-NP-381	Tf-1	sbo281	Qn1P	Ar281	A	1. 27	447. 1
4-NP-382	Tf-1	sbo282	Qn1P	Ar282	A	1. 23	447. 3
4-NP-383	Tf-1	sbo283	Qn1P	Ar283	A	1. 26	435. 1
4-NP-384	Tf-1	sbo284	Qn1P	Ar284	A	0. 84	415. 5
4-NP-385	Tf-2	sbo281	Qn2P	Ar281	A	1. 32	461. 1
4-NP-386	Tf-2	sbo282	Qn2P	Ar282	A	1. 29	461. 1
4-NP-387	Tf-2	sbo283	Qn2P	Ar283	A	1. 31	449. 6
4-NP-388	Tf-2	sbo284	Qn2P	Ar284	A	0. 91	429. 5
4-NP-389	Tf-1	sbo285	Qn1P	Ar285	A	0. 76	411. 3
4-NP-390	Tf-2	sbo285	Qn2P	Ar285	A	0. 83	425. 3
4-NP-391	Tf-3	sbo285	Qn3P	Ar285	A	0. 87	437. 3
4-NP-392	Tf-1	sbo286	Qn1P	Ar286	A	1. 18	457. 1
4-NP-393	Tf-2	sbo286	Qn2P	Ar286	A	1. 24	471. 1
4-NP-394	Tf-3	sbo286	Qn3P	Ar286	A	1. 28	483. 1
4-NP-404	Tf-2	sbo288	Qn2P	Ar288	A	1. 01	429. 3
4-NP-406	Tf-2	sbo289	Qn2P	Ar289	A	1. 06	429. 5
4-NP-407	Tf-1	sbo289	Qn1P	Ar289	A	1. 00	415. 3
4-NP-410	Tf-1	sbo290	Qn1P	Ar290	A	1. 17	443. 6
4-NP-411	Tf-2	sbo290	Qn2P	Ar290	A	1. 11	429. 5

10

20

30

【表 9 2】

4-NP-412	Tf-1	sbo291	Qn1P	Ar291	A	1. 14	440. 5
4-NP-413	Tf-1	sbo292	Qn1P	Ar292	A	0. 87	461. 2
4-NP-414	Tf-1	sbo293	Qn1P	Ar293	A	1. 12	454. 3
4-NP-415	Tf-1	sbo294	Qn1P	Ar294	A	1. 17	468. 6
4-NP-416	Tf-1	sbo295	Qn1P	Ar295	A	1. 18	468. 4
4-NP-417	Tf-1	sbo296	Qn1P	Ar296	A	1. 45	454. 5
4-NP-418	Tf-1	sbo297	Qn1P	Ar297	A	1. 08	455. 3
4-NP-430	Tf-1	sbo304	Qn1P	Ar304	A	0. 73	399. 3
4-NP-431	Tf-1	sbo305	Qn1P	Ar305	A	0. 94	426. 1
4-NP-432	Tf-1	sbo306	Qn1P	Ar306	A	0. 89	441. 3
4-NP-433	Tf-1	sbo307	Qn1P	Ar307	A	0. 83	461. 5
4-NP-434	Tf-1	sbo308	Qn1P	Ar308	A	0. 91	460. 5
4-NP-472	Tf-1	sbo309	Qn1P	Ar309	A	1. 11	489. 5
4-NP-473	Tf-1	sbo310	Qn1P	Ar310	A	1. 04	474. 4

10

20

【0 3 3 5】

実施例 4-NP-88

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzyl)-6-methylnicotinamide

[工程 a]

tert-butyl 4-(8-bromoisquinolin-6-yl)benzylcarbamate (中間体 4-NP-88-1)

30

中間体 6 (120 mg)、4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenylboronic acid (76.1 mg; Comb i) を用いて、実施例 4-NP-8 に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物を粗生成物 (166 mg) として得た。

(中間体 4-NP-88-1 LCMS: 415.3 (MH⁺); 保持時間: 1.89 分; LCMS 条件: A)

【0 3 3 6】

[工程 b]

6-(4-(aminomethyl)phenyl)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (中間体 4-NP-88-2)

40

中間体 4-NP-88-1 (166 mg)、中間体 N-2 (81.6 mg) を用いて、実施例 1-N-1 に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物 (49.2 mg) として得た。

(中間体 4-NP-88-2 LCMS: 425.4 (MH⁺); 保持時間: 0.69 分; LCMS 条件: A)

【0 3 3 7】

[工程 c]

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzyl)-6-methylnicotinamide (実施例 4-NP-88)

中間体 4-NP-88-2 (19.4 mg)、6-methylnicotinic acid (sco100 と

50

略すことがある；8.0 mg；Ald）を用いて、実施例2-N-2に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物（1.3 mg）として得た。

（実施例4-NP-88 LCMS：544.3（MH⁺）；保持時間：1.02分；LCMS条件：A）

【0338】

実施例4-NP-89

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzyl)-2-hydroxyacetamide

中間体4-NP-88-2（19.4 mg）、2-hydroxyacetic acid（sc097と略すことがある；3.3 mg；WAKO）を用いて、実施例2-N-2に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物（6.4 mg）として得た。

（実施例4-NP-89 LCMS：483.3（MH⁺）；保持時間：0.92分；LCMS条件：A）

【0339】

実施例4-NP-90

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)phenethyl)-6-methylnicotinamide

[工程a]

tert-butyl 4-(8-bromoisquinolin-6-yl)phenethylcarbamate（中間体4-NP-90-1）

中間体6（100 mg）、tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethylcarbamate（sb0400と略すことがある；135 mg）を用いて、実施例4-NP-8に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物を粗生成物（162 mg）として得た。

（中間体4-NP-90-1 LCMS：427.2（MH⁺）；保持時間：5.36分；LCMS条件：B）

【0340】

[工程b]

6-(4-(2-aminoethyl)phenyl)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine（中間体4-NP-90-2）

中間体4-NP-90-1（162 mg）、中間体N-2（58.4 mg）を用いて、実施例1-N-1に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物（39.6 mg）として得た。

（中間体4-NP-90-2 LCMS：439.4（MH⁺）；保持時間：0.81分；LCMS条件：A）

【0341】

[工程c]

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)phenethyl)-6-methylnicotinamide（実施例4-NP-90）

中間体4-NP-90-2（20 mg）、6-methylnicotinic acid（sc0100と略すことがある；8.0 mg；Ald）を用いて、実施例2-N-2に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物（8.4 mg）として得た。

【0342】

（実施例4-NP-90 LCMS：558.4（MH⁺）；保持時間：1.09分；LCMS条件：A）

実施例4-NP-91

N-(4-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)phenethyl)-2-hydroxyacetamide

中間体4-NP-90-2（20 mg）、2-hydroxyacetic acid（sc097と略すことがある；3.3 mg；WAKO）を用いて、実施例2-N-2に記載の方法と同様の方法

10

20

30

40

50

を用いることにより表記化合物 (0.9 mg) として得た。

(実施例 4-NP-91 LCMS: 497.4 (MH⁺) ; 保持時間: 0.96 分; LCMS 条件: A)

【0343】

実施例 4-NP-98

4-(6-(3-cyano-4-fluorophenyl)isoquinolin-8-ylamino)-N,N-dimethylpiperidine-1-carboxamide

実施例 4-NP-79 の工程の反応において、副生成物として表記化合物を得た。

(LCMS: 418.5 (MH⁺) ; 保持時間: 1.19 分; LCMS 条件: A)

【0344】

実施例 4-NP-148

2-hydroxy-N-(3-(8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)phenyl)acetamide

[工程 a]

6-(3-aminophenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (中間体 4-NP-148-1)

中間体 Tf-1 (40 mg)、3-aminophenylboronic acid (24.1 mg; TCI) を用いて、実施例 4-NP-8 に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物 (32.1 mg) として得た。

(中間体 4-NP-148-1 LCMS: 397.2 (MH⁺) ; 保持時間: 0.94 分; LCMS 条件: A)

【0345】

[工程 b]

2-hydroxy-N-(3-(8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)phenyl)acetamide (実施例 4-NP-148)

中間体 4-NP-148-1 (16 mg)、2-hydroxyacetic acid (sco97 と略すことがある; 3.7 mg; WAKO) を用いて、下記文献に準じて合成を行い、表記化合物 (4.5 mg) として得た。

(文献: US 5366987)

(実施例 4-NP-148 LCMS: 455.2 (MH⁺) ; 保持時間: 0.95 分; LCMS 条件: A)

【0346】

実施例 4-NP-157

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

[工程 a] 3-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzaldehyde (中間体 4-NP-157-1)

中間体 Tf-2 (80 mg)、3-Formylphenylboronic acid (51.0 mg; Ald)、PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (14.0 mg) の THF (2.0 mL) 溶液に、室温下炭酸ナトリウム水溶液 (0.1 M; 0.5 mL) を加え、60 °C で 11 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し表記化合物 (81.0 mg) を得た。

(LCMS: 424.4 (MH⁺) ; 保持時間: 1.16 分; LCMS 条件: A)

【0347】

[工程 b]

tert-butyl-4-(3-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylate (中間体 4-NP-157-2)

中間体 4-NP-157-1 (25 mg)、1-BOC-PIPERAZINE (110 mg; Ald)、酢酸 (7 ul) のメタノール溶液に室温下、シアノホウ素化ナトリウム (5 mg; W

10

20

30

40

50

A K O) を加え室温で 1 3 時間攪拌した。反応混合溶液にクロロホルム、飽和重曹水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (19.6 mg) を得た。

(LCMS: 594.3 (MH⁺); 保持時間: 1.16 分; LCMS 条件: A)

【0348】

[工程 c]

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

中間体 4-NP-157-2 (19.6 mg) の塩酸メタノール溶液 (10%, 2 ml) を 50 度で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、残渣にエタノール、エーテルを加えろ別し、表記化合物 (13.9 mg) を得た。

(LCMS: 494.3 (MH⁺); 保持時間: 0.82 分; LCMS 条件: A)

【0349】

実施例 4-NP-159

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-(morpholinomethyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

中間体 4-NP-157-1 (25 mg) とモルフォリン (10 ul; Ald) から実施例 4-NP-157 の工程 b と同様の方法を用いることにより表記化合物 (2.2 mg) を得た。

(LCMS: 495.2 (MH⁺); 保持時間: 0.83 分; LCMS 条件: A)

【0350】

実施例 4-NP-184

6-(3-((4-aminopiperidin-1-yl)methyl)phenyl)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

中間体 4-NP-157-1 (25 mg) と 4-(tert-Butoxycarbonylamino)piperidine (118 mg; TCI) から実施例 4-NP-157 の工程 b、c と同様の方法を順次用いることにより表記化合物 (9.6 mg) を得た。

(LCMS: 508.3 (MH⁺); 保持時間: 0.69 分; LCMS 条件: A)

【0351】

実施例 4-NP-181

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)isoquinolin-8-amine

[工程 a] 5-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)nicotinaldehyde (中間体 4-NP-181-1)

中間体 Tf-2 (60.0 mg) と 5-Formyl pyridine-3-boronic acid pinacol ester (55.0 mg) から実施例 4-NP-157 の工程 a と同様の方法を用いることにより表記化合物 (34.0 mg) を得た。

(LCMS: 425.3 (MH⁺); 保持時間: 0.99 分; LCMS 条件: A)

【0352】

[工程 b]

tert-butyl 4-((5-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)pyridin-3-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate (中間体 4-NP-181-2)

中間体 4-NP-181-1 (34.0 mg) を実施例 4-NP-157 の工程 b と同様の方法を付することにより表記化合物 (54.7 mg) を得た。

(LCMS: 595.3 (MH⁺); 保持時間: 1.06 分; LCMS 条件: A)

【0353】

[工程 c]

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)isoquinolin-8-amine

中間体 4-NP-181-2 (22.4 mg) を実施例 4-NP-157 の工程 c と同

10

20

30

40

50

様の方法を付することにより表記化合物 (15.8 mg) を得た。

(LCMS: 495.3 (MH⁺); 保持時間: 0.71分; LCMS条件: A)

【0354】

実施例4-NP-183

(5-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)pyridin-3-yl)methanol

実施例4-NP-181の工程bの反応において、副生成物として表記化合物 (30.6 mg) を得た。

(LCMS: 427.2 (MH⁺); 保持時間: 0.83分; LCMS条件: A)

【0355】

10

実施例4-NP-228

6-(3-(cyclopropylmethylamino)-4-fluorophenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

[工程a]

6-(3-amino-4-fluorophenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (中間体4-NP-228-1)

中間体Tf-1 (200 mg)、3-amino-4-fluorophenylboronic acid (137 mg; Asymchem) を用いて、実施例4-NP-8に記載の方法と同様の方法を用いることにより表記化合物 (164 mg) として得た。

(中間体4-NP-228-1 LCMS: 415.2 (MH⁺); 保持時間: 1.11分; LCMS条件: A)

20

【0356】

[工程b]

6-(3-(cyclopropylmethylamino)-4-fluorophenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine (実施例4-NP-228)

中間体4-NP-228-1 (20 mg)、cyclopropanecarbaldehyde (9.6 μ L; Ald) を用いて、実施例1-N-1の工程aに記載の方法と同様に合成を行い、HPLC分取精製し表記化合物 (4.9 mg) として得た。

(実施例4-NP-228 LCMS: 469.3 (MH⁺); 保持時間: 1.49分; LCMS条件: A)

30

【0357】

実施例4-NP-229

4-(8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)pyridin-2-ol

中間体Tf-1 (20 mg)、2-methoxypyridin-4-ylboronic acid (20.2 mg; Combi) を用いて、実施例4-NP-8に記載の方法と同様の方法を用いて得られた生成物に、2M 塩酸-ジオキサン (2M; KOKUSAN) を加えて濃縮し、HPLC分取精製によって表記化合物 (1.3 mg) として得た。

(中間体4-NP-229 LCMS: 399.2 (MH⁺); 保持時間: 0.72分; LCMS条件: A)

【0358】

40

実施例4-NP-348

N8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N6-m-tolylisoquinoline-6,8-diamine

中間体Tf-2 (20.0 mg)、3-メチルアニリン (17.9 mg; WAKO)、Pd₂(dba)₃ (3.1 mg; Ald)、BINAP (4.2 mg; Ald) の1,4-ジオキサン溶液に、窒素雰囲気下、ナトリウム t-ブトキシド (1.28 mg; TCI) を加え、80℃で4時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (2.4 mg) を得た。

(LCMS: 425.4 (MH⁺); 保持時間: 1.23分; LCMS条件: A)

【0359】

50

実施例 4-NP-400

3-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-ylamino)benzonitrile

(LCMS: 436.3 (MH⁺); 保持時間: 1.07 分; LCMS 条件: A)

【0360】

実施例 4-NP-401

N8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N6-(3-fluorophenyl)isoquinoline-6,8-diamine

(LCMS: 429.3 (MH⁺); 保持時間: 1.16 分; LCMS 条件: A)

【0361】

実施例 4-NP-402

N8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N6-p-tolylisoquinoline-6,8-diamine

(LCMS: 425.3 (MH⁺); 保持時間: 1.21 分; LCMS 条件: A)

【0362】

実施例 4-NP-403

N8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-N6-(4-fluorophenyl)isoquinoline-6,8-diamine

(LCMS: 429.3 (MH⁺); 保持時間: 1.13 分; LCMS 条件: A)

実施例 4-NP-400、4-NP-401、4-NP-402 及び 4-NP-403 の化合物は実施例 4-NP-348 の工程に記載の 3-メチルアニリンの代わりにそれぞれ、3-アミノベンゾニトリル、3-フルオロアニリン、4-メチルアニリン、4-フルオロアニリンを用いることにより合成した。

【0363】

実施例 4-NP-423

6-(3-((methylamino)methyl)phenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

[工程 a] 3-(8-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzaldehyde (中間体 4-NP-423-1)

中間体 Tf-1 (30 mg) と 3-ホルミルフェニルボロン酸 (sbo298 と略すことがある; 32 mg; Ald) から実施例 1-N-1 における工程 a と同様の方法を用いる事により標記化合物 (21 mg) を得た。

(LCMS: 410.5 (MH⁺); 保持時間: 0.99 分; LCMS 条件: A)

【0364】

[工程 b]

6-(3-((methylamino)methyl)phenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

中間体 4-NP-423-1 (21 mg) のメタノール (900 µL) 溶液にメチルアミン (2 M, 110 µL; Ald)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 M, 77 µL; Ald) を順次加え、室温下で 12 時間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し、標記化合物 (3.3 mg) を得た。

(LCMS: 425.3 (MH⁺); 保持時間: 0.64 分; LCMS 条件: A)

【0365】

実施例 4-NP-424

6-(3-((ethylamino)methyl)phenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

(LCMS: 439.3 (MH⁺); 保持時間: 0.68 分; LCMS 条件: A)

実施例 4-NP-427

6-(3-((dimethylamino)methyl)phenyl)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

(LCMS: 439.4 (MH⁺); 保持時間: 0.67 分; LCMS 条件: A)

実施例 4-NP-424、4-NP-427 の化合物は、実施例 4-NP-423 の工程 b に記載のメチルアミンの代わりに、それぞれエチルアミン、ジメチルアミンを用いるこ

10

20

30

40

50

とにより合成した。

【0366】

実施例4-NP-245

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(6-fluoropyridin-2-yl)isoquinolin-8-amine

中間体Tf-1 (10mg)、2-フルオロ-6-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン (19.3μL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.6mg)、塩化リチウム (1.8mg) のDMF溶液に窒素雰囲気下、100度で12時間攪拌した。混合反応溶液の溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (3.6mg) を得た。

(LCMS: 415.2 (MH⁺); 保持時間: 1.26分; LCMS条件: A)

10

【0367】

実施例4-NP-425

6-(3-((dimethylamino)methyl)phenyl)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

中間体Tf-2 (30mg) と3-ホルミルフェニルボロン酸 (sbo298と略すことがある; 32mg; Ald) から実施例1-N-1における工程aと同様の方法を用いて得た残渣に、メタノール (900μL)、ジメチルアミン (2M, 110μL; Ald)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1M, 77μL; Ald) を順次加え、室温下で12時間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し、標記化合物 (7.6mg) を得た。

20

(LCMS: 453.4 (MH⁺); 保持時間: 0.72分; LCMS条件: A)

【0368】

実施例4-NP-485

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-((methylamino)methyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

(LCMS: 439.3 (MH⁺); 保持時間: 0.75分; LCMS条件: A)

実施例4-NP-486

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-((isopropylamino)methyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

(LCMS: 467.3 (MH⁺); 保持時間: 0.74分; LCMS条件: A)

30

実施例4-NP-485、4-NP-486の化合物は実施例4-NP-425に記載のジメチルアミンの代わりに、それぞれメチルアミン、イソプロピルアミンを用いることにより合成した。

【0369】

実施例4-NP-426

6-(5-((dimethylamino)methyl)thiophen-3-yl)-N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

実施例4-NP-425に記載の3-ホルミルフェニルボロン酸の代わりに4-ホルミルチオフェン-2-イルボロン酸を用いることにより合成した。

(LCMS: 459.3 (MH⁺); 保持時間: 0.63分; LCMS条件: A)

40

【0370】

実施例4-NP-487

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-(1-(methylamino)ethyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

実施例4-NP-425に記載の3-ホルミルフェニルボロン酸、ジメチルアミンの代わりに、それぞれ3-アセチルフェニルボロン酸、メチルアミンを用いることにより合成した。

(LCMS: 453.3 (MH⁺); 保持時間: 0.75分; LCMS条件: A)

【0371】

実施例4-NP-488

50

N-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(3-(1-(methylamino)ethyl)phenyl)isoquinolin-8-amine

実施例 4-NP-425 に記載の 3-ホルミルフェニルボロン酸、ジメチルアミンの代わりに、それぞれ 3-アセチルフェニルボロン酸、エチルアミンを用いることにより合成した。

(LCMS: 467.4 (MH⁺); 保持時間: 0.77 分; LCMS 条件: A)

【0372】

実施例 4-NP-496

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 3-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzyl(methyl)carbamate

10

実施例化合物 4-NP-485 (6.2 mg) の DMF (400 μL) 溶液に、(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-nitrophenyl carbonate (4.5 mg)、トリエチルアミン (5 μL) を順次加え、室温下で 12 時間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し、標記化合物を得た。

(LCMS: 595.4 (MH⁺); 保持時間: 1.26 分; LCMS 条件: A)

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-nitrophenyl carbonate は Journal of Medicinal Chemistry, 42 (1999), 3994-4000 に記載の方法を用いて調製した。

【0373】

実施例 4-NP-532

20

N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(phenylthio)isoquinolin-8-amine

中間体 Tf-1 (20 mg)、チオフェノール (8 mg; Ald)、Pd₂(dba)₃ (1.0 mg)、Xantphos (1.28 mg) の 1,4-ジオキサン溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (11.4 mg) を加え、10 時間還流攪拌した。反応混合液に酢酸エチル、飽和食塩水を加え抽出後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (7.8 mg) を得た。

(LCMS: 414.2 (MH⁺); 保持時間: 1.31 分; LCMS 条件: A)

【0374】

実施例 4-NP-543

30

6-(3-chlorophenylthio)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-8-amine

実施例 5-NP-532 に記載のチオフェノールの代わりに、3-クロロチオフェノールを用いることにより合成した。

(LCMS: 449.2 (MH⁺); 保持時間: 1.38 分; LCMS 条件: A)

【0375】

実施例 5-NP-1

N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(pyridin-2-yl)isoquinolin-8-amine

中間体 Tf-1 (20 mg)、Tri-n-butyl(2-pyridyl)tin (21.1 μl)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.1 mg) の DMF 溶液に窒素雰囲気下、100 度で 12 時間攪拌した。混合反応溶液の溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; クロロホルム/メタノール) で精製し標記化合物 (4.3 mg) を得た。

40

(LCMS: 383.4 (MH⁺); 保持時間: 0.96 分; LCMS 条件: A)

【0376】

実施例 5-NP-2~18

実施例 5-NP-1 の方法に準じて、実施例 5-NP-2~18 の化合物を合成した (表 5-NP)。その際、脱保護が必要な場合は、例えば実施例 1-N-1 の工程 b に記載の方法等を用いて行った。表 5-NP 中、SM1 欄は、実施例 5-NP-1 において用いた中間体 Tf-1 に対応する、各実施例で用いた化合物を示し、SM2 欄は、実施例 5-NP-1 において用いた Tri-n-butyl(2-pyridyl)tin (sbo138 と略すことがある)

50

に対応する、各実施例で用いた化合物を示す。例えば、実施例 5-NP-2 においては、中間体に対して「SM1」として中間体 Tf-1 を、「SM2」として 6-(tributylstannyl)nicotinonitrile (sbo164 と略することがある) を用いて、実施例 5-NP-1 の工程を実施した。5-NP 中、「LCMS」は前述の通りであり、「Ar19」及び「sbo19」等の略号は、それぞれ後述の表 Ar 及び表 sbo 中の各略号に対応する化合物又は基を示す。

表 5-NP 中の実施例化合物には、カラムクロマトグラフィーで精製した化合物及び／又は最終的に分取 HPLC により精製した化合物も存在する。

【0377】

【表93】

[表5-NP]

Exp	SM1	SM2	ST	Ar	LCMS		
					method	Rtime	MH ⁺
5-NP-2	Tf-1	sbo164	Qn1P	Ar164	A	1.11	408.2
5-NP-3	Tf-1	sbo185	Qn1P	Ar185	A	0.76	384.0
5-NP-4	Tf-2	sbo199	Qn2P	Ar199	A	1.26	415.2
5-NP-5	Tf-2	sbo200	Qn2P	Ar200	A	1.36	427.2
5-NP-6	Tf-2	sbo201	Qn2P	Ar201	A	1.18	411.2
5-NP-7	Tf-2	sbo237	Qn2P	Ar237	A	1.16	411.3
5-NP-8	Tf-2	sbo238	Qn2P	Ar238	A	1.16	411.3
5-NP-9	Tf-2	sbo239	Qn2P	Ar239	A	1.20	417.4
5-NP-10	Tf-2	sbo247	Qn2P	Ar247	A	1.10	417.5
5-NP-11	Tf-2	sbo257	Qn2P	Ar257	A	0.94	433.3
5-NP-12	Tf-2	sbo275	Qn2P	Ar275	A	1.10	417.2
5-NP-13	Tf-2	sbo277	Qn2P	Ar277	A	1.01	429.2
5-NP-14	Tf-1	sbo277	Qn1P	Ar277	A	0.93	415.3
5-NP-15	Tf-1	sbo287	Qn1P	Ar287	A	1.15	435.0
5-NP-16	Tf-1	sbo237	Qn1P	Ar237	A	0.96	397.3
5-NP-17	Tf-1	sbo199	Qn1P	Ar199	A	1.00	401.5
5-NP-18	Tf-2	sbo287	Qn2P	Ar287	A	1.23	449.2

【0378】

実施例 6-NP-1

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-3-fluorobenzamide
[工程a] N8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinoline-6,8-diamine (中間体 6-NP-1-1)

Pd₂(dba)₃ (58.8 mg; Ald)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (106.7 mg; TCI)、ナトリウム t-ブトキシド (246.7 mg; TCI) のトルエン (5.1 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、中間体 Tf-2 (600.0 mg)、ベンゾフェノンイミン (258 μL; TCI) を加え、80℃で6時間攪拌した。室温で10分程度攪拌後、反応混合溶液にジクロロメタン (2 mL) を加え、セ

10

20

30

40

50

ライトろ過し、減圧下濃縮した。残渣にメタノール（77 mL）、塩化ヒドロキシルアンモニウム（178.4 mg；KANTO）、酢酸ナトリウム（273.3 mg；WAKO）を順次加え、室温で1時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；クロロホルム／メタノール）で精製し、標記化合物（391.1 mg）を得た。

（LCMS：335.3（MH⁺）；保持時間：0.77分；LCMS条件：A）

〔工程b〕

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-3-fluorobenzamide

中間体6-NP-1-1（20 mg）のDMF（2 mL）溶液に3-フルオロ安息香酸（16.8 mg；TCI）、HOAt（16.3 mg；Wata）、WSC（34.4 mg；TCI）、トリエチルアミン（42 μL）を加え、室温で12時間半攪拌した。溶媒を留去したのち、ジクロロメタンと1N水酸化ナトリウム水溶液を加え抽出後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；クロロホルム／メタノール）で精製し標記化合物（9.8 mg）を得た。

（LCMS：457.5（MH⁺）；保持時間：1.11分；LCMS条件：A）

【0379】

実施例6-NP-2

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamide

（LCMS：505.4（MH⁺）；保持時間：0.75分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-3

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-2-methylisonicotinamide

（LCMS：454.3（MH⁺）；保持時間：0.86分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-4

3-cyano-N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzamide

（LCMS：464.3（MH⁺）；保持時間：1.05分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-5

4-cyano-N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzamide

（LCMS：464.5（MH⁺）；保持時間：1.01分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-6

4-cyano-N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-3-fluorobenzamide

（LCMS：482.3（MH⁺）；保持時間：1.12分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-7

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-6-methylnicotinamide

（LCMS：454.3（MH⁺）；保持時間：0.89分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-8

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)-2-methylbenzamide

（LCMS：453.5（MH⁺）；保持時間：1.13分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-9

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)benzamide

（LCMS：439.3（MH⁺）；保持時間：1.12分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-10

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)isonicotinamide

（LCMS：440.2（MH⁺）；保持時間：0.85分；LCMS条件：A）

実施例6-NP-11

N-(8-(1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)isoquinolin-6-yl)nicotinamide

（LCMS：440.3（MH⁺）；保持時間：0.85分；LCMS条件：A）

10

20

30

40

50

【0380】

実施例6-NP-2、6-NP-3、6-NP-4、6-NP-5、6-NP-6、6-NP-7、6-NP-8、6-NP-9、6-NP-10及び6-NP-11の化合物は実施例6-NP-1の工程bに記載の3-フルオロ安息香酸の代わりにそれぞれ、4-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸、2-メチルピリジン-4-カルボン酸、3-シアノ安息香酸、4-シアノ安息香酸、4-シアノ-3-フルオロ安息香酸、6-メチルニコチン酸、2-トルイル酸、安息香酸、イソニコチン酸、ニコチン酸を用いることにより合成した。

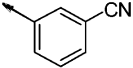
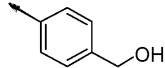
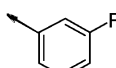
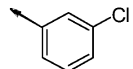
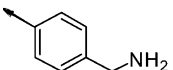
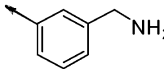
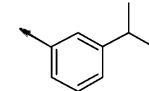
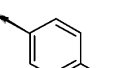
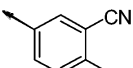
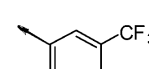
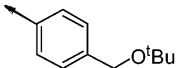
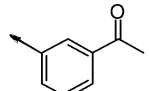
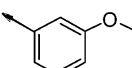
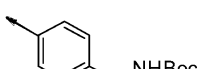
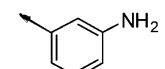
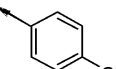
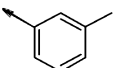
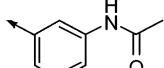
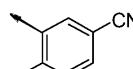
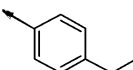
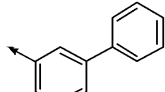
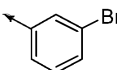
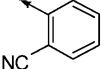
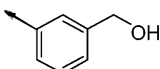
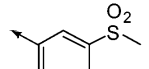
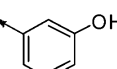
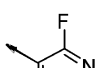
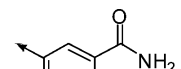
【0381】

表Ar、表a、表oh、表sh、表co、表so、表ch、表on、表sbo、表sa、表sch、表ssh、表sco、表sso、表sch及び表sonを以下に示す。 10

【0382】

【表 9 4】

〔表 A r 〕

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar1		Ar7		Ar13	
Ar2		Ar8		Ar14	
Ar3		Ar9		Ar15	
Ar4		Ar10		Ar16	
Ar5		Ar11		Ar17	
Ar6		Ar12		Ar18	
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar19		Ar25		Ar31	
Ar20		Ar26		Ar32	
Ar21		Ar27		Ar33	
Ar22		Ar28		Ar34	
Ar23		Ar29		Ar35	
Ar24		Ar30		Ar36	

10

20

30

40

【表 9 5】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar37		Ar43		Ar49	
Ar38		Ar44		Ar50	
Ar39		Ar45		Ar52	
Ar40		Ar46		Ar53	
Ar41		Ar47		Ar54	
Ar42		Ar48			
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar55		Ar61		Ar67	
Ar56		Ar62		Ar68	
Ar57		Ar63		Ar69	
Ar58		Ar64		Ar70	
Ar59		Ar65		Ar71	
Ar60		Ar66		Ar72	

10

20

30

40

【表 9 6】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar73		Ar79		Ar85	
Ar74		Ar80		Ar86	
Ar75		Ar81		Ar87	
Ar76		Ar82		Ar88	
Ar77		Ar83		Ar89	
Ar78		Ar84		Ar90	
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar91		Ar96		Ar101	
Ar92		Ar97		Ar102	
Ar93		Ar98		Ar103	
Ar94		Ar99		Ar104	
Ar95		Ar100		Ar105	

10

20

30

40

【表 9 7】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar106		Ar111		Ar116	
Ar107		Ar112		Ar117	
Ar108		Ar113		Ar118	
Ar109		Ar114		Ar119	
Ar110		Ar115		Ar120	
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar121		Ar126		Ar131	
Ar122		Ar127		Ar132	
Ar123		Ar128		Ar133	
Ar124		Ar129		Ar134	
Ar125		Ar130		Ar135	

10

20

30

40

【表 9 8】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar136		Ar141		Ar146	
Ar137		Ar142		Ar147	
Ar138		Ar143		Ar148	
Ar139		Ar144		Ar149	
Ar140		Ar145		Ar150	

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar151		Ar156		Ar162	
Ar152		Ar157		Ar163	
Ar153		Ar158		Ar164	
Ar154		Ar159		Ar165	
Ar155		Ar160		Ar166	
		Ar161			

10

20

30

40

【表 9 9】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar167		Ar172		Ar177	
Ar168		Ar173		Ar178	
Ar169		Ar174		Ar179	
Ar170		Ar175		Ar180	
Ar171		Ar176		Ar181	

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar182		Ar188		Ar193	
Ar183		Ar189		Ar194	
Ar184		Ar190		Ar195	
Ar185		Ar191		Ar196	
Ar186		Ar192		Ar197	
Ar187					

【表 100】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar198		Ar204		Ar210	
Ar199		Ar205		Ar211	
Ar200		Ar206		Ar212	
Ar201		Ar207		Ar213	
Ar202		Ar208		Ar214	
Ar203		Ar209			
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar215		Ar220		Ar225	
Ar216		Ar221		Ar226	
Ar217		Ar222		Ar227	
Ar218		Ar223		Ar228	
Ar219		Ar224		Ar229	

10

20

30

40

【表 101】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar230		Ar235		Ar241	
Ar231		Ar236		Ar242	
Ar232		Ar237		Ar243	
Ar233		Ar238		Ar244	
Ar234		Ar239		Ar245	
		Ar240			
Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar246		Ar251		Ar256	
Ar247		Ar252		Ar257	
Ar248		Ar253		Ar258	
Ar249		Ar254		Ar259	
Ar250		Ar255		Ar260	

10

20

30

40

【表 102】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar261		Ar266		Ar271	
Ar262		Ar267		Ar272	
Ar263		Ar268		Ar273	
Ar264		Ar269		Ar274	
Ar265		Ar270		Ar275	
Ar276		Ar281		Ar286	
Ar277		Ar282		Ar287	
Ar278		Ar283		Ar288	
Ar279		Ar284		Ar289	
Ar280		Ar285		Ar290	

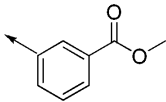
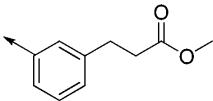
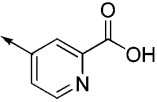
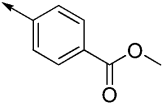
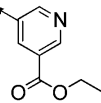
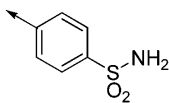
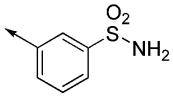
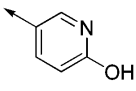
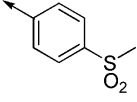
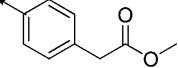
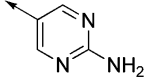
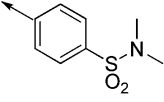
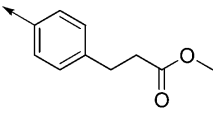
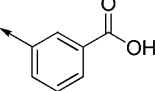
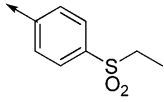
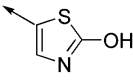
10

20

30

40

【表 1 0 3】

Ar	Str.	Ar	Str.	Ar	Str.
Ar291		Ar296		Ar306	
Ar292		Ar297		Ar307	
Ar293		Ar300		Ar308	
Ar294		Ar304		Ar309	
Ar295		Ar305		Ar310	
				Ar312	

【 0 3 8 3】

10

20

【表 104】

〔表 a〕

a	Str.	a	Str.	a	Str.
a1		a7		a13	
a2		a8		a14	
a3		a9		a15	
a4		a10		a16	
a5		a11		a17	
a6		a12		a18	
a19		a25		a31	
a20		a26		a32	
a21		a27		a33	
a22		a28		a34	
a23		a29		a35	
a24		a30		a36	

【0384】

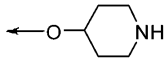
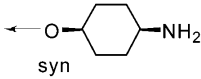
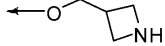
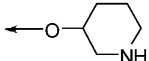
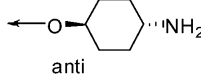
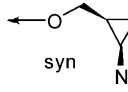
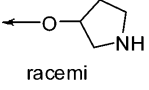
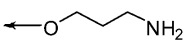
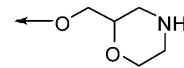
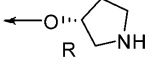
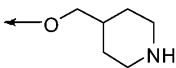
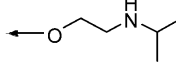
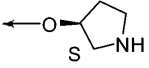
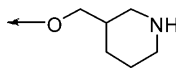
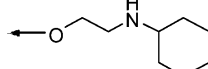
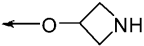
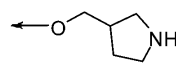
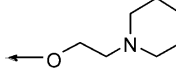
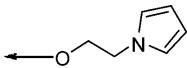
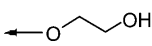
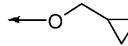
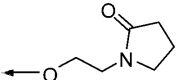
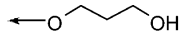
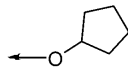
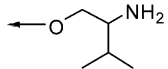
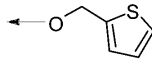
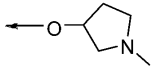
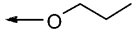
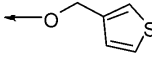
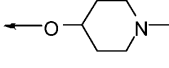
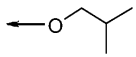
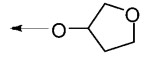
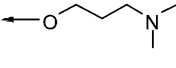
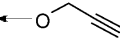
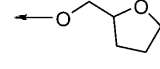
10

20

30

【表 105】

[表 o h]

oh	Str.	oh	Str.	oh	Str.
oh1		oh7		oh15	
oh2		oh8		oh16	
oh3		oh10		oh18	
oh4		oh11		oh19	
oh5		oh12		oh20	
oh6		oh13		oh21	
oh23		oh33		oh39	
oh24		oh34		oh40	
oh25		oh35		oh41	
oh26		oh36		oh42	
oh27		oh37		oh43	
oh28		oh38		oh44	

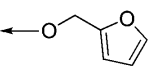
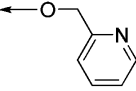
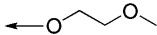
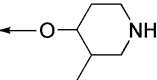
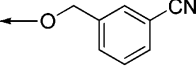
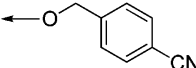
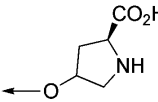
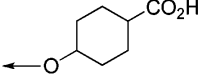
10

20

30

40

【表 1 0 6】

oh	Str.	oh	Str.	oh	Str.
oh45		oh54			
oh47		oh55			
oh49					
oh50					
oh51					
oh52					

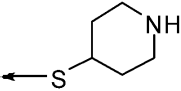
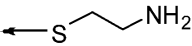
10

20

【 0 3 8 5】

【表 1 0 7】

[表 s h]

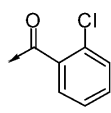
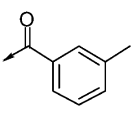
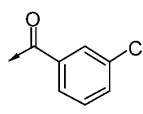
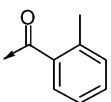
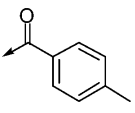
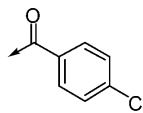
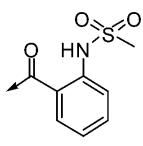
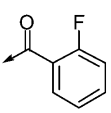
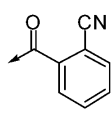
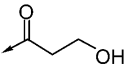
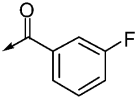
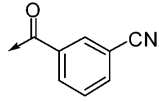
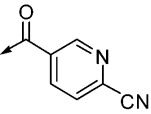
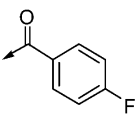
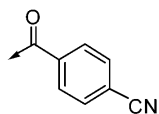
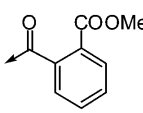
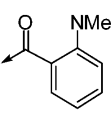
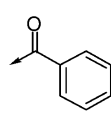
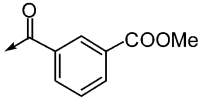
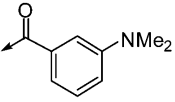
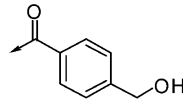
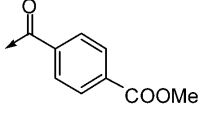
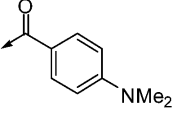
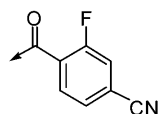
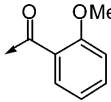
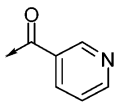
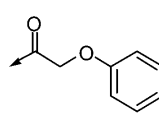
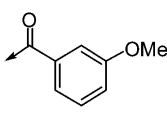
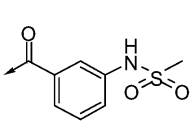
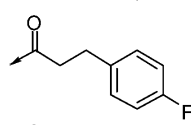
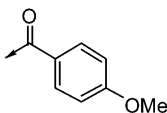
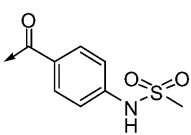
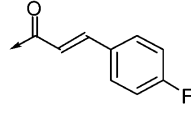
sh	Str.
sh1	
sh2	

30

【 0 3 8 6】

【表 108】

〔表 c o〕

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co1		co7		co13	
co2		co8		co14	
co3		co9		co15	
co4		co10		co16	
co5		co11		co17	
co6		co12		co18	
co19		co25		co31	
co20		co26		co32	
co21		co27		co33	
co22		co28		co34	
co23		co29		co35	
co24		co30		co36	

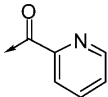
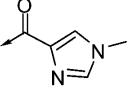
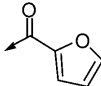
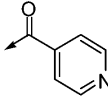
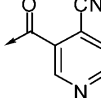
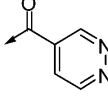
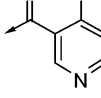
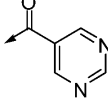
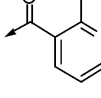
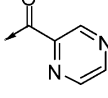
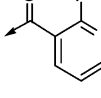
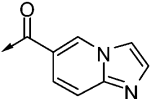
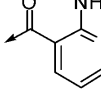
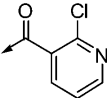
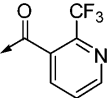
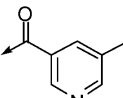
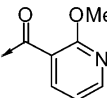
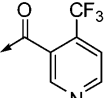
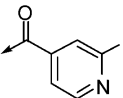
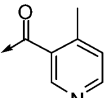
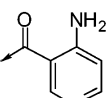
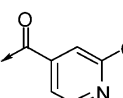
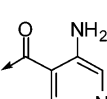
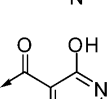
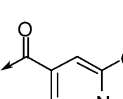
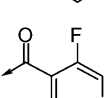
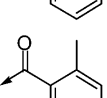
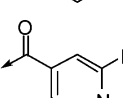
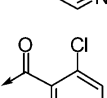
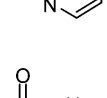
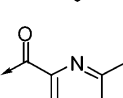
10

20

30

40

【表 109】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co37		co43		co49	
co38		co44		co50	
co39		co45		co51	
co40		co46		co52	
co41		co47		co53	
co42		co48		co54	
co55		co61		co67	
co56		co62		co68	
co57		co63		co69	
co58		co64		co70	
co59		co65		co71	
co60		co66		co72	

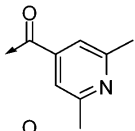
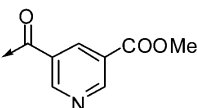
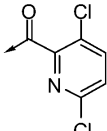
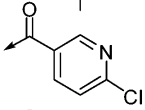
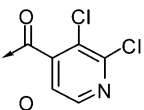
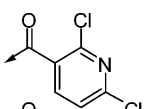
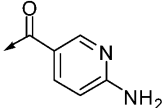
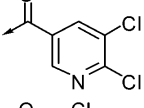
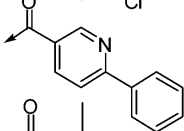
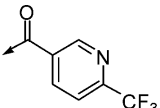
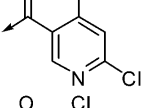
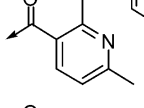
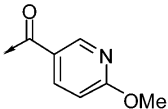
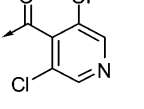
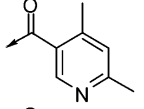
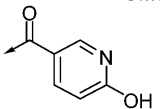
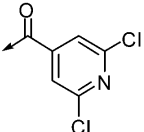
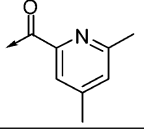
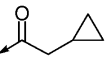
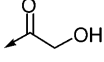
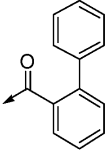
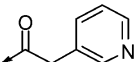
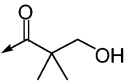
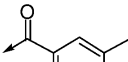
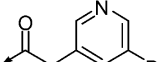
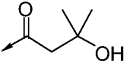
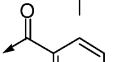
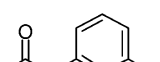
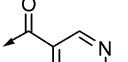
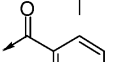
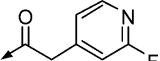
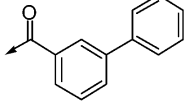
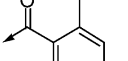
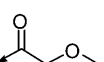
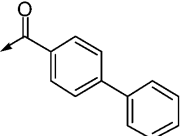
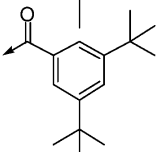
10

20

30

40

【表 1 1 0】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co73		co79		co85	
co74		co80		co86	
co75		co81		co87	
co76		co82		co88	
co77		co83		co89	
co78		co84		co90	
co91		co97		co103	
co92		co98		co104	
co93		co99		co105	
co94		co100		co106	
co95		co101		co107	
co96		co102		co108	

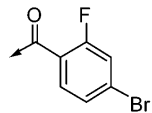
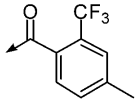
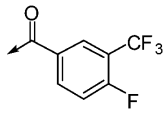
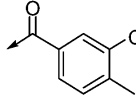
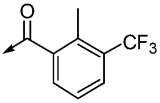
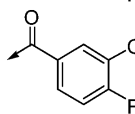
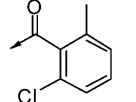
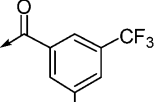
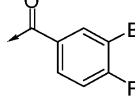
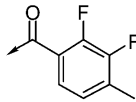
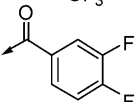
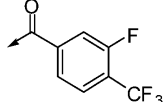
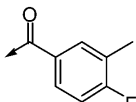
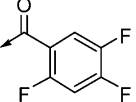
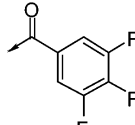
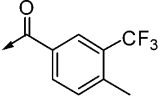
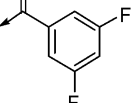
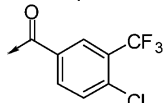
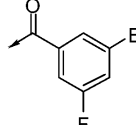
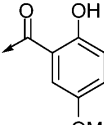
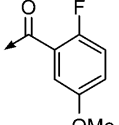
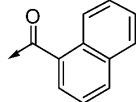
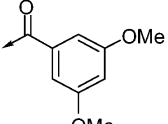
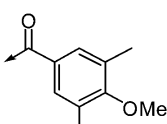
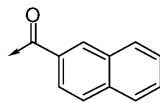
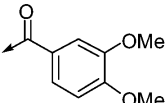
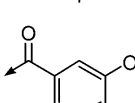
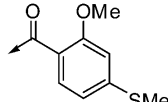
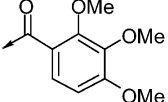
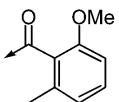
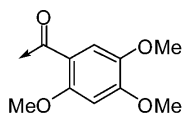
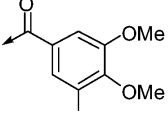
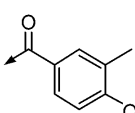
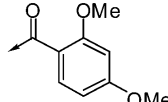
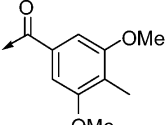
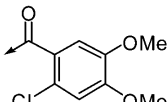
10

20

30

40

【表 1 1 1】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co109		co115		co121	
co110		co116		co122	
co111		co117		co123	
co112		co118		co124	
co113		co119		co125	
co114		co120		co126	
co127		co133		co139	
co128		co134		co140	
co129		co135		co141	
co130		co136		co142	
co131		co137		co143	
co132		co138		co144	

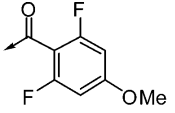
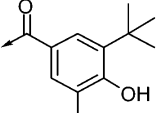
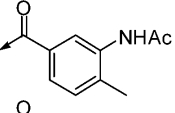
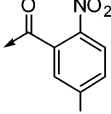
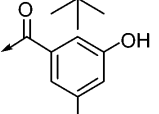
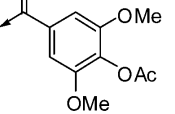
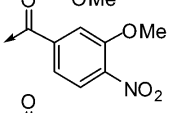
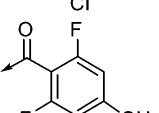
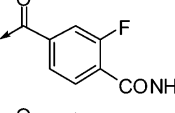
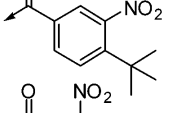
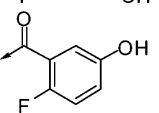
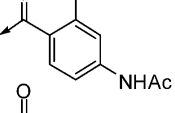
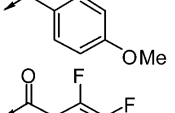
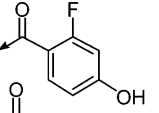
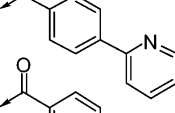
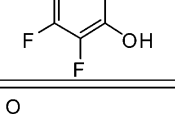
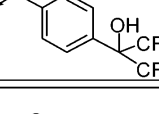
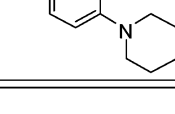
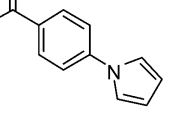
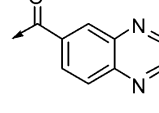
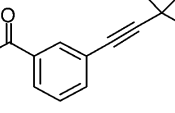
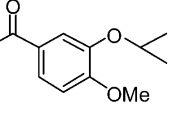
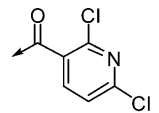
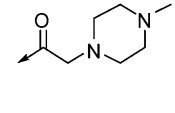
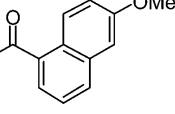
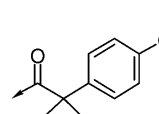
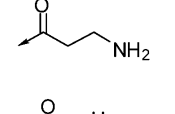
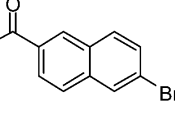
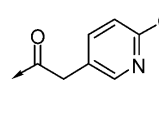
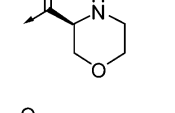
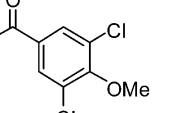
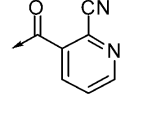
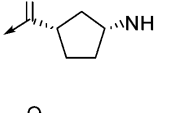
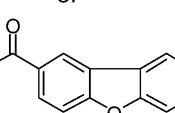
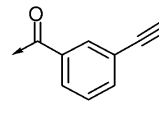
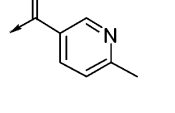
10

20

30

40

【表 1 1 2】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co145		co151		co157	
co146		co152		co158	
co147		co153		co159	
co148		co154		co160	
co149		co155		co161	
co150		co156		co162	
co163		co169		co175	
co164		co170		co176	
co165		co171		co177	
co166		co172		co178	
co167		co173		co179	
co168		co174		co180	

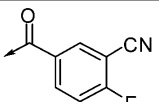
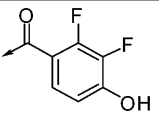
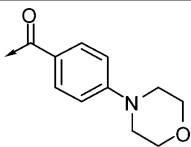
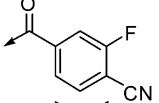
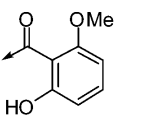
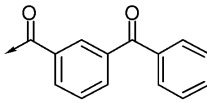
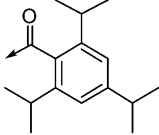
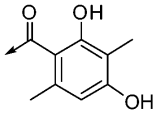
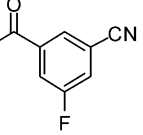
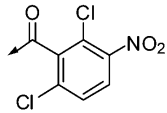
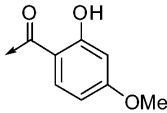
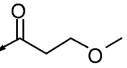
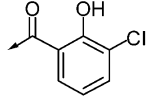
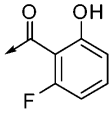
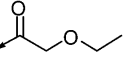
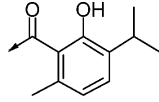
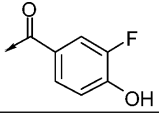
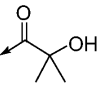
10

20

30

40

【表 1 1 3】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co181		co187		co193	
co182		co188		co194	
co183		co189		co195	
co184		co190		co196	
co185		co191		co197	
co186		co192		co198	
co199					

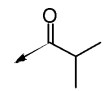
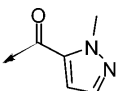
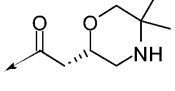
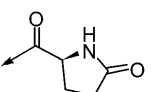
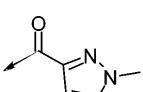
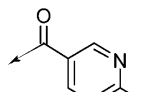
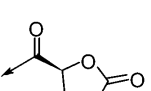
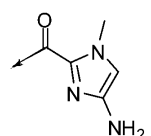
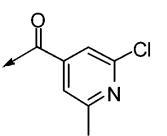
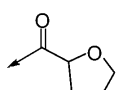
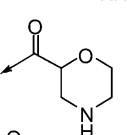
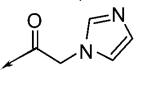
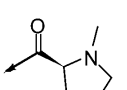
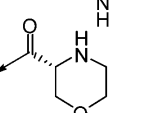
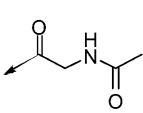
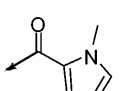
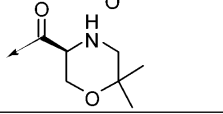
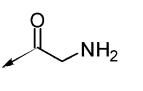
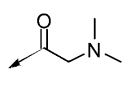
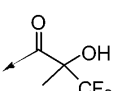
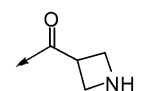
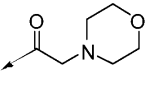
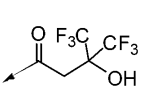
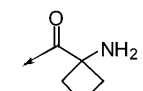
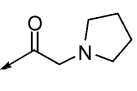
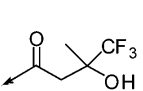
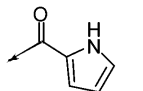
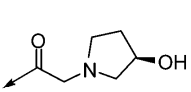
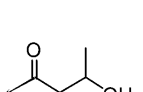
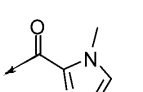
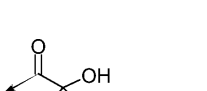
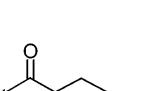
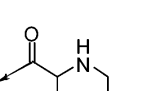
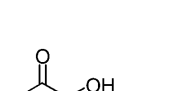
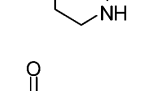
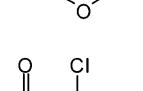
10

20

30

40

【表 1 1 4】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co201		co207		co213	
co202		co208		co214	
co203		co209		co215	
co204		co210		co216	
co205		co211		co217	
co206		co212		co218	
co219		co225		co231	
co220		co226		co232	
co221		co227		co233	
co222		co228		co234	
co223		co229		co235	
co224		co230		co236	

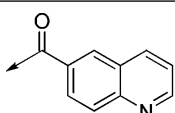
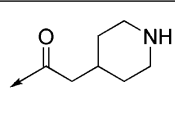
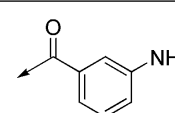
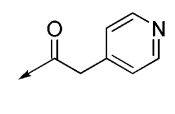
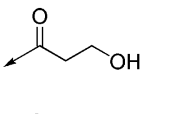
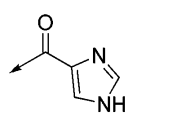
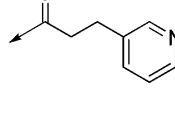
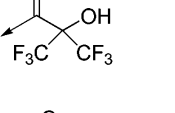
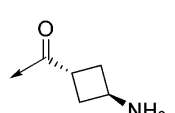
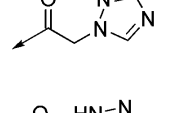
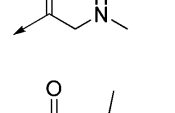
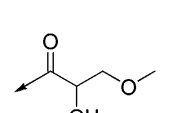
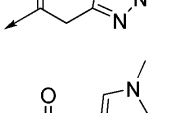
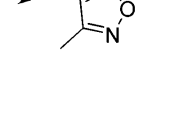
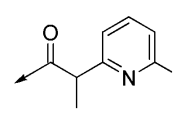
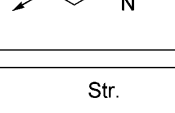
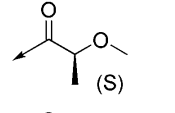
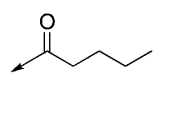
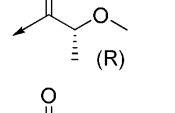
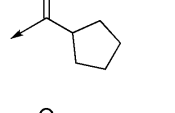
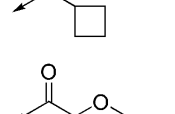
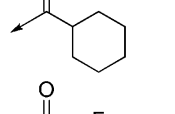
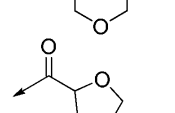
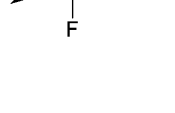
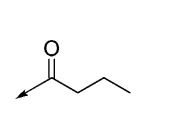
10

20

30

40

【表 1 1 5】

co	Str.	co	Str.	co	Str.
co237		co243		co249	
co238		co244		co250	
co239		co245		co252	
co240		co246		co253	
co241		co247		co254	
co242					
co	Str.	co	Str.	co	Str.
co255		co261			
co256		co262			
co257		co263			
co258		co264			
co259					
co260					

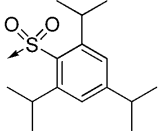
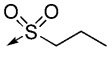
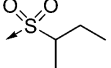
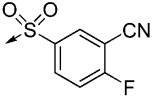
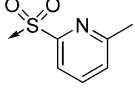
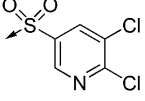
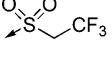
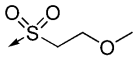
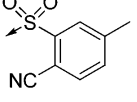
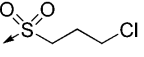
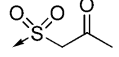
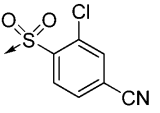
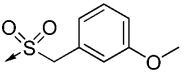
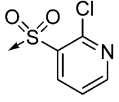
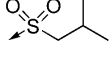
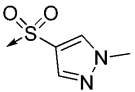
【 0 3 8 7 】

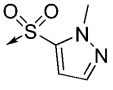
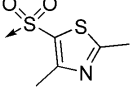
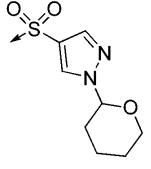
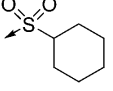
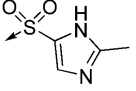
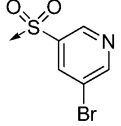
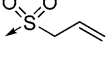
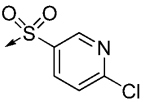
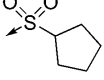
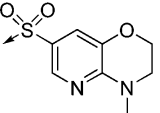
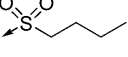
【表 1 1 6】

[表 s o]

so	Str.	so	Str.	so	Str.	
so1		so7		so13		
so2		so8		so14		
so3		so9		so15		
so4		so10		so16		
so5		so11		so17		
so6		so12		so18		
so19		so25		so32		
so20		so26				
so21		so27				
so22		so28				
so23		so29				
so24		so30				
10						
20						
30						
40						

【表 1 1 7】

so	Str.	so	Str.	so	Str.
so37		so42		so48	
so38		so43		so49	
so39		so44		so50	
so40		so45		so51	
so41		so46		so52	
		so47		so53	

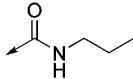
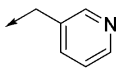
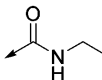
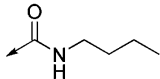
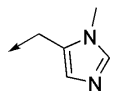
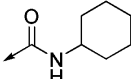
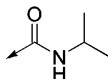
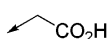
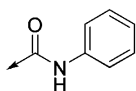
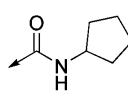
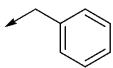
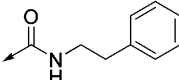
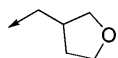
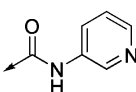
so	Str.	so	Str.	so	Str.
so54		so59		so65	
so55		so60		so66	
so56		so61			
so57		so62			
so58		so63			
		so64			

【 0 3 8 8 】

【表 1 1 8】

[表 c h]

[表 o n]

ch	Str.	on	Str.	on	Str.
ch201		on1		on7	
ch202		on2		on8	
ch203		on3		on9	
ch204		on4		on10	
ch205		on5			
ch206		on6			

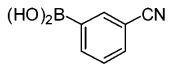
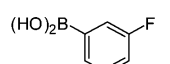
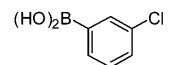
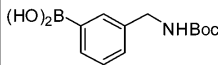
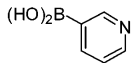
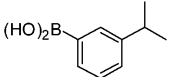
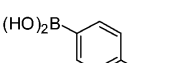
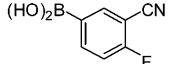
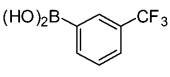
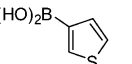
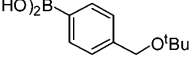
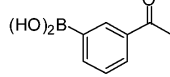
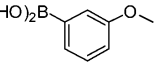
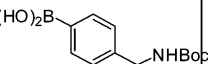
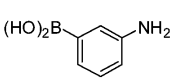
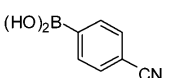
【 0 3 8 9】

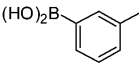
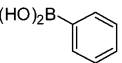
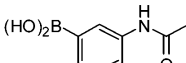
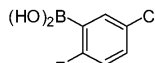
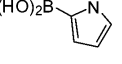
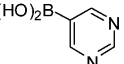
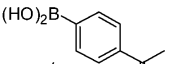
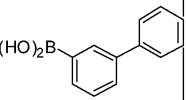
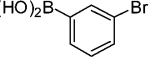
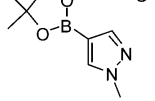
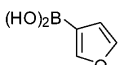
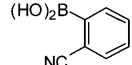
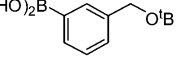
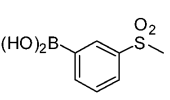
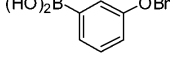
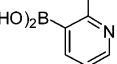
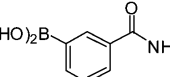
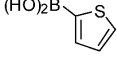
10

20

【表 1 1 9】

[表 s b o]

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo1		WAKO				sbo13		Ald
sbo2		Ald				sbo14		Combi
sbo3		WAKO	sbo9		WAKO	sbo15		TCI
sbo4		WAKO	sbo10		WAKO	sbo16		Ald
sbo5		FRON	sbo11		WAKO	sbo17		TCI
sbo6		Combi	sbo12		Acros	sbo18		FRON

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo19		Ald	sbo25		TCI	sbo31		LANC
sbo20		Combi	sbo26		FRON	sbo32		FRON
sbo21		Ald	sbo27		Ald	sbo33		Ald
sbo22		WAKO	sbo28		FRON	sbo34		Ald
sbo23		Matrix	sbo29		FRON	sbo35		Ald
sbo24		AAesar	sbo30		FRON	sbo36		Ald

10

20

30

【表 1 2 0】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo37		LANC	sbo43		Apollo	sbo49		Ald
sbo38		Ald	sbo44			sbo50		Ald
sbo39		FRON	sbo45			sbo52		
sbo40		Ald	sbo46			sbo53		
sbo41			sbo47			sbo54		
sbo42			sbo48		Ald			

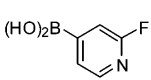
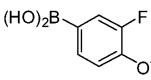
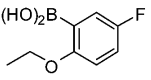
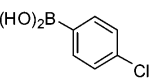
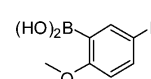
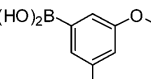
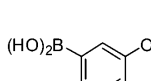
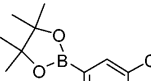
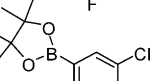
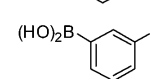
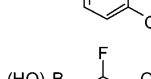
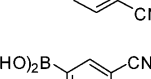
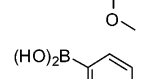
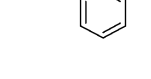
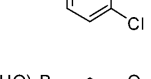
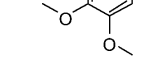
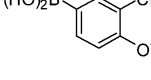
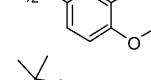
10

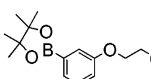
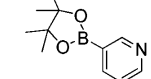
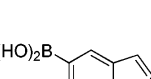
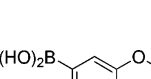
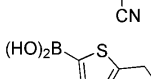
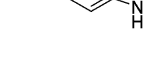
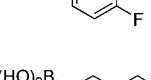
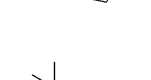
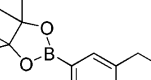
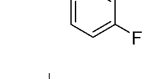
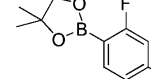
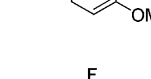
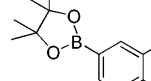
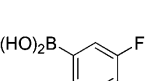
20

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo55		WAKO	sbo61		Ald	sbo67		WAKO
sbo56			sbo62		Ald	sbo68		Combi
sbo57			sbo63		Ald	sbo69		Combi
sbo58		LANC	sbo64			sbo70		Ald
sbo59		Acros	sbo65		AAesar	sbo71		Ald
sbo60		Ald	sbo66		WAKO	sbo72		Ald

30

【表 1 2 1】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo73		FRON	sbo79		Kanto	sbo85		Kanto
sbo74		Ald	sbo80		Kanto	sbo86		Kanto
sbo75		Kanto	sbo81			sbo87		
sbo76		Kanto	sbo82		Kanto	sbo88		Combi
sbo77		Kanto	sbo83		Kanto	sbo89		WAKO
sbo78		Acros	sbo84		Kanto	sbo90		FRON

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo91			sbo96			sbo105		FRON
sbo92		Combi	sbo97		Asymchem	sbo106		
sbo93		FRON	sbo98			sbo107		
sbo94		Combi	sbo103		Combi	sbo108		LANC
sbo95			sbo104		FRON			Ald

10

20

30

【表 1 2 2】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo109		Ald	sbo115			sbo121		LANC
sbo110		WAKO	sbo116		FRON	sbo122		WAKO
sbo111			sbo117		FRON	sbo123		Ald
sbo112			sbo118		Syn	sbo124		Combi
sbo113		WAKO	sbo119		FRON	sbo125		Combi
sbo114			sbo120		FRON	sbo126		FRON

10

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo127		WAKO	sbo134			sbo139		Combi
sbo128		WAKO	sbo135			sbo140		FRON
sbo129			sbo136			sbo141		
sbo130		Combi	sbo137		May	sbo142		FRON
sbo131			sbo138		TCI	sbo143		
sbo132						sbo144		Combi

20

30

【表 1 2 3】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo145		FRON	sbo153		Combi	sbo158		FRON
sbo146		Apollo	sbo154		Combi	sbo159		
sbo147		Ald	sbo155		FRON	sbo160		
sbo148		WAKO	sbo156		Combi	sbo161		
sbo150			sbo157			sbo162		

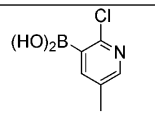
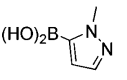
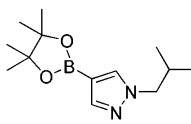
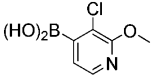
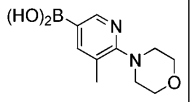
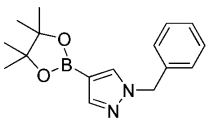
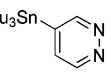
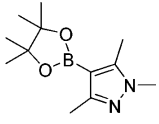
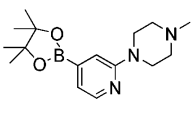
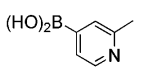
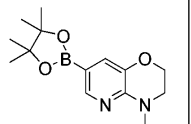
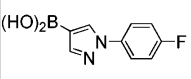
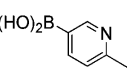
10

20

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo163		MAYB	sbo169		Combi	sbo175		LANC
sbo164			sbo170		FRON	sbo176		
sbo165		Combi	sbo171		Combi	sbo177		FRON
sbo166		Asym	sbo172		Combi	sbo178		Combi
sbo167		Oak	sbo173			sbo179		Combi
sbo168		Apollo	sbo174			sbo180		Combi

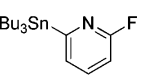
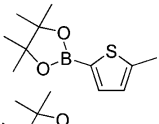
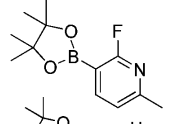
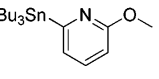
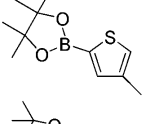
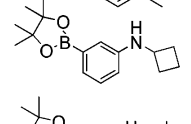
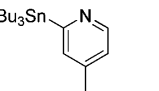
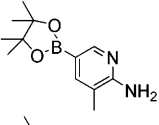
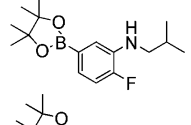
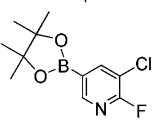
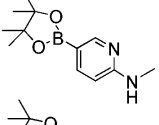
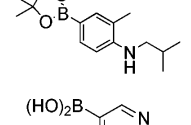
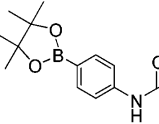
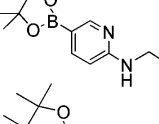
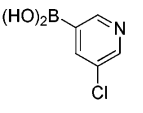
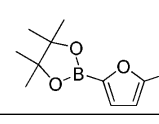
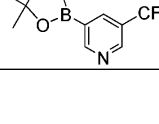
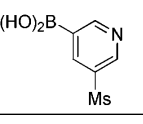
30

【表 1 2 4】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo181		Combi	sbo188		Combi	sbo194		Ald
sbo182		Combi	sbo189		ASDI	sbo195		Boron
sbo185			sbo190		MAY	sbo196		WAKO
sbo186		Syn	sbo191		MAY			
sbo187		Combi	sbo192		FRON			

10

20

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo199		Apollo	sbo205		Ald	sbo211		
sbo200		Apollo	sbo206		Ald	sbo212		
sbo201		Apollo	sbo207			sbo213		
sbo202			sbo208			sbo214		
sbo203		Ald	sbo209			sbo215		Apollo
sbo204		Ald	sbo210		Focus	sbo216		Combi

30

【表 1 2 5】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo217		Combi	sbo223		MAY	sbo229		
sbo218		Combi	sbo224		Combi	sbo230		
sbo219		Oak	sbo225		Combi	sbo231		
sbo220		Combi	sbo226			sbo232		
sbo221		Combi	sbo227			sbo233		Syn
sbo222		Combi	sbo228			sbo234		

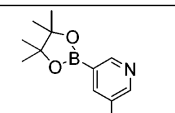
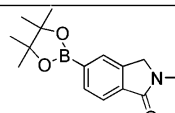
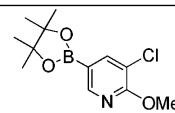
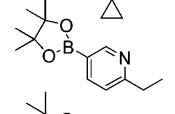
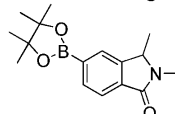
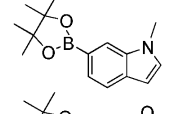
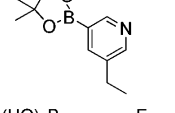
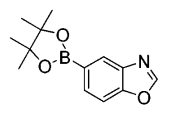
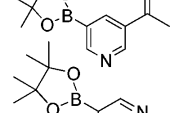
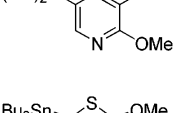
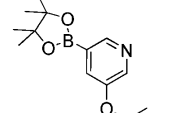
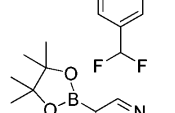
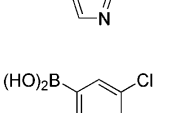
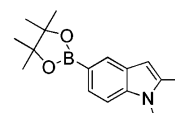
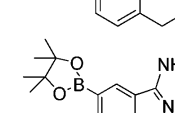
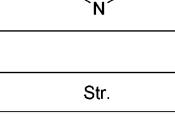
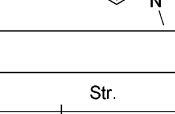
10

20

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo235			sbo241			sbo247		Apollo
sbo236		Combi	sbo242			sbo248		FRON
sbo237		Syn	sbo243			sbo249		Apollo
sbo238		Apollo	sbo244			sbo250		MAYB
sbo239		Apollo	sbo245			sbo251		Syn
sbo240			sbo246			sbo252		Syn

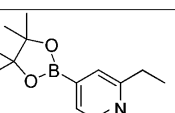
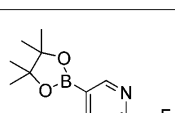
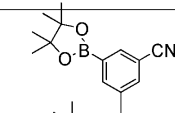
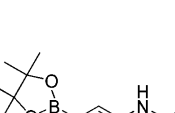
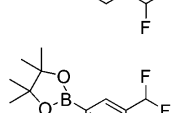
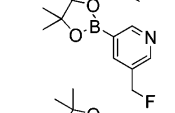
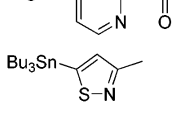
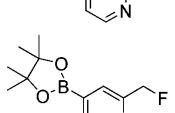
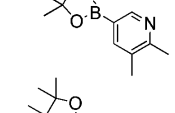
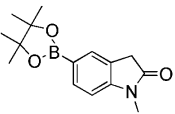
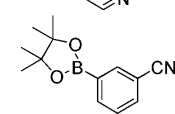
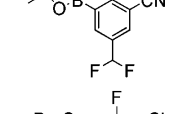
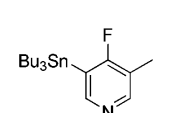
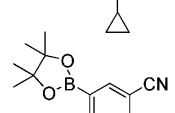
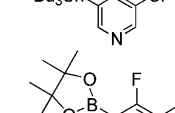
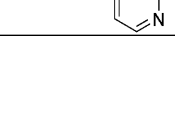
30

【表 1 2 6】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo253		Combi	sbo259			sbo265		
sbo254			sbo260			sbo266		
sbo255			sbo261			sbo267		
sbo256			sbo262			sbo268		
sbo257			sbo263			sbo269		
sbo258		Apollo				sbo270		

10

20

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo271			sbo278			sbo283		
sbo274			sbo279			sbo284		
sbo275			sbo280			sbo285		
sbo276			sbo281			sbo286		
sbo277			sbo282			sbo287		
						sbo288		

30

【表 1 2 7】

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo289			sbo294		WAKO	sbo300		WAKO
sbo290			sbo295		Combi	sbo304		WAKO
sbo291		WAKO	sbo296		Combi	sbo305		WAKO
sbo292		Ald	sbo297		FRON	sbo306		Combi
sbo293		FRON	sbo298		Ald	sbo307		FRON

sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.	sbo	Str.	Spl.
sbo308		FRON						
sbo309		Apollo						
sbo310		WAKO						
sbo312								

【0 3 9 0】

表 s b o 中、S p l . 欄に記入のない化合物は、市販のアリールハライドを原料とし、
下記文献記載の方法に準じて合成を行った。

(文献：T e t r a h e d r o n 5 7 (2 0 0 1) 9 8 1 3 - 9 8 1 6 .)

または、以下に示す参考例に記載の方法にて合成を行った。

【0 3 9 1】

参考例 s b o 9 1

2-(3-(2-methoxyethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (s b o 9 1)

3-ブロモフェノール (1 g ; T C I) の D M F 溶液 (5 m l) 氷冷化、水素化ナトリウム (4 6 2 m g ; W A K O) を加えしばらく攪拌後、2-ブロモメチルエチルエーテル (1 . 0 m l ; T C I) を加え室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合溶液に水を加え、酢酸

10

20

30

40

50

エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣を、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法に準じて表記化合物 (1.5 g) の合成を行った。

【0392】

参考例 s b o 1 1 4

2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)acetonitrile (s b o 1 1 4)

3-ブロモフェノール (3 g ; T C I) のアセトン溶液 (40 ml) に、室温化、炭酸カリウム (7 g)、ブロモアセトニトリル (2.3 ml ; T C I) を加え、50度で12時間攪拌した。反応混合溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧下留去した。残渣を、カラムクロマトウラフィー (山善 ; ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した後、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

10

【0393】

参考例 s b o 1 6 4

6-(tributylstannyl)nicotinonitrile (s b o 1 6 4)

文献 : 国際公開第 2006 / 097691 号パンフレットに記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

【0394】

参考例 s b o 2 0 8

20

N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (s b o 2 0 8)

2-アミノ-5-ブロモピリジン (500 mg ; T C I)、水素化ナトリウム (123 mg) の DMF 溶液にヨウ化メチル (170 ul) を加え室温下、13時間攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチル、飽和食塩水を加え抽出し、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣を、カラムクロマトウラフィー (山善 ; ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した後、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 文献 : Tetrahedron 57 (2001) 9813-9816 に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

【0395】

30

参考例 s b o 2 0 9

N-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (s b o 2 0 9)

参考例 s b o 2 0 8 におけるヨウ化メチルをヨウ化エチルに代え、同様の方法を用いることにより表記化合物の合成を行った。

【0396】

参考例 s b o 2 6 2

3-ethoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 6 2)

参考例 s b o 2 0 8 における 2-アミノ-5-ブロモピリジンを 3-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (F R O N) に、ヨウ化メチルをヨウ化エチルに代え、同様の方法を用いることにより表記化合物の合成を行った。

40

【0397】

参考例 s b o 2 1 2

N-cyclobutyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzenamine (s b o 2 1 2)

1-bromo-3-chlorobenzene (T C I) と cyclobutanamine (T C I) より文献 ; WO 2008 / 156831 A 2 に記載の方法に準じて、芳香環へアミノ基を導入し、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法と同様の方法を用いて表記化合物を得た。

【0398】

50

参考例 s b o 2 1 3

2-fluoro-N-isobutyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 1)

参考例 s b o 2 1 4

N-isobutyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 1 4)

参考例 s b o 2 2 7

N-ethyl-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 2 7)

参考例 s b o 2 2 8

N-cyclopropyl-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 2 8)

参考例 s b o 2 4 3

N-ethyl-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 4 3)

参考例 s b o 2 4 4

N-ethyl-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 4 4)

参考例 s b o 2 4 5

N-ethyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (s b o 2 4 5)

参考例 s b o 2 1 3, 2 1 4, 2 2 7, 2 2 8, 2 4 3, 2 4 4, 2 4 5 は参考例 s b o 2 1 2 記載の1-bromo-3-chlorobenzene (T C I) の代わりに、それぞれ市販品である2-bromo-4-chloro-1-fluorobenzene (A l d)、1-bromo-4-chloro-2-methylbenzene (T C I)、2-bromo-4-chloro-1-fluorobenzene (A l d)、2-bromo-4-chloro-1-fluorobenzene (A l d)、2-bromo-4-chloro-1-methylbenzene (W A K O)、1-bromo-4-chloro-2-fluorobenzene (W A K O)、1-bromo-4-chloro-2-methylbenzene (T C I) と、市販品である対応したアミン化合物を用いて参考例 s b o 2 1 2 記載の方法に準じて合成を行った。

【 0 3 9 9 】

参考例 s b o 2 3 1

N-isobutyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (s b o 2 3 1)

2-アミノ-5-ブロモピリジン (3 0 0 m g ; T C I)、イソブチルアルデヒド (2 3 2 u l ; T C I)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 0 4 m g) の 1, 2-ジクロロエタン溶液に室温下、酢酸 (9 7 u l) を加え、14時間攪拌した。反応混合溶液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣を、カラムクロマトウラフィー (山善 ; ヘキサノール/酢酸エチル) で精製した後、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

参考例 s b o 2 3 2

N-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

参考例 s b o 2 3 1 におけるイソブチルアルデヒドをアセトンに代え、同様の方法を用いることにより表記化合物の合成を行った。

【 0 4 0 0 】

参考例 s b o 2 4 0

3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (s b o 2 4 0)

5-ブロモ-2-ベンズオキサゾリノン (2 2 2 m g ; A l d) の T H F 溶液 (3 m L) 氷冷化、水素化ナトリウム (6 7 m g ; W A K O) を加えしばらく攪拌後、ヨウ化メチル (8 3 μ L ; T C I) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合溶液に飽和塩化アンモニ

10

20

30

40

50

ウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣を、Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

【0401】

参考例 s b o 2 4 1

4-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (s b o 2 4 1)

参考例 s b o 2 4 2

3-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (s b o 2 4 3)

10

参考例 s b o 2 4 6

methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (s b o 2 4 6)

参考例 s b o 2 6 3

1,2-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (s b o 2 6 3)

参考例 s b o 2 6 6

methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (s b o 2 6 6)

参考例 s b o 2 7 6

1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-one (s b o 2 7 6)

20

参考例 s b o 2 4 1、2 4 2、2 4 6、2 6 3、2 6 6 及び 2 7 6 は、参考例 s b o 2 4 0 の工程に記載の 5-ブロモ-2-ベンズオキサゾリノンの代わりに、それぞれ 6-ブロモ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン、6-ブロモ-2-ベンゾチアゾリノン、5-ブロモ-7-アザインドール、5-ブロモ-2-メチルインドール、6-ブロモインドール、5-ブロモオキシインドールを用いて参考例 2 4 0 に記載の方法に準じて合成を行った。

【0402】

参考例 s b o 2 5 9

2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-one (s b o 2 5 9)

30

参考例 s b o 2 6 0

2,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-one (s b o 2 6 0)

参考例 s b o 2 5 9 及び s b o 2 6 0 は、参考例 s b o 2 4 0 の工程に記載の 5-ブロモ-2-ベンズオキサゾリノンの代わりに、5-ブロモイソインドリン-1-オンを用いることにより合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；ヘキサン／酢酸エチル）でそれぞれを分取した。

【0403】

参考例 s b o 2 5 3

3-cyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 5 3)

40

3,5-dibromopyridine (T C I) と cyclopropylboronic acid (A l d) を用いて、国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 1 6 8 1 号パンフレットに記載の方法と同様の方法を用いて、既知化合物 3-bromo-5-cyclopropylpyridine を得た。その生成物を Tetrahedron, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法と同様の方法を用いて表記化合物を得た。

【0404】

参考例 s b o 2 8 1

3-cyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile (s b

50

o 2 8 1)

参考例 s b o 2 8 2

2-cyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile (s b o 2 8 2)

参考例 s b o 2 8 1、2 8 2 は参考例 s b o 2 5 3 に記載の3,5-dibromopyridine (T C I) の代わりにそれぞれ3-bromo-5-chlorobenzonitrile (W A K O)、2-bromo-5-chlorobenzonitrile (A p o l l o) を用いて、O r g a n i c L e t t e r, 2 0 0 4, 6, p. 3 5 7 - 3 6 0. 記載の方法と同様の方法を用いてcyclopropylboronic acid (A l d) の代用としてPottasium cyclopropyltrifluoroborate (A l d) を使用し、参考例 s b o 2 5 3 記載の方法に準じて合成を行った。

10

【0 4 0 5】

参考例 s b o 2 5 4

2-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 5 4)
2-bromo-5-chloropyridine (T C I) と市販の G r i g n a r d 試薬ethylmagnesium bromide (K A N T O) を用いて、ニッケル触媒存在下、文献：U S 5 4 3 6 3 4 4 A 1 記載の方法と同様の方法を用いて、ピリジン誘導体にアルキル基を導入し、その生成物を T e t r a h e d r o n, 2 0 0 1, 5 7, p. 9 8 1 3 - 9 8 1 6 に記載の方法と同様の方法を用いて表記化合物を得た。

【0 4 0 6】

参考例 s b o 2 5 5

3-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 5 5)

参考例 s b o 2 7 1

2-ethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 7 1)

参考例 s b o 2 5 5、2 7 1 は参考例 s b o 2 5 4 に記載の2-bromo-5-chloropyridine (T C I) の代わりにそれぞれ3,5-dibromopyridine (T C I)、2-bromo-4-chloropyridine (O a k) を用いて、参考例 s b o 2 5 4 記載の方法に準じて合成を行った。

【0 4 0 7】

参考例 s b o 2 8 5

2,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 8 5)

参考例 s b o 2 8 5 は参考例 s b o 2 5 4 に記載の2-bromo-5-chloropyridine (T C I) の代わりに2-bromo-5-chloro-3-methylpyridine (A s y m)、ethylmagnesium bromide (K A N T O) の代わりにmethylmagnesium bromide (K A N T O) をそれぞれ用いて、参考例 s b o 2 5 4 記載の方法に準じて合成を行った。

【0 4 0 8】

参考例 s b o 2 5 7

2-methoxy-5-(tributylstannyl)thiazole (s b o 2 5 7)

5-ブロモ-2-メトキシチアゾール (2 0 0 m g) のジエチルエーテル (1. 8 m L) 溶液を-7 8 °C に冷却し、ノルマルブチルリチウム (1. 6 M, 0. 7 m L; K A N T O) を滴下した。そのまま1時間攪拌したのち、塩化トリ-n-ブチルスズ (0. 3 5 m L; T C I) を加え、ゆっくりと室温まで昇温させ、次いで2時間攪拌した。反応混合溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た。

40

【0 4 0 9】

参考例 s b o 2 7 5

3-methyl-5-(tributylstannyl)isothiazole (s b o 2 7 5)

5-アミノ-3-メチルイソチアゾール (A l d) からU S 2 0 0 4 / 2 5 4 5 に記載の方法によって5-ブロモ-3-メチルイソチアゾールを合成した。これを参考例 s b o 2 5 7 に記載の方法に付すことで、標記化合物を得た。

【0 4 1 0】

50

参考例 s b o 2 7 2

1-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazole (s b o 2 7 2)

5-ブロモインダゾール (200 mg; A s t) の THF 溶液に 0 度で、水素化ナトリウム (44 mg) を加えしばらく攪拌後、ヨウ化エチル (156 μ l) を加え室温下で 11 時間攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣を、カラムクロマトウラフィー (山善; ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、T e t r a h e d r o n, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。

【0411】

10

参考例 s b o 2 7 3

1,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazole (s b o 2 7 3)

参考例 s b o 2 7 2 における 5-ブロモインダゾールを 5-ブromo-3-メチルインダゾール (J & W) に、ヨウ化エチルをヨウ化メチルに代え、同様の方法を用いることにより表記化合物の合成を行った。

【0412】

参考例 s b o 2 7 7

4-fluoro-3-methyl-5-(tributylstannyl)pyridine (s b o 2 7 7)

ジイソプロピルアミン (160 μ l; W A K O) の THF (1 mL) 溶液を、窒素雰囲気下 -78 °C まで冷却し、ノルマルブチルリチウム (2.6 M, 430 μ l; K A N T O) を滴下した。そのまま 30 分攪拌した後、4-フルオロ-3-メチルピリジン (111 mg) の THF (1 mL) 溶液を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。のちに、塩化トリ-n-ブチルスズ (330 μ l; T C I) を加え、ゆっくりと室温まで昇温させ、次いで 2 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た。

20

【0413】

参考例 s b o 2 8 7

3-chloro-4-fluoro-5-(tributylstannyl)pyridine (s b o 2 8 7)

参考例 s b o 2 7 7 の工程に記載の 4-フルオロ-3-メチルピリジンの代わりに、3-クロロ-4-フルオロピリジンを用いて参考例 s b o 2 7 7 に記載の方法に準じて合成した。

30

【0414】

参考例 s b o 2 7 8

2-(difluoromethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 7 8)

5-bromopicolinaldehyde (M a y) と D E O X O - F L U O R (A l d) を用いて、文献: W O 2006/109729 記載の方法と同様の方法を用いて、既知化合物 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine を得た。その生成物を T e t r a h e d r o n, 2001, 57, p. 9813-9816 に記載の方法と同様の方法を用いて表記化合物を得た。

40

【0415】

参考例 s b o 2 6 8

3-(difluoromethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 6 8)

参考例 s b o 2 7 9

2-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 7 9)

参考例 s b o 2 6 8、279 は参考例 s b o 2 7 8 に記載の 5-bromopicolinaldehyde (M a y) の代わりに、それぞれ 5-bromonicotinaldehyde (A l d)、4-chloropicolinaldehyde (B i o n e t) を用いて、参考例 s b o 2 7 8 に記載の方法に準じて合成した。

50

【0416】

参考例 s b o 2 8 6

3-(difluoromethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile (s b o 2 2 8 6)

3-bromo-5-chlorobenzonitrile (W A K O) を用いて、文献：W O 2 0 0 4 / 2 0 4 1 4 A 1 記載の方法と同様の方法を用いて、芳香環にホルミル基を導入し、その生成物を参考例 s b o 2 7 8 と同様に付すことにより表記化合物を得た。

【0417】

参考例 s b o 2 6 9

2-(fluoromethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 6 9) 10

(5-bromopyridin-2-yl)methanol (M a y) と D E O X O - F L U O R (A l d) を用いて、米国特許第 2 0 0 7 / 2 5 4 8 9 2 号明細書、国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 3 7 0 3 号パンフレット、参考例 s b o 2 7 8 などに記載の方法に準じて表記化合物を得た。

【0418】

参考例 s b o 2 8 0

2-(fluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 8 0)

参考例 s b o 2 8 4

3-(fluoromethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 8 4) 20

参考例 s b o 2 8 0、2 8 4 は参考例 s b o 2 6 9 に記載の(5-bromopyridin-2-yl)methanol (M a y) の代わりに、それぞれ(4-chloropyridin-2-yl)methanol (C o m b i)、(5-bromopyridin-3-yl)methanol (A p o l l o) を用いて、参考例 s b o 2 6 9 に記載の方法に準じて合成を行った。

【0419】

参考例 s b o 2 8 3

3-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile

3-bromo-5-chlorobenzonitrile (W A K O) と P o t t a s i u m v i n y l t r i f l u o r o b o r a t e (A l d) を用いて、J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y, 2 0 0 6, 7 1, p. 9 6 8 1 - 9 6 8 6. に記載の方法と同様の方法を用いて、ビニルベンゼン誘導体を得た。さらに米国特許第 5 8 6 3 9 4 7 号明細書に記載の方法と同様の方法を用いて、ビニル基の還元を行い、得られた生成物を T e t r a h e d r o n, 2 0 0 1, 5 7, p. 9 8 1 3 - 9 8 1 6 に記載の方法と同様の方法を用いて表記化合物を得た。 30

【0420】

参考例 s b o 2 8 8

3-fluoro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 8 8)

2, 5-ジクロロ-3-フルオロピリジン (0. 2 g ; C o m b i) の D M F (3. 6 m L) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0. 1 5 g ; A l d) を加え、次いでトリメチルアルミニウム (2 M, 6 6 0 μ L ; A l d) をゆっくりと滴下した。後に 7 0 °C まで昇温し、3 時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却した後、水 (3 m L) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善 ; ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した。この精製物を、T e t r a h e d r o n, 2 0 0 1, 5 7, p. 9 8 1 3 - 9 8 1 6 に記載の方法に準じて表記化合物の合成を行った。 40

【0421】

参考例 s b o 2 8 9

2-ethyl-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (s b o 2 8 9) 50

参考例 s b o 2 8 9 は、参考例 s b o 2 8 8 に記載のトリメチルアルミニウムの代わりに、トリエチルアルミニウムを用いて参考例 s b o 2 8 8 に記載の方法に準じて合成を行った。

【 0 4 2 2 】

参考例 s b o 4 0 0

tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethylcarbamate 2-(4-chlorophenyl)ethanamine (A l d) のアミノ基に定法により B o c 保護基をかけ、T e t r a h e d r o n, 2 0 0 1, 5 7, p. 9 8 1 3 - 9 8 1 6 に記載の方法と同様に合成を行った。

【 0 4 2 3 】

【表 1 2 8】

[表 s a]

sa	Str.	Spl.	sa	Str.	Spl.	sa	Str.	Spl.
sa1		WAKO	sa7		WAKO	sa13		Ast
sa2		Ast	sa8		ALD	sa14		Ast
sa3		Ast	sa9		TCI	sa15		Ast
sa4		Ast	sa10		TCI	sa16		Ast
sa5		TCI	sa11			sa17		Ast
sa6		TCI	sa12		Ast	sa18		TCI

sa	Str.	Spl.	sa	Str.	Spl.	sa	Str.	Spl.
sa19		TCI	sa25			sa31		Matrix
sa20		AAesar	sa26		TCI	sa32		TCI
sa21		TCI	sa27		Ald	sa33		Ast
sa22		TCI	sa28		Ald	sa34		AMRI
sa23			sa29		TCI	sa35		Ast
sa24			sa30			sa36		TCI

【 0 4 2 4 】

表 s a 中、s a 2 3 ~ 2 5 で示される化合物は、市販のアミノアルコールを原料とし、定法に従いアルコール保護を行った。また、s a 1 1 で示される化合物は、キラル体である s a 3 3 及び s a 3 4 で示される化合物を等量ずつ混合し、ラセミ体として調製した。

【0425】

参考例 s a 3 0 tert-butyl 4-(methylamino)piperidine-1-carboxylate (s a 3 0)

[工程 a] tert-butyl 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)piperidine-1-carboxylate
(中間体 s a 3 0 - 1)

tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (1 g) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に無水トリフルオロ酢酸 (1.4 mL)、トリエチルアミン (1.4 mL) を加え、室温下 13 時間半攪拌した。反応混合溶液にジクロロメタンと水を加え抽出後、有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し標記化合物 (1.7 g) を得た。

(中間体 s a 3 0 - 1 R_f (TLC) = 0.4 (Hex : EtOAc = 3 : 1))

【0426】

[工程 b] tert-butyl 4-(2,2,2-trifluoro-N-methylacetamido)piperidine-1-carboxylate (中間体 s a 3 0 - 2)

中間体 s a 3 0 - 1 (1.5 g) の DMF 溶液 (10 mL) に室温下でヨウ化メチル (1.25 mL; Ald)、炭酸カリウム (3.5 g) を加え、13 時間攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチルと、水を加え抽出後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (1.14 g) を得た。

(中間体 s a 3 0 - 2 R_f (TLC) = 0.5 (Hex : EtOAc = 3 : 1))

【0427】

[工程 c] tert-butyl 4-(methylamino)piperidine-1-carboxylate

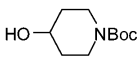
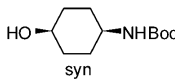
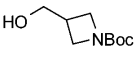
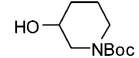
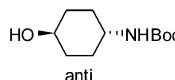
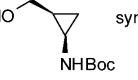
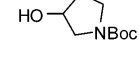
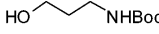
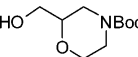
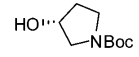
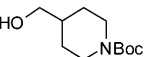
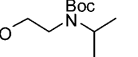
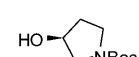
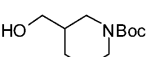
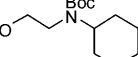
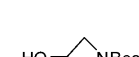
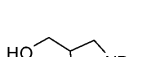
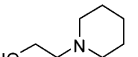
中間体 s a 3 0 - 2 (370 mg) のメタノール溶液 (4 mL) に室温下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え 4 時間攪拌後、さらに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム、水を加え抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (249 mg) を得た。

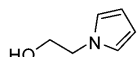
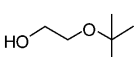
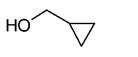
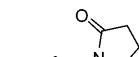
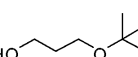
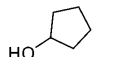
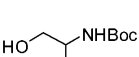
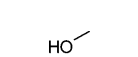
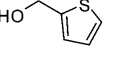
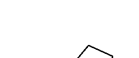
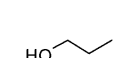
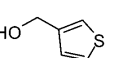
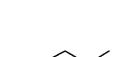
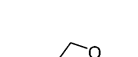
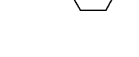
(LCMS : 215.2 (MH⁺) ; 保持時間 : 1.37 分 ; LCMS 条件 : A)

【0428】

【表 1 2 9】

[表 s o h]

soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.
soh1		Ald	soh7	 syn	AMRI	soh15		
soh2		MAYB	soh8	 anti	Oak	soh16	 syn	AMRI
soh3			soh10		TCI	soh18		Tyger
soh4		WAKO	soh11		Ald	soh19		
soh5		WAKO	soh12		Apollo	soh20		
soh6		CNH	soh13		Matrix	soh21		TCI

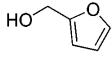
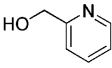
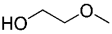
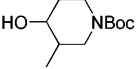
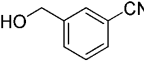
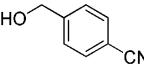
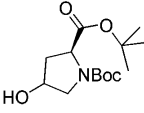
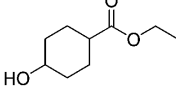
soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.
soh23		TCI	soh33		TCI	soh39		Ald
soh24		TCI	soh34		nacalai	soh40		Ald
soh25			soh35		WAKO	soh41		TCI
soh26		Ald	soh36		TCI	soh42		Ald
soh27		TCI	soh37		TCI	soh43		
soh28		TCI	soh38		TCI	soh44		Ald

10

20

30

【表 1 3 0】

soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.	soh	Str.	Spl.
soh45		TCI	soh54		TCI			
soh47		TCI	soh55					
soh49		TCI						
soh50		Fluka						
soh51		Wata						
soh52		Ald						

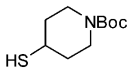
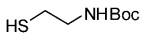
【 0 4 2 9】

表soh中、soh3、25及び43で示される化合物は、市販のキラル体をR体、S体それぞれ等量混ぜることによりラセミ体として調製した。son19及び20で示される化合物は、市販のアミノアルコールを原料として、定法に従いアミンの保護を行った。soh15で示される化合物は、実施例4-N-4の工程aに準じて合成を行った。

【 0 4 3 0】

【表 1 3 1】

[表 s s h]

ssh	Str.	Spl.	ssh	Str.	Spl.	ssh	Str.	Spl.
ssh1								
ssh2		Ald						

【 0 4 3 1】

表ssh中、ssh1で示される化合物は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, p. 805-809.、米国特許第5317025号明細書を参考に調製した。

【 0 4 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

[表 s c o]

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco1		WAKO	sco7		TCI	sco13		TCI
sco2		TCI	sco8		TCI	sco14		TCI
sco3		TCI	sco9		Ald	sco15		TCI
sco4		Matrix	sco10		TCI	sco16		Ald
sco5		TCI	sco11		TCI	sco17		TCI
sco6		Ald	sco12		TCI	sco18		Ald

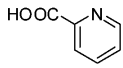
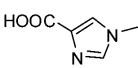
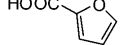
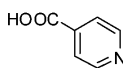
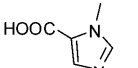
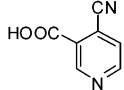
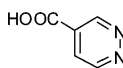
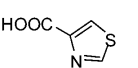
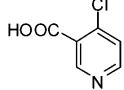
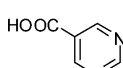
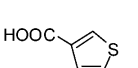
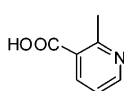
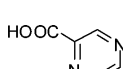
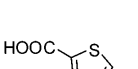
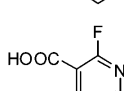
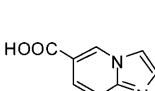
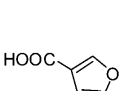
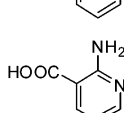
sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco19		WAKO	sco25		AAesar	sco31		WAKO
sco20		WAKO	sco26		TCI	sco32		TCI
sco21		TCI	sco27		TCI	sco33		AAesar
sco22		TCI	sco28		TCI	sco34		TCI
sco23		TCI	sco29		WAKO	sco35		Ald
sco24		WAKO	sco30		WAKO	sco36		TCI

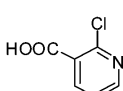
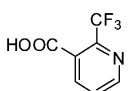
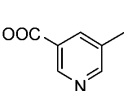
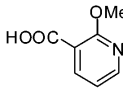
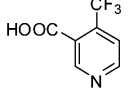
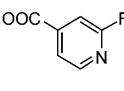
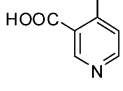
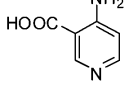
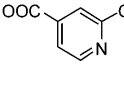
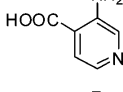
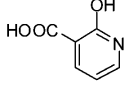
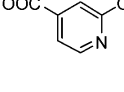
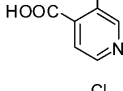
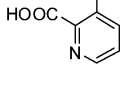
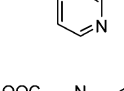
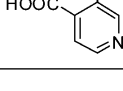
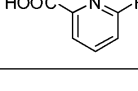
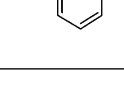
10

20

30

【表 1 3 3】

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco37		TCI	sco43		MAYB	sco49		TCI
sco38		TCI	sco44		MAYB	sco50		
sco39		Ald	sco45		Matrix	sco51		Ald
sco40		MAYB	sco46		Acros	sco52		Ald
sco41		TCI	sco47		TCI	sco53		Ald
sco42		MAYB	sco48		TCI	sco54		TCI

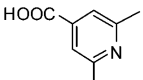
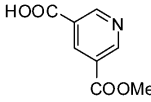
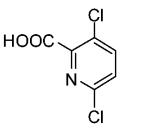
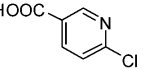
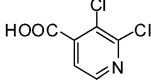
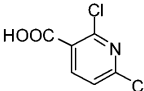
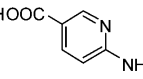
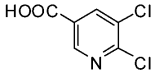
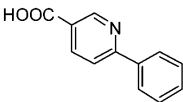
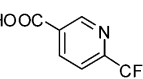
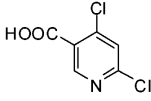
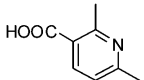
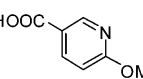
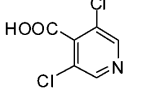
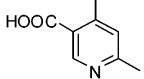
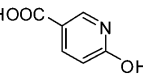
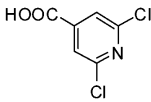
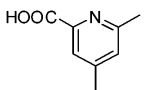
sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco55		TCI	sco61		Ald	sco67		LANC
sco56		WAKO	sco62		MAYB	sco68		Ald
sco57		Ald	sco63		TCI	sco69		TCI
sco58		MAYB	sco64		TCI	sco70		Matrix
sco59		Matrix	sco65		TCI	sco71		LANC
sco60		Ald	sco66		Ald	sco72		Ald

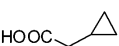
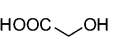
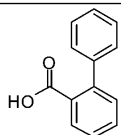
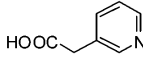
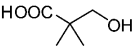
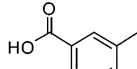
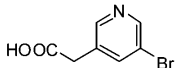
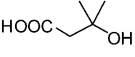
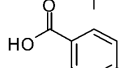
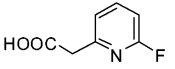
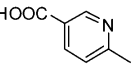
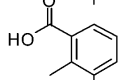
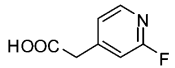
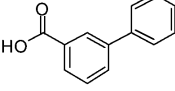
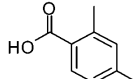
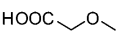
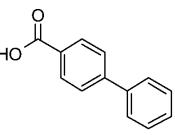
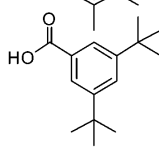
10

20

30

【表 1 3 4】

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco73		Life	sco79		Apollo Matrix Bionet TCI TCI	sco85		Matrix
sco74		TCI	sco80			sco86		Ald
sco75		TCI	sco81			sco87		MAYB
sco76		Ald	sco82			sco88		J&W
sco77		Matrix	sco83			sco89		Princeton
sco78		Ald	sco84			sco90		Otava

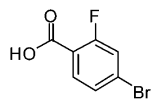
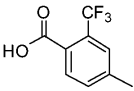
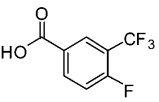
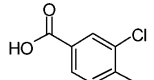
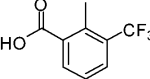
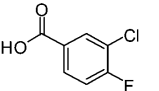
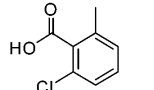
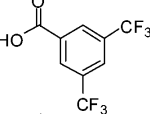
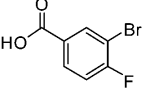
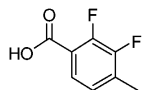
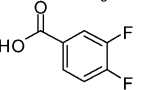
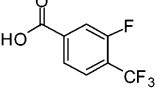
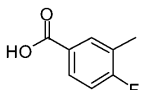
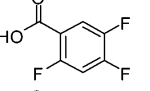
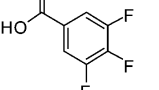
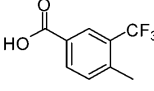
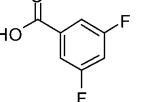
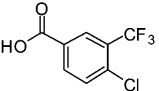
sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco91		WAKO	sco97		WAKO	sco103		TCI
sco92		TCI	sco98		TCI	sco104		Ald
sco93		AAesar	sco99		TCI	sco105		TCI
sco94		TCI	sco100		Ald	sco106		TCI
sco95			sco101		WAKO	sco107		Ald
sco96			sco102		TCI	sco108		TCI

10

20

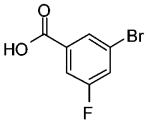
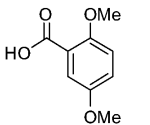
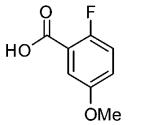
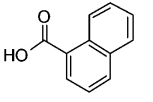
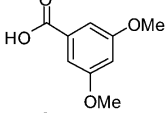
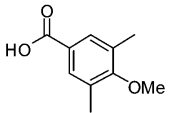
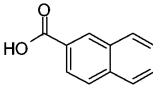
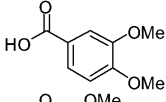
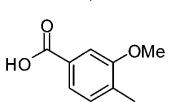
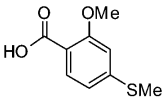
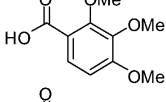
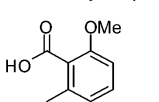
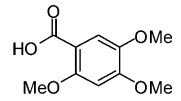
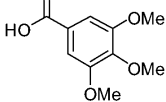
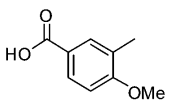
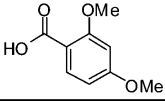
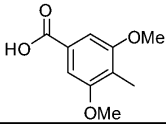
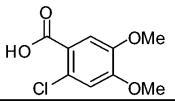
30

【表 1 3 5】

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco109		TCI	sco115		ABCR	sco121		Ald
sco110		Matrix	sco116		Apollo	sco122		TCI
sco111		LANC	sco117		Ald	sco123		LANC
sco112		Oak	sco118		TCI	sco124		Ald
sco113		Ald	sco119		Ald	sco125		TCI
sco114		AAesar	sco120		Ald	sco126		Fchem

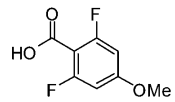
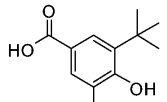
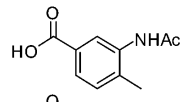
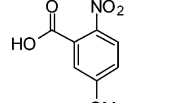
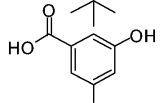
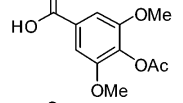
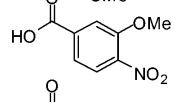
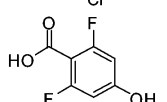
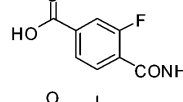
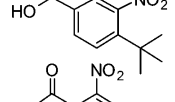
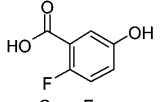
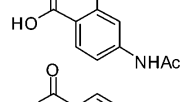
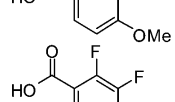
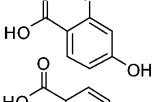
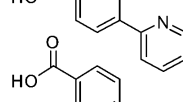
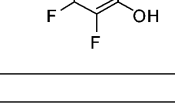
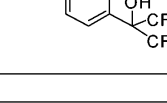
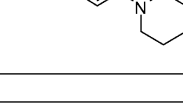
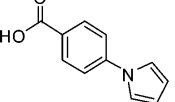
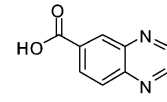
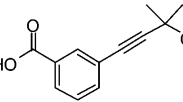
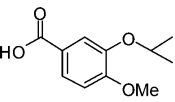
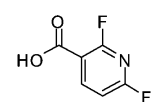
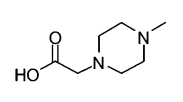
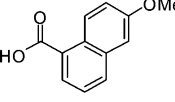
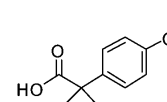
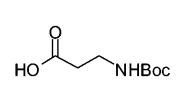
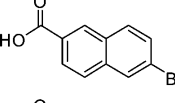
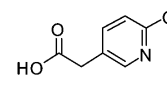
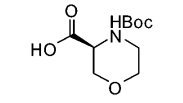
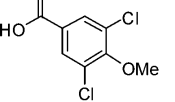
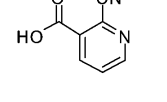
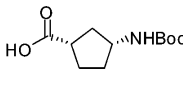
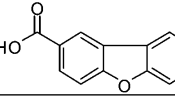
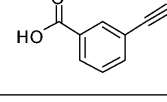
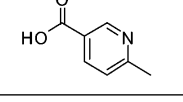
10

20

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco127		WAKO	sco133		Acros	sco139		Apollo
sco128		TCI	sco134		TCI	sco140		Acros
sco129		TCI	sco135		TCI	sco141		TCI
sco130		Ald	sco136		TCI	sco142		Ald
sco131		Ald	sco137		TCI	sco143		Ald
sco132		TCI	sco138		LANC	sco144		Matrix

30

【表 1 3 6】

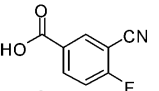
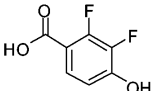
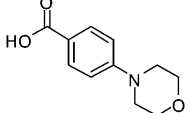
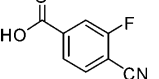
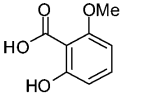
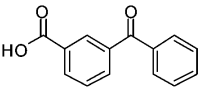
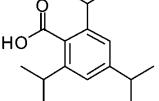
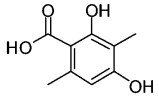
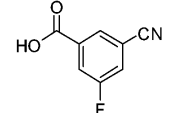
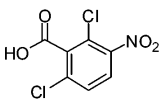
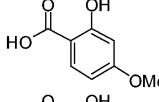
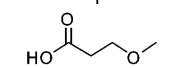
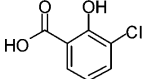
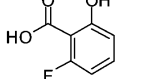
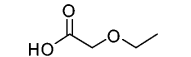
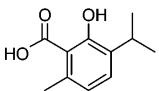
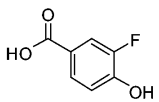
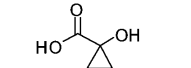
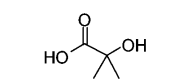
sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco145		Matrix	sco151		TCI	sco157		Ald
sco146		Ald	sco152		J&W	sco158		Ald
sco147		Ald	sco153		Apollo	sco159		Matrix
sco148		Ald	sco154		Matrix	sco160		WAKO
sco149		Ald	sco155		Matrix	sco161		Synchem
sco150		Ald	sco156		LANC	sco162		MAYB
sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco163		Ald	sco169		MAYB	sco175		
sco164		MAYB	sco170		Apollo	sco176		Matrix
sco165		Ald	sco171		Acros	sco177		TCI
sco166		LANC	sco172		Asymchem	sco178		Ast
sco167		Apollo	sco173			sco179		Acros
sco168		Ald	sco174		J&W	sco180		WAKO

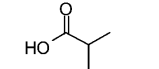
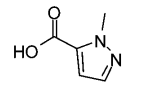
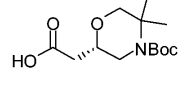
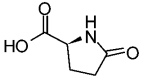
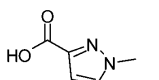
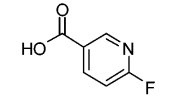
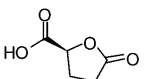
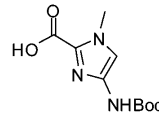
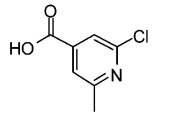
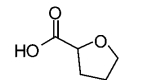
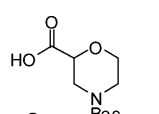
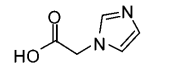
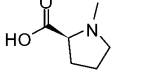
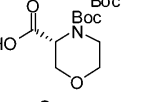
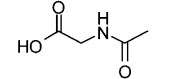
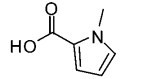
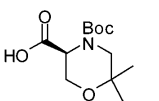
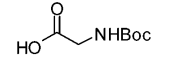
10

20

30

【表 1 3 7】

SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sco181		Apollo	sco187		Apollo	sco193		WAKO
sco182		Apollo	sco188		Ald	sco194		Ald
sco183		WAKO	sco189		LANC	sco195		Matrix
sco184		Ald	sco190		Ald	sco196		Ald
sco185		Ald	sco191		Ald	sco197		TCI
sco186		Ald	sco192		WAKO	sco198		Ald
						sco199		TCI

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco201		TCI	sco207		MAYB	sco213		
sco202		TCI	sco208		Fchem	sco214		Ald
sco203		TCI	sco209		Oak	sco215		Ald
sco204		Ald	sco210		NEO	sco216		MAYB
sco205		Wata	sco211		Ast	sco217		TCI
sco206		Ald	sco212			sco218		WAKO

10

20

30

【表 1 3 8】

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco219		WAKO	sco225		Oak	sco231		Wata
sco220		Matrix	sco226		WAKO	sco232		Ald
sco221		Matrix	sco227		WAKO	sco233		WAKO
sco222		Tyger	sco228		TCI	sco234		Wata
sco223		TCI	sco229		BACHEM	sco235		Ast
sco224		Ald	sco230		Oak	sco236		TCI

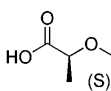
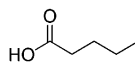
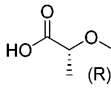
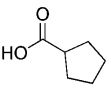
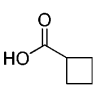
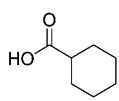
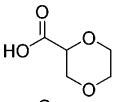
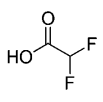
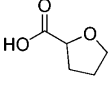
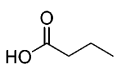
10

20

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco237		MAYB	sco243		Ast	sco249		Wata
sco238		TCI	sco244		TCI	sco250		Tyger
sco239		Ald	sco245		LANC			
sco240		Apollo	sco246		WAKO	sco252		AMRI
sco241		Ald	sco247		AAesar	sco253		
sco242		sAld				sco254		

30

【表 1 3 9】

sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.	sco	Str.	Spl.
sco255	 (S)	Acros	sco261		TCI			
sco256	 (R)	Toront	sco262		TCI			
sco257		TCI	sco263		TCI			
sco258		Chemb	sco264		Ald			
sco259		Aldrich						
sco260		TCI						

【0 4 3 3】

表sco中、sco50で示される化合物はTetrahedron Lett., 2005, 46, p. 135-137に記載方法を用いて調製した。sco79で示される化合物は3, 5-Pyridinedicarboxylic acidより定法により調製した。sco94で示される化合物はSynlett, 2000, p. 1488-1490に記載方法を用いて調製した。sco95で示される化合物はChem. Pharm. Bull., 1984, p. 4866-4872に記載方法を用いて調製した。sco173で示される化合物はTetrahedron Lett., 2005, 46, p. 135-137に記載の方法を用いて調製した。sco176で示される化合物は3-Iodobenzoic acidから定法に従い調製した。sco212で示される化合物は国際公開第2004/092167号パンフレットに記載方法を用いて調製した。sco213で示される化合物は市販品であるモルホリン誘導体から定法に従い、アミノ基の保護を行うことで調製した。sco253で示される化合物は米国特許第5348978号明細書に記載の方法を用いて調製した。sco254で示される化合物はSynlett, 2000, p. 1488-1490に記載の方法を用いて、プロピオニトリルと2, 6-ジフルオロピリジンから調製した。

【0 4 3 4】

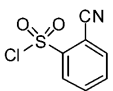
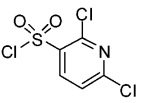
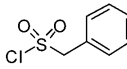
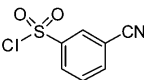
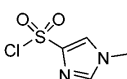
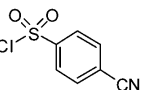
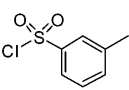
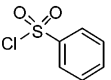
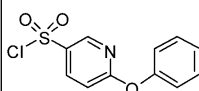
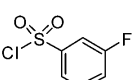
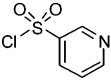
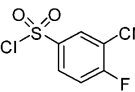
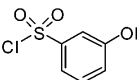
10

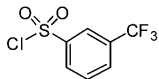
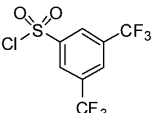
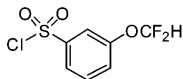
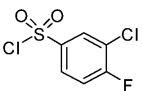
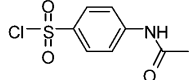
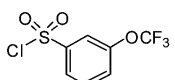
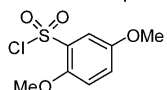
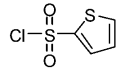
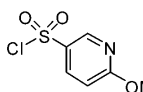
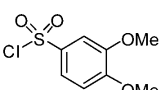
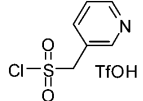
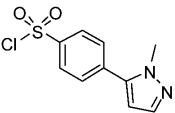
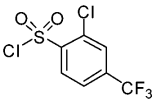
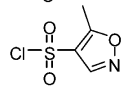
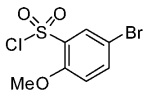
20

30

【表 1 4 0】

[表 s s o]

sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.
sso1		TCI	sso7			sso13		TCI
sso2		J&W	sso8		Ald	sso14		TCI
sso3		TCI	sso9		WAKO	sso15		TCI
sso4		Ald	sso10		TCI	sso16		Ald
sso5		TCI	sso11		MAYB	sso17		Ald
sso6		WAKO	sso12		WAKO	sso18		AAesar

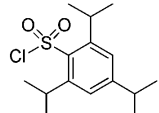
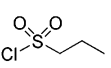
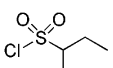
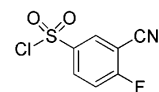
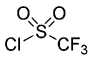
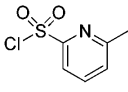
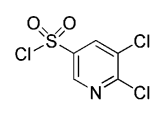
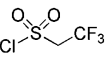
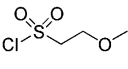
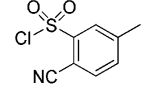
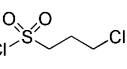
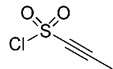
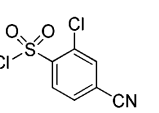
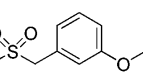
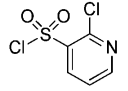
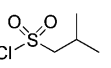
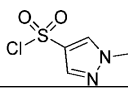
sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.
sso19		Ald	sso25		WAKO			
sso20		Ald	sso26		Avocado	sso32		Ald
sso21		Ald	sso27		Ald	sso33		WAKO
sso22		J&W	sso28		Ald	sso34		Array
sso23		MAYB	sso29		TCI	sso35		MAYB
sso24		Avocado				sso36		TCI

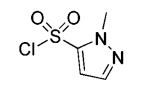
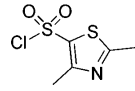
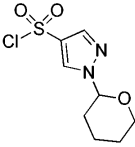
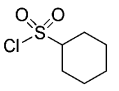
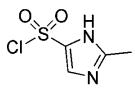
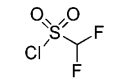
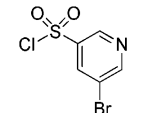
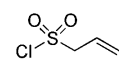
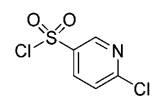
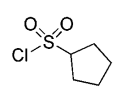
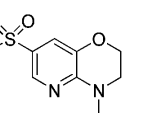
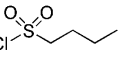
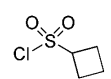
10

20

30

【表 1 4 1】

sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.
sso37		TCI	sso42		Ald	sso48		oak
sso38		Ald	sso43		TCI	sso49		
sso39		Apollo	sso44		Acros	sso50		Otava
sso40		MAYB	sso45		Ald	sso51		
sso41		Ald	sso46			sso52		Ena
			sso47		Ald	sso53		Ena

sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.	sso	Str.	Spl.
sso54		MAYB	sso59		MAYB	sso65		
sso55		Apollo	sso60		ACBB	sso66		Ena
sso56		MAYB	sso61		Matrix			
sso57		Ena	sso62		Labo			
sso58		MAYB	sso63		TCI			
			sso64		Hande			

【0 4 3 5】

表 s s o 中、s s o 4 6 で示される化合物は米国特許第 2 0 0 7 / 9 9 8 2 5 号明細書に記載の方法を用いて、スルフルクロライドと 3 -メトキシフェニルメチルマグネシウムクロリドから調製した。s s o 4 9 で示される化合物は米国特許第 2 0 0 7 / 9 9 8 2 5 号明細書に記載の方法を用いて、スルフルクロライドと 6 ?メチル? 2 ?ピリジルマグネシウムブロミド (Rieke Metals 社製) から調製した。

【0 4 3 6】

参考例 s s o 5 1

propyne-1-sulfonyl chloride (s s o 5 1)

1 -プロピニルマグネシウムブロミド (0 . 5 規定, 1 4 0 μ L ; A l d) の T H F 溶液を - 7 8 ° C まで冷却したのち、塩化スルフル (1 0 μ L ; T C I) を加え 1 時間攪拌した。さらに室温で 2 時間攪拌した後、反応混合溶液を濃縮し標記化合物を得た。

10

20

30

40

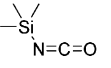
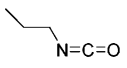
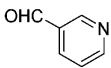
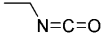
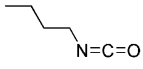
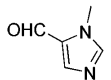
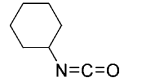
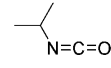
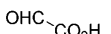
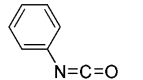
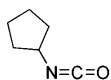
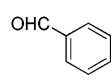
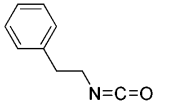
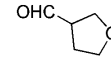
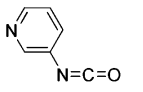
50

【0437】

【表142】

[表sch]

[表son]

sch	Str.	Spl.	son	Str.	Spl.	son	Str.	Spl.
sch201	HCHO	Ald	son1		TCI	son7		TCI
sch202		WAKO	son2		TCI	son8		TCI
sch203		Ald	son3		TCI	son9		TCI
sch204		WAKO	son4		TCI	son10		Ald
sch205		nacalai	son5		Ald			
sch206		Ald	son6		Oak			

【0438】

実施例IM1-1 1,3-dibromo-5-methoxybenzene

1,3,5-tribromobenzene (75 g; TCI) のDMF (250 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (25 g; WAKO) を加え、90℃で15分攪拌した。反応液を濃縮後、塩化アンモニウム水溶液 (400 mL)、酢酸エチル (400 mL) を加え抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL×2) で洗浄後、有機層を乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) で精製し標記化合物 (39.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 3.97 (3H, s), 6.98 (2H, m), 7.25 (1H, m)

【0439】

実施例IM1-2 3-bromo-5-methoxybenzaldehyde

Butylmagnesium chloride (2.0 M、THF; Ald) (31 mL) を-10℃に冷却した後、ブチルリチウム (1.6 M、Hex; Ald) (79 mL) を加え30分間攪拌した。実施例化合物IM1-1 (45 g) のトルエン溶液 (220 mL) を加えさらに30分間攪拌した。DMF (18 mL; WAKO) のトルエン溶液 (50 mL) を加え1時間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (300 mL)、酢酸エチル (300 mL) を加え抽出し、有機層を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄後、有機層を乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (25.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 3.87 (3H, s), 7.32 (2H, m), 7.58 (1H, t, 1.5 Hz) 9.91 (1H, s)

【0440】

実施例IM1-3 (3-bromo-5-methoxyphenyl)methanol

実施例化合物IM1-2 (22 g) のエタノール (80 mL)、THF (20 mL) 混媒溶液に、氷冷下、NaBH₄ (3.85 g; WAKO) を加え、室温で3時間攪拌した。氷水 (300 mL) に注いだ後、酢酸エチル (300 mL) を加え抽出し、有機層を飽和重曹水 (300 mL) で洗浄後、有機層を乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (22.05 g) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.86 (1H, s), 3.79 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.84 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.09 (1H, m)

【0441】

実施例IM1-4 1-bromo-3-(bromomethyl)-5-methoxybenzene

実施例化合物IM1-3 (22.05 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン (28 g; KANTO) を加え10分程度攪拌後、N-ブロモスクシンイミド (20 g; TCI) を加えて、室温で13時間30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 (23.94 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 3.80 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.85 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.13 (1H, m)

【0442】

実施例IM1-5 2-(3-bromo-5-methoxyphenyl)acetonitrile

実施例化合物IM1-4 (16.3 g) のDMSO (100 mL) 溶液に、室温下シアン化ナトリウム (3.4 g; WAKO) を加え、40℃で1時間40分攪拌した。反応混合液に酢酸エチル (300 mL) 及び飽和重曹水 (150 mL)、水 (150 mL) を加え抽出し、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄後、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (11.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 3.69 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.81 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.06 (1H, m)

【0443】

実施例IM1-6 8-bromo-6-methoxyisoquinoline

[工程a] 2-(3-bromo-5-methoxyphenyl)ethanamine (中間体IM1-6-1)

実施例化合物IM1-5のTHF (36.8 mL) 溶液に、室温下Borane-tetrahydrofuran complex (1M、73.6 mL) を加え、80℃にて2時間還流攪拌した。反応混合溶液にメタノール (26 mL)、1N塩酸 (26 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル (100 mL) を加え抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (8.76 g) を得た。

(中間体IM1-6-1 Rf (TLC) = 0.1 ($\text{CH}_3\text{Cl}:\text{MeOH}=10:1$))

【0444】

[工程b] 8-bromo-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (中間体IM1-6-2)

上記方法で得た中間体IM1-6-1 (4.33 g) のギ酸 (50 mL) 溶液に、50℃でパラホルムアルデヒド (660 mg; WAKO) を加えそのまま13時間30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタン (100 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え抽出し、水層をさらにジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (4.49 g) を得た。

(中間体IM1-6-2 LCMS: 242.1 (MH^+); 保持時間: 0.66分; LCMS条件: A)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.90 (1H, s), 2.75 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

【0445】

[工程c] 8-Bromo-6-methoxy-isoquinoline

上記方法で得た中間体IM1-6-2 (1.99 g) のトルエン (60 mL) 溶液に、硫酸ナトリウム (2.8 g) と二酸化マンガン (7.1 g; Ald) を加え、140℃で24時間攪拌した。セライトろ過後、2N塩酸を加え、エーテルで洗浄した。5N水酸化

10

20

30

40

50

ナトリウム水溶液で中和後、ジクロロメタンで抽出し、標記化合物（698mg）を得た。

（LCMS：238.0（MH⁺）；保持時間：3.64分；LCMS条件：A）

¹H-NMR（DMSO）； δ （ppm）3.94（3H, s）, 7.44（1H, d, J=2.2Hz）, 7.66（1H, d, J=2.2Hz）, 7.76（1H, d, 5.9Hz）, 8.53（1H, d, 5.9Hz）, 9.29（1H, s）

【0446】

試験例1 IKK β 活性阻害能の測定

Invitrogen社(米国)のBac-to-Bac Systemを用い、メーカー記載の方法に従ってSf9細胞を宿主として取得したIKK β を用いて、時間分解性蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）アッセイを使用して本発明の化合物のIKK β 活性阻害活性を評価した。

すなわち、種々の濃度の被験化合物又はDMSO（最終濃度0.1%）を2 μ L含有するウェルに、アッセイバッファー（50mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.01% Brij、0.01% BSA）とビオチン化基質（GST-I κ B α （アミノ酸残基1-54）-ビオチン；最終0.25 μ M）/ATP（最終25 μ M）を混合した溶液を6 μ L添加し、アッセイバッファー（同上）で希釈した2 μ LのIKK β （最終1nM）を加え反応を開始した。反応物を室温で30分間インキュベートし、次いで2 μ Lの500mM EDTAを添加し、反応を停止した。ユウロピウムキレート（Cisbio、フランス）で標識した、リン酸化I κ B α を認識し非リン酸化I κ B α には反応しない抗ホスホセリン-I κ B α モノクローナル抗体9A7K及びAPC標識アビジン試薬（Cisbio、フランス）を含有するバッファー（20mM

Tris-HCl pH7.5、600mM KF、0.1% BSA）からなる検出試薬（3 μ L）を添加し、反応物をさらに室温で60分間インキュベートした。Perkin-Elmer Envision（パーキンエルマー、米国）を使用して、特定の665nmエネルギー転移シグナルの参照ユウロピウム615nmシグナルに対する比として、ビオチン化基質ペプチドのリン酸化の程度を測定した。モノクローナル抗体9A7Kは、I κ B α の32番目と36番目のセリンをリン酸化したI κ B α 部分ペプチド（アミノ酸残基28-39）をKeyhole limpet hemocyanineにコンジュゲートし、アジュバントと混合した後、C3H/Heマウスに免疫して常法により取得した。

【0447】

測定結果

本発明の化合物中、以下の被験化合物（実施例化合物：1-N-1~17, 1-N-19~30, 1-N-32, 1-N-34, 1-N-36~43, 1-N-45~51, 2-N-301, 2-N-2~113, 2-N-201~213, 2-N-215~291, 2-N-1, 2-N-302~320, 2-N-401, 2-N-402, 2-N-501~511, 2-N-601~619, 2-N-701~713, 2-N-801~804, 3-N-1~24, 3-N-101~114, 3-N-201~209, 3-N-301, 3-N-302, 3-N-401~411, 3-N-501~520, 1-o-1~6, 1-o-10~13, 1-o-15, 1-o-16, 1-o-18, 1-o-20, 1-o-21, 1-o-24, 1-o-26~28, 1-o-33~35, 1-o-38, 1-o-43, 1-o-44, 1-o-47, 1-o-51, 1-o-52, 1-s-1, 1-s-2, 2-o-1~21, 2-o-23~35, 2-o-37~50, 2-o-52~57, 2-o-59~64, 2-o-66~120, 2-o-123~134, 2-o-136~138, 2-o-140, 2-o-141, 2-o-143~147, 2-o-149~162, 2-o-164~203, 2-o-205~224, 2-o-226~228, 2-o-232, 2-o-234, 2-o-235, 2-o-237, 2-o-247~256, 2-s-1~6, 3-o-1~11, 3-o-14~22, 3-o-24~39, 3-o-42, 3-s-1~3, 4-o-1, 4-o-3~13, 5-o-1, 5-o-2, 5-o-5~8, 5-o-10, 1-oP-2~12, 1-

o P-14, 1-o P-16, 1-o P-17, 1-o P-19~22, 1-o P-31~33, 1-o P-35, 1-o P-37~39, 1-o P-42, 1-NP-1~34, 1-NP-36, 1-NP-38~43, 6-o-1~3, 7-o-1, 3-NP-1~84, 3-NP-87, 3-NP-88, 3-NP-90~102, 5-N-1~14, 2-NP-1~4, 2-NP-6~10, 2-NP-12~21, 2-NP-23~34, 2-NP-36~38, 2-NP-42~51, 2-NP-53~58) は1 μ M以下で50%以上のIKK β 活性阻害活性を示した。

また、以下の被験化合物（実施例化合物：4-NP-1~11, 4-NP-13~36, 4-NP-38~40, 4-NP-42~45, 4-NP-47~157, 4-NP-159~184, 4-NP-186~201, 4-NP-203~229, 4-NP-231~244, 4-NP-248~297, 4-NP-301~320, 4-NP-322~330, 4-NP-332~338, 4-NP-340~342, 4-NP-344, 4-NP-346~347, 4-NP-349~357, 4-NP-361~394, 4-NP-399, 4-NP-404, 4-NP-406~427, 4-NP-430~473, 5-NP-2~20, 6-NP-1~11) も1 μ M以下で50%以上のIKK β 活性阻害活性を示した。

この結果より、本発明の化合物は強力なIKK β 活性阻害活性を有することが確認された。

【0448】

試験例2 TNF- α 産生抑制能の測定 (in vitro) -1

単球の性状を有するヒト単球系株化細胞THP-1を、エンドトキシン (LPS) で刺激した際に産生されるTNF- α に対する、本発明の化合物の作用を以下の通り測定した。

THP-1細胞を、10%非動化牛胎児血清 (FBS) を含むRPMI 1640 (インビトロジェン、米国) 中にて 1×10^5 細胞/160 μ L/ウェルになるよう96ウェル培養プレートに添加し、さらに20 μ Lの種々の濃度の被験化合物又はDMSO (最終濃度1%) を加え、37°Cで1時間プレインキュベートした。その後、LPS (シグマ、米国) を最終濃度が2 μ g/mLとなるように各ウェルに添加した。37°Cで4時間インキュベートした後、培養上清を回収した。培養上清中のTNF- α 濃度は、TNF- α ELISA kit (R&D Systems、米国) 又はTNF- α HTRF kit (Cisbio、フランス) を用いて測定した。DMSOを添加した培養上清中のTNF- α 濃度を100%産生 (抑制率0%) とし、被験化合物の各濃度におけるTNF- α 抑制率を求めた。また、Cell Counting Kit-8 (DOJINDO、日本) を用いて細胞の生存率を測定した。

【0449】

測定結果

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物（実施例化合物：1-N-1~6, 1-N-11~15, 1-N-17, 1-N-20~24, 1-N-26~28, 1-N-34, 1-N-38~43, 1-N-47, 1-N-49, 2-N-301, 2-N-1~34, 2-N-36~63, 2-N-65~70, 2-N-72~77, 2-N-79~113, 2-N-201, 2-N-203~207, 2-N-211, 2-N-215, 2-N-216, 2-N-219, 2-N-224~226, 2-N-228~231, 2-N-233, 2-N-234, 2-N-236~243, 2-N-245, 2-N-247~253, 2-N-255, 2-N-256, 2-N-258~261, 2-N-263, 2-N-264, 2-N-266~271, 2-N-273~275, 2-N-277~280, 2-N-284, 2-N-286~288, 2-N-290, 2-N-291, 2-N-302~319, 2-N-401, 2-N-402, 2-N-501~508, 2-N-601~619, 2-N-701~708, 2-N-710~713, 2-N-801~804, 3-N-1~24, 3-N-101~114, 3-N-201~209, 3-N-301, 3-N-302, 3-N-401, 3-N-402, 3-N

-404, 3-N-405, 3-N-410, 3-N-501~518, 3-N-520, 1-o-4, 1-o-5, 1-o-10, 1-o-15, 1-o-16, 1-o-18, 1-o-26, 1-o-33, 1-o-43, 1-s-1, 1-s-2, 2-o-5, 2-o-6, 2-o-11~15, 2-o-19, 2-o-20, 2-o-23~26, 2-o-28, 2-o-29, 2-o-31, 2-o-32, 2-o-35, 2-o-43~45, 2-o-53, 2-o-56, 2-o-57, 2-o-63, 2-o-64, 2-o-66~71, 2-o-73~78, 2-o-80~85, 2-o-92, 2-o-93, 2-o-97~101, 2-o-103~106, 2-o-108~112, 2-o-114~118, 2-o-120, 2-o-124, 2-o-125, 2-o-134, 2-o-137, 2-o-138, 2-o-140, 2-o-141, 2-o-144, 2-o-152~154, 2-o-160, 2-o-162, 2-o-164~167, 2-o-172, 2-o-174, 2-o-179~185, 2-o-187~195, 2-o-197, 2-o-199, 2-o-200, 2-o-202, 2-o-205, 2-o-206, 2-o-208, 2-o-209, 2-o-214, 2-o-222, 2-o-253, 2-o-256, 2-s-1~3, 2-s-6, 3-o-1~3, 3-o-6, 3-o-8, 3-o-11, 3-o-15, 3-o-18, 3-o-19, 3-o-25, 3-o-26, 3-o-28~35, 3-o-42, 3-s-1, 3-s-2, 4-o-4, 4-o-5, 4-o-7, 4-o-9, 4-o-11~14, 1-oP-17, 1-oP-21, 1-oP-22, 1-oP-32, 1-oP-33, 1-oP-35, 1-oP-43, 1-NP-2~31, 1-NP-33, 1-NP-38, 1-NP-40, 6-o-3, 7-o-1, 3-NP-1~9, 3-NP-11, 3-NP-12, 3-NP-14~53, 3-NP-55~62, 3-NP-64, 3-NP-65, 3-NP-68~73, 3-NP-75, 3-NP-76, 3-NP-79~81, 3-NP-83, 3-NP-87, 3-NP-88, 3-NP-90~96, 3-NP-99, 3-NP-100, 3-NP-102, 5-N-1~4, 5-N-6~14, 2-NP-1~3, 2-NP-6, 2-NP-8~10, 2-NP-12, 2-NP-14, 2-NP-15, 2-NP-19~21, 2-NP-24, 2-NP-25, 2-NP-27~32, 2-NP-36~38, 2-NP-42~47, 2-NP-49, 2-NP-50, 2-NP-53~58) は5 uM以下で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。

また、以下の被験化合物（実施例化合物：4-NP-1~7, 4-NP-10, 4-NP-19~24, 4-NP-27, 4-NP-31~32, 4-NP-36, 4-NP-43, 4-NP-47~89, 4-NP-91~99, 4-NP-101~150, 4-NP-152~157, 4-NP-159~160, 4-NP-162~164, 4-NP-167~170, 4-NP-172~182, 4-NP-186~189, 4-NP-191~196, 4-NP-198~201, 4-NP-203~216, 4-NP-224~228, 4-NP-231~235, 4-NP-237~244, 4-NP-248~261, 4-NP-263~264, 4-NP-266~268, 4-NP-270, 4-NP-273~275, 4-NP-277, 4-NP-281~296, 4-NP-301~309, 4-NP-311~315, 4-NP-318, 4-NP-320, 4-NP-322~334, 4-NP-341, 4-NP-344, 4-NP-346, 4-NP-349~356, 4-NP-361~388, 4-NP-392~394, 4-NP-399, 4-NP-404, 4-NP-406~411, 4-NP-414, 4-NP-421, 4-NP-423~427, 4-NP-430, 4-NP-433~434, 4-NP-436~437, 4-NP-439~448, 4-NP-451, 4-NP-454~455, 4-NP-457, 4-NP-459~468, 4-NP-470~473, 5-NP-2~10, 5-NP-12~17, 5-NP-19~20, 6-NP-1, 6-NP-4, 6-NP-5, 6-NP-9) も5 uM以下で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。この結果より、本発明化合物はTHP-1細胞において、LPS刺激によるTNF- α 産生を強力に抑制することが確認された。

【0450】

試験例3-1 TNF- α 産生抑制能の測定 (in vitro) - 2

マウスの血液にLPSを添加した際に産生されるTNF- α に対する、本発明の化合物の作用を以下の通り測定した。

BALB/cマウスから採取した血液を、85 μ L/ウェルとなるように96ウェルプレートに分注し、さらに10 μ Lの種々の濃度の被験化合物又はDMSO溶液（最終濃度0.1%）を加え、37°Cで30分プレインキュベートした。その後、LPS（シグマ、米国）を最終濃度が5 μ g/mLとなるように添加した。37°Cで4時間インキュベートした後、遠心処理し、血漿画分を回収した。血漿画分中のTNF- α 濃度は、TNF- α ELISA kit (R&D Systems、米国)を用いて測定した。DMSOを添加した血漿画分のTNF- α 濃度を100%産生（抑制率0%）とし、被験化合物の各濃度におけるTNF- α 抑制率を求めた。

10

【0451】

測定結果

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物（実施例化合物：1-N-1, 1-N-3, 1-N-4, 1-N-6, 1-N-12, 1-N-13, 1-N-15, 1-N-17, 1-N-19, 1-N-20, 1-N-21, 1-N-24, 1-N-26~28, 1-N-36, 2-N-301, 2-N-2, 2-N-5~8, 2-N-11, 2-N-14, 2-N-16~18, 2-N-23, 2-N-26, 2-N-28, 2-N-31, 2-N-32, 2-N-34, 2-N-37, 2-N-38, 2-N-40, 2-N-45, 2-N-47, 2-N-49, 2-N-50, 2-N-60, 2-N-61, 2-N-65, 2-N-68, 2-N-69, 2-N-72, 2-N-74~76, 2-N-84, 2-N-86, 2-N-88, 2-N-89, 2-N-91~100, 2-N-106, 2-N-108, 2-N-203~206, 2-N-241, 2-N-260, 2-N-267, 2-N-277, 2-N-1, 2-N-302~304, 2-N-307, 2-N-310, 2-N-312, 2-N-314, 2-N-315, 2-N-401, 2-N-402, 2-N-501, 2-N-502, 2-N-504, 2-N-508, 2-N-509, 2-N-601, 2-N-612, 2-N-619, 2-N-801, 3-N-1, 3-N-3~6, 3-N-8~10, 3-N-12, 3-N-18, 3-N-23, 3-N-101~103, 3-N-111, 3-N-112, 3-N-201, 3-N-202, 3-N-206, 3-N-301, 3-N-401, 3-N-402, 3-N-404, 3-N-405, 3-N-410, 3-N-509, 3-N-513, 1-o-4~6, 1-o-43, 2-o-1, 2-o-11, 2-o-14, 2-o-15, 2-o-23, 2-o-25, 2-o-44, 2-o-45, 2-o-67, 2-o-70, 2-o-71, 2-o-73, 2-o-78, 2-o-105, 2-o-111, 2-o-117, 2-o-144, 2-o-167, 2-o-174, 2-o-195, 2-o-205, 3-o-1~3, 3-o-14, 3-o-18, 3-o-30, 3-o-34, 3-s-1, 3-s-2, 4-o-4, 4-o-9, 5-o-1, 1-oP-33, 1-oP-43, 1-NP-6, 1-NP-10, 1-NP-11, 1-NP-13, 1-NP-16, 1-NP-18, 1-NP-23, 1-NP-40, 3-NP-1~3, 3-NP-5~8, 3-NP-11, 3-NP-12, 3-NP-15~26, 3-NP-28~31, 3-NP-33, 3-NP-34, 3-NP-36~40, 3-NP-42, 3-NP-43, 3-NP-45, 3-NP-56, 3-NP-57, 3-NP-59, 3-NP-64, 3-NP-65, 3-NP-69~72, 3-NP-87, 3-NP-88, 3-NP-91~96, 5-N-1~4, 5-N-6~8, 2-NP-9, 2-NP-12, 2-NP-15, 2-NP-24, 2-NP-25, 2-NP-27~31, 2-NP-37, 2-NP-42, 2-NP-45~47, 2-NP-49, 2-NP-54~56, 2-NP-58)は10 μ M以下で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。

20

30

40

また、以下の被験化合物（実施例化合物：4-NP-1~2, 4-NP-4~5, 4-

50

NP-19, 4-NP-21~22, 4-NP-31~32, 4-NP-48, 4-NP-51~63, 4-NP-65, 4-NP-67~68, 4-NP-71~74, 4-NP-76~78, 4-NP-96~97, 4-NP-104~112, 4-NP-116~121, 4-NP-123, 4-NP-128~136, 4-NP-138, 4-NP-140~150, 4-NP-152~155, 4-NP-159~160, 4-NP-162~164, 4-NP-167, 4-NP-169~170, 4-NP-173, 4-NP-175~180, 4-NP-182)も10 μ M以下で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。この結果より、本発明化合物はマウスの血液にLPSを添加した際に産生されるTNF- α を強力に抑制することが確認された。

【0452】

10

試験例3-2 TNF- α 産生抑制能の測定 (in vitro) - 3

ラットの血液にLPSを添加した際に産生されるTNF- α に対する、本発明の化合物の作用を以下の通り測定した。

Lewisラットから採取した血液を、85 μ L/ウェルとなるように96ウェルプレートに分注し、さらに10 μ Lの種々の濃度の被験化合物又はDMSO溶液(最終濃度0.1%)を加え、37 $^{\circ}$ Cで30分プレインキュベートした。その後、LPS(シグマ、米国)を最終濃度が20 μ g/mLとなるように添加した。37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベートした後、遠心処理し、血漿画分を回収した。血漿画分中のTNF- α 濃度は、TNF- α ELISA kit (R&D Systems、米国)を用いて測定した。DMSOを添加した血漿画分のTNF- α 濃度を100%産生(抑制率0%)とし、被験化合物の各濃度におけるTNF- α 抑制率を求めた。

20

【0453】

測定結果

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物(実施例化合物: 4-NP-53, 4-NP-61, 4-NP-144~147, 4-NP-149~150, 4-NP-152~154, 4-NP-163~164, 4-NP-167, 4-NP-169~170, 4-NP-173, 4-NP-177, 4-NP-179, 4-NP-181~182, 4-NP-189, 4-NP-191, 4-NP-195~196, 4-NP-198~199, 4-NP-201, 4-NP-204, 4-NP-207, 4-NP-210, 4-NP-213~214, 4-NP-224~227, 4-NP-232, 4-NP-235, 4-NP-240~243, 4-NP-249~252, 4-NP-256, 4-NP-259, 4-NP-261, 4-NP-264, 4-NP-266~268, 4-NP-273, 4-NP-275, 4-NP-283~286, 4-NP-288~289, 4-NP-292~296, 4-NP-301, 4-NP-306, 4-NP-311~314, 4-NP-320, 4-NP-322, 4-NP-323~329, 4-NP-332, 4-NP-334, 4-NP-344, 4-NP-349~356, 4-NP-361~388, 4-NP-392~393, 4-NP-409~410, 4-NP-423, 4-NP-425~427, 4-NP-434, 5-NP-2, 5-NP-4, 5-NP-7, 5-NP-9, 5-NP-11~14, 5-NP-16~17, 5-NP-19~20, 6-NP-1, 6-NP-3~5)は10 μ M以下で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。この結果より、本発明化合物はマウスの血液にLPSを添加した際に産生されるTNF- α を強力に抑制することが確認された。

30

40

【0454】

試験例4 TNF- α 産生抑制能の測定 (in vivo)

マウスへLPSを投与した際に産生されるTNF- α に対する、本発明の化合物の作用を以下の通り測定した。

6-10週齢の雌BALB/cマウスに被験化合物を経口投与し、30分後に5 μ gのLPS(シグマ、米国)を腹腔内に投与した。投与液の調製には、0.5%w/vメチルセルロース400溶液(和光純薬)を溶媒として用いた。LPS投与90分後、眼窩より採血(50-100 μ L)した。採取した血液は5000rpmで5分間遠心処理をし、

50

得られた血漿画分中のTNF- α 濃度を、TNF- α ELISA kit (R&D Systems、米国)を用いて測定した。溶媒投与群のTNF- α 濃度を100%産生(抑制率0%)とし、被験化合物群の各用量におけるTNF- α 抑制率を求めた。

【0455】

測定結果

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物(実施例化合物:1-N-6, 1-N-19, 2-N-1, 3-N-1, 5-N-4, 2-N-100, 3-N-202)は30mg/kgの投与量で50%以上のTNF- α 産生抑制率を示した。この結果より、本発明の化合物が、マウスへLPSを投与した際に産生されるTNF- α を強力に抑制することが確認された。

10

【0456】

試験例5 マウスコラーゲン誘発関節炎モデルでの作用

DBA/1J Jms Slc雌マウス(6~8週齢)(日本SLC、日本)に対し、0日目と21日目に、0.1mLの完全アジュバント、フロイント(ディフコラボラトリーズ、米国)中の100 μ gのニワトリ軟骨製コラーゲン(日本ハム、日本)を皮下に免疫した。

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物(実施例1-N-6の化合物又は実施例2-N-100の化合物)を、21日目から34日目まで毎日1日2回経口投与(投与量:25mg/kg又は50mg/kg)(方法A)、又は21日目から29日目まで毎日1日2回経口投与(投与量:1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg又は30mg/kg)(方法B)した。投与液の調製には、0.5%w/vメチルセルロース400溶液(和光純薬)を溶媒として用いた。

20

21日目のコラーゲン投与後、マウスの肢の関節炎発症の程度を定期的に、表X-1に示す臨床スコア概要に従い、各肢に対し目視でスコア化した。

【0457】

【表143】

表X-1

スコア	状態
0	正常
1	足指の1つ(またはそれ以上)の関節に炎症発生
2	踵または足底面に炎症発生
3	足首、踵、足底面に著しい炎症発生
4	強直(屈曲/伸長に関し踵関節の動きがかなり減少)

30

【0458】

4本の肢全ての臨床スコアを各マウスに対して合計し、各処置グループの平均値 $\pm$ 標準誤差(SE)を算定し、結果を、実施例1-N-6の化合物については図1に、実施例2-N-100の化合物については図2に示した。評価は最終投与日の翌日まで行った。

40

【0459】

測定結果

実施例1-N-6の化合物は、図1に示すように、方法Aによる試験において関節炎の発症を抑制した。この時、実施例1-N-6の化合物は毒性を示さなかった。

この結果より、実施例1-N-6化合物が優れた抗炎症作用を有することが確認された。

また、実施例2-N-100の化合物は、図2に示すように、方法Bによる試験において関節炎の発症を抑制した。この時、実施例2-N-100の化合物は毒性を示さなかった。

この結果より、実施例2-N-100化合物が優れた抗炎症作用を有することが確認され

50

た。

【0460】

以下に示す実施例化合物も同様な試験を行うことで、抗炎症作用を有することが確認された。

実施例化合物：1-NP-10, 1-NP-13, 2-N-2, 2-N-94, 3-N-10, 3-N-103, 3-N-202, 3-N-4, 3-NP-114, 3-NP-116, 3-NP-120, 3-NP-122, 3-NP-20, 3-NP-21, 3-NP-23, 3-NP-24, 3-NP-26, 3-NP-37, 3-NP-88, 3-NP-95, 4-NP-109, 4-NP-144, 4-NP-149, 4-NP-31, 4-NP-60, 4-NP-61, 4-NP-83, 4-NP-86

10

【0461】

試験例6 ラット ストレプトコッカスセルウォール（SCW）誘発関節炎モデルでの作用

LEW/Cr1Cr1j 雌ラット（6～8週齢）（日本チャールスリバー、日本）に対し、0日目に10μgのペプチドグリカンポリサッカライドポリマー（PG-PS 100P）（エムディーバイオサイエンス、米国）を含む10μLのPBS（インビトロジェン、米国）溶液を、左後肢の足首の関節腔に免疫した。その後、14日目に100μgのPG-PS 100Pを含む400μLのPBS溶液を尾静脈から投与した。

本発明の化合物中、代表的な以下の被験化合物（実施例3-NP-24の化合物）を、14日目から16日目まで毎日、1日1回経口投与（投与量：1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg）した。投与液の調製の際、0.5%w/vメチルセルロース400溶液（和光純薬）を溶媒として用いた。

20

14日目から17日目まで毎日、関節炎の腫脹評価のためにラットの左後肢の足首の関節の厚さを測定し、各処置グループの足首の関節の厚さの平均値±標準誤差（SE）を算出した。結果は、実施3-NP-24の化合物については図3に示した。

【0462】

測定結果

実施例3-NP-24の化合物は図3に示すように腫脹を抑制し、その際、毒性を示さなかった。この結果より、実施例3-NP-24の化合物が優れた抗炎症作用を有することが確認された。

30

【0463】

以下に示す実施例化合物も同様な試験を行うことで、抗炎症作用を有することが確認された。

実施例化合物：1-NP-10、1-NP-13、3-NP-114、4-NP-61、4-NP-146、4-NP-149、4-NP-152、4-NP-170、4-NP-182、4-NP-199、4-NP-213、4-NP-224、4-NP-242、4-NP-245、4-NP-311、4-NP-313、4-NP-314、4-NP-329、4-NP-363、4-NP-364、4-NP-369、4-NP-372、4-NP-373、4-NP-375、4-NP-376、4-NP-380

ただし、実施例化合物4-NP-61、4-NP-146、4-NP-149、4-NP-152、4-NP-170、4-NP-182、4-NP-199、4-NP-213、4-NP-224、4-NP-242、4-NP-245、4-NP-311、4-NP-313、4-NP-314、4-NP-329、4-NP-363、4-NP-364、4-NP-369、4-NP-372、4-NP-373、4-NP-375、4-NP-376、4-NP-380は1日2回経口投与で試験を行った。

40

【0464】

本出願は、2008年10月2日出願の米国仮出願（61/102,086）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

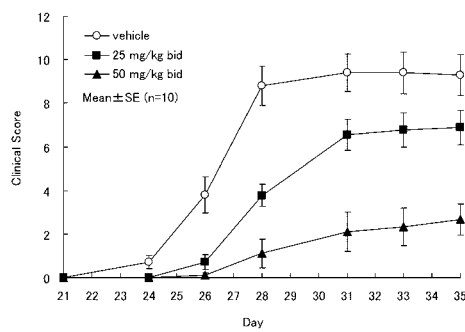
【産業上の利用可能性】

【0465】

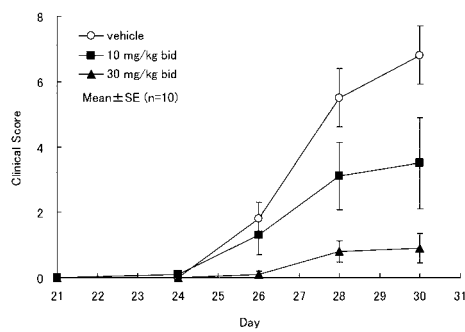
50

本発明の化合物又はその塩は、IKK β 阻害活性を有する。本発明の化合物又はその塩は、例えば自己免疫疾患や炎症性疾患等の予防及び／又は治療に有用であり、医薬産業分野において利用することができる。

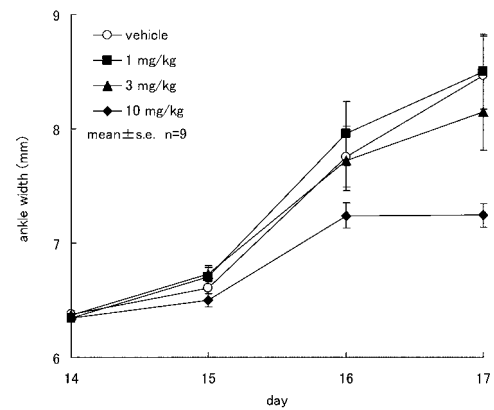
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
		A 6 1 P 9/10	

- (72)発明者 佐藤 健一郎
東京都千代田区神田神保町一丁目 1 0 5 番地
- (72)発明者 鹿内 大輔
東京都千代田区神田神保町一丁目 1 0 5 番地
- (72)発明者 山田 林太郎
東京都千代田区神田神保町一丁目 1 0 5 番地
- (72)発明者 桜田 勝彦
東京都千代田区神田神保町一丁目 1 0 5 番地

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 0 2 4 0 (WO, A 1)
特開平 1 0 - 0 8 7 4 9 1 (JP, A)
特表 2 0 0 4 - 5 1 6 2 5 2 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 1 5 / 0 0 - 2 2 7 / 1 2
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
CAp l u s / R E G I S T R Y (STN)