(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-518434
(P2024-518434A)
(43)公表日　令和6年5月1日(2024.5.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）	
C07D 487/10	*(2006.01)*	C07D	487/10		CSP	4C050
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		ZNA	4C065
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00			4C072
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105		4C086
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10			

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全156頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-568501(P2023-568501)
(86)(22)出願日　令和4年5月6日(2022.5.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月22日(2023.11.22)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/091065
(87)国際公開番号　WO2022/237626
(87)国際公開日　令和4年11月17日(2022.11.17)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/092256
(32)優先日　令和3年5月8日(2021.5.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　397060175
ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
ベルギー国 ベー．－２３４０ ベルセトルンハウッサーヴェヒ ３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100194423
弁理士　植竹 友紀子
最終頁に続く

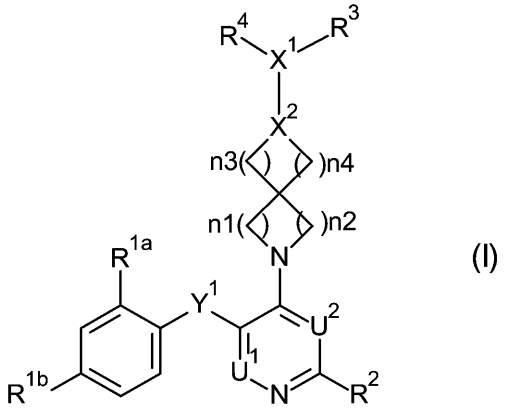
(54)【発明の名称】　置換スピロ誘導体

(57)【要約】
本発明は、哺乳動物における治療及び／又は予防に有用な医薬品、そのような化合物を含む医薬組成物、並びに癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病などの疾患の治療に有用なメニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤としてのそれらの使用に関する。

10

20

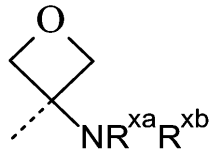
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



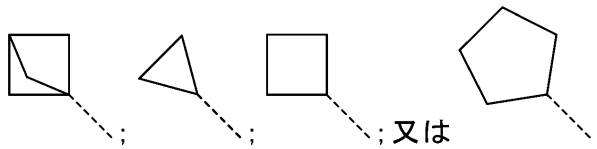
(I)

、

の化合物、又はその互変異性体若しくは立体異性体［式中、
Ｒ^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{xa}Ｒ^{xb}；又は
【化２】



を表し；
Ｒ^{xa}及びＲ^{xb}は、水素；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～4}$アルキル；１、２又は３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；及び１個の－ＯＨ、－ＯＣ$_{1～4}$アルキル又はＮＲ^{11c}Ｒ^{11d}で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
Ｒ^{1b}は、Ｆ又はＣｌを表し；
Ｙ^{1}は、－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－ＮＲ^{5c}－を表し；
Ｒ^{2}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}からなる群から選択され；
Ｕ^{1}及びＵ^{2}は、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し；
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、それぞれ独立して、１及び２から選択され；
Ｘ^{1}はＣＨを表し、Ｘ^{2}はＮを表し；
Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル；
【化３】



；

；

；又は

を表し；
Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}、Ｒ^{7a}、及びＲ^{7b}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
Ｒ^{3}は、Ｈｅｔ^{1}、Ｈｅｔ^{2}、Ｃｙ^{2}及び－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ^{xc}Ｒ^{xd}からなる群から選択され；
Ｒ^{xc}は、Ｃｙ^{1}；Ｈｅｔ^{5}；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃｙ^{1}；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｈｅｔ^{3}；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｈｅｔ^{4}；又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－フェニルを表し；

R^{xd}は水素；$C_{1\sim4}$アルキル；又はハロ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１、２若しくは３個の置換基で置換されている$C_{1\sim4}$アルキルを表し；

又は、R^{xc}及びR^{xd}は一緒になって、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１個の追加のヘテロ原子とを含有する４～７員単環式完全飽和ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^1は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子はＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；

前記ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、R^6及び－Ｃ（＝Ｏ）－R^8からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく、前記ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、ハロ、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、$C_{1\sim4}$アルキル、オキソ、－$NR^{9a}R^{9b}$及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^2は、Ｃ－結合ピラゾリル又はトリアゾリルを表し；１個の窒素原子上でR^{6a}で置換されており；

R^6は、Het^3；－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^8；Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル；並びに；－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、並びにＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{6a}は、－$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}、及びHet^{6a}からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{1\sim6}$アルキルを表し；

R^8は、－ＯＨ、ハロ、シアノ、－$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}、及びHet^{6a}からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルを表し；

Het^3及びHet^5は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又はＯ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、$C_{1\sim4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$、又はオキソで場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリル

が、１個の窒素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；

Ｈｅｔ^{3a}及びＨｅｔ^{5a}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、又はオキソで場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが、１個の窒素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；

Ｈｅｔ^{4}及びＨｅｔ^{7}は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含む単環式Ｃ結合５又は６員芳香環を表し；前記５員芳香環は、１個の窒素原子上でＣ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；前記５又は６員芳香環は、１個の炭素原子上で、－ＯＨで場合により置換されていてもよく；

Ｈｅｔ^{6a}及びＨｅｔ^{8}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、及び－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で、１又は２個の炭素原子上で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；

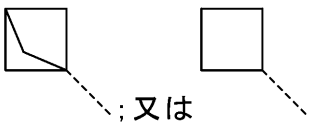
Ｈｅｔ^{8a}は、それぞれ独立して、２個のＮ原子と、場合により１個のＯ、Ｓ及びＮから選択される追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、及び－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で１又は２個の炭素原子上で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；

Ｈｅｔ^{6b}は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し、前記Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよく；ここで、前記ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子において、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃｙ^{3}、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃｙ^{3}、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよ

く；
Ｃｙ^{1}は、－ＯＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{3～6}$シクロアルキルを表し；
Ｃｙ^{2}は、－ＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}；Ｈｅｔ^{6a}；Ｈｅｔ^{6b}；並びにＨｅｔ^{3a}、Ｈｅｔ^{6a}、Ｈｅｔ^{6b}及びＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{3～7}$シクロアルキルを表し；前記Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、ハロ、Ｒ^{6}、Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の更なる置換基で場合により置換されていてもよく；
Ｃｙ^{3}はＣ$_{3～7}$シクロアルキルを表し；前記Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、１、２又は３個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は、水素；Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｈｅｔ^{5}；－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ^{16}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｈｅｔ^{3a}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{14}；
ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}及びシアノからなる群からそれぞれ独立して選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；並びに；ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；からなる群から選択され；
Ｒ^{11a}、Ｒ^{11b}、Ｒ^{13a}、Ｒ^{13b}、Ｒ^{15a}、Ｒ^{15b}、Ｒ^{17a}、及びＲ^{17b}は、水素及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
Ｒ^{11c}及びＲ^{11d}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル及び－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
Ｒ^{14}はＨｅｔ^{5a}；Ｈｅｔ^{8a}；又は－ＮＲ^{13a}Ｒ^{13b}及びＨｅｔ^{8a}からなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルを表し；
Ｒ^{16}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{17a}Ｒ^{17b}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｈｅｔ^{5}、Ｈｅｔ^{7}又はＨｅｔ^{8}を表す］
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項２】
Ｒ^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{xa}Ｒ^{xb}を表し；
Ｒ^{xa}及びＲ^{xb}は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～4}$アルキル；及び１、２又は３個のハロ原子で置換されているＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
Ｒ^{1b}は、Ｆを表し；
Ｙ^{1}は－Ｏ－を表し；
Ｒ^{2}は、水素を表し；
Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル；

【化４】



を表し；
Ｒ^{3}は、Ｈｅｔ^{1}及びＣｙ^{2}からなる群から選択され；
Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、Ｒ^{6}及び－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{8}からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子において、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合によ

り置換されていてもよく；
　R^6は、Het^3；Het^3、Het^4、Het^{6a}、Cy^1、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキル－$C_{3～6}$シクロアルキル及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されている$C_{1～6}$アルキル；からなる群から選択され；
　R^8は、－ＯＨ及び－$NR^{11a}R^{11b}$からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{1～6}$アルキルを表し；
　Het^3及びHet^5は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；
　前記ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上で－ＯＨ又はオキソで場合により置換されていてもよく；
　Het^4は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択される１個、２個、又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合５又は６員芳香環を表し；前記５又は６員芳香環は、１個の炭素原子上で－ＯＨで場合により置換されていてもよく；
　Het^{6a}は、１個のＮ原子と場合により、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよい、単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、オキソ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキル及び－Ｏ－$C_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１個、２個、３個又は４個の置換基で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、
　－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
　Het^{6b}は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し、前記Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよく；前記ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、－（Ｃ＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
　Cy^1は、－ＯＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－$C_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１個、２個、又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキルを表し；
　Cy^2は、－$NR^{9a}R^{9b}$、Het^{6a}、及びHet^{6b}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換された$C_{3～7}$シクロアルキルを表し；
　R^{9a}及びR^{9b}は、水素；$C_{1～4}$アルキル；$C_{3～6}$シクロアルキル；Het^5；－$C_{1～4}$アルキル－R^{16}；及び；１個、２個又は３個の－Ｏ－$C_{1～4}$アルキルで置換された$C_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
　R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}及びR^{11b}は、$C_{1～4}$アルキルを表し；
　R^{16}はHet^5を表す、
　請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　R^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$を表し；
　R^{xa}及びR^{xb}は、$C_{1～4}$アルキルを表し；
　R^{1b}は、Ｆを表し；
　Y^1は－Ｏ－を表し；
　R^2は、水素を表し；

R^4はイソプロピルを表し；
R^3は、Het^1及びCy^2からなる群から選択され；
Het^1は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、R^6からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；
R^6は、１個のHet^3で置換された$C_{1～6}$アルキルを表し；
Het^3は、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、前記Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；
Het^{6a}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上で１個の－Ｏ－$C_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Het^{6b}は、１個のＮ原子と場合によりＯ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、－（Ｃ＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$で場合により置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Cy^2は、Het^{6a}及びHet^{6b}からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{3～7}$シクロアルキルを表し；
R^{10a}及びR^{10b}は、$C_{1～4}$アルキルを表す、
請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
R^3がHet^1を表す、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
ｎ１が１であり、ｎ２が２であり、ｎ３が１であり、ｎ４が１である、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
U^1がＮを表す、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
R^3がHet^1を表し；
Het^1は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；前記ヘテロシクリルが、１個の窒素上でR^6で置換されており；前記ヘテロシクリルが、１個又は２個の炭素原子において、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
R^6が、Het^3、Het^4、Het^{6a}及びCy^1からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択される、
請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項９】
薬学的に許容される担体を、治療有効量の請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物と混合することを含む、請求項８に記載の医薬組成物を調製するためのプロセス。
【請求項１０】
薬剤として使用するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病の予防又は治療に使用するための、請求項

１～７のいずれか一項に記載の化合物又は請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
癌が、白血病、骨髄腫又は固形腫瘍癌、例えば前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫から選択される、請求項１１に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。
【請求項１３】
前記白血病が、急性白血病、慢性白血病、骨髄性白血病（myeloid leukemias）、骨髄性白血病（myelogeneous leukemias）、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、ＭＬＬ再編成白血病、ＭＬＬ－ＰＴＤ白血病、ＭＬＬ増幅白血病、ＭＬＬ陽性白血病、及びＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャを示す白血病から選択される、請求項１２に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。
【請求項１４】
癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病から選択される障害を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物又は請求項８に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項１５】
前記障害が癌である、請求項１３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳動物における治療及び／又は予防に有用な医薬品、そのような化合物を含む医薬組成物、並びに癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病などの疾患の治療に有用なメニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤としてのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
混合系統白血病遺伝子ＭＬＬ；ＭＬＬ１　ＫＭＴ２Ａ）に影響を及ぼす染色体再配列は、全ての年齢層にわたって攻撃的な急性白血病をもたらし、依然としてほとんどが不治の疾患であり、新規治療アプローチの緊急の必要性を強調している。ＭＬＬのこれらの染色体転座を有する急性白血病は、リンパ系疾患、骨髄性疾患又は二重表現型疾患を表し、成人の急性白血病の５～１０％及び乳児の急性白血病の約７０％を構成する（Ｍａｒｓｃｈａｌｅｋ，Ｂｒ　Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ　２０１１．１５２（２），１４１－５４；Ｔｏｍｉｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｅｄｉａｔｒ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃａｎｃｅｒ　２００７．４９（２），１２７－３２）。
【０００３】
ＭＬＬは、リジン４（Ｈ３Ｋ４）上のヒストンＨ３をメチル化するヒストンメチルトランスフェラーゼであり、多タンパク質複合体において機能する。Ｍｌｌ１の誘導可能な機能喪失対立遺伝子の使用は、Ｍｌｌ１が造血幹細胞（ＨＳＣ）の維持及びＢ細胞の発生において必須の役割を果たすが、そのヒストンメチルトランスフェラーゼ活性は造血には必須ではないことを実証した（Ｍｉｓｈｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐ　２０１４．７（４），１２３９－４７）。
【０００４】
ＭＬＬと６０を超える異なるパートナーとの融合が今日までに報告されており、白血病形成／進行と関連付けられている（Ｍｅｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ　２０１３．２７，２１６５－２１７６）。興味深いことに、ＭＬＬのＳＥＴ（Ｓｕ（ｖａｒ）３－９、ｚｅｓｔｅのエンハンサー、及びｔｒｉｔｈｏｒａｘ）ドメインは、キメラタンパク質に保持されず、融合パートナーによって置き換えられる（Ｔｈｉｅｌ　ｅｔ　ａｌ

．，Ｂｉｏｅｓｓａｙｓ ２０１２．３４，７７１－８０）。融合パートナーによるＤｏｔ１Ｌ及び／又はｐＴＥＦｂ複合体のようなクロマチン修飾酵素の動員は、最も顕著なものとしてＨＯＸＡ遺伝子（例えば、ＨＯＸＡ９）及びＨＯＸ補因子ＭＥＩＳ１を含むＭＬＬ標的遺伝子の転写及び転写伸長の増強をもたらす。これらの遺伝子の異常な発現は、造血分化を阻止し、増殖を増強する。

【０００５】

多発性内分泌腫瘍１型（ＭＥＮ １）遺伝子によってコードされる髄膜は、遍在的に発現され、主に核内に局在する。これは、多数のタンパク質と相互作用することが示されており、したがって、種々の細胞プロセスに関与する。メニンの最もよく理解されている機能は、ＭＬＬ融合タンパク質の発癌性補因子としてのその役割である。メニンは、全ての融合タンパク質に保持されているＭＬＬのＮ末端断片内の２つのモチーフ、ＭＢＭ１（メニン結合モチーフ１）及びＭＢＭ２と相互作用する（Ｔｈｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｅｓｓａｙｓ ２０１２．３４，７７１－８０）。メニン／ＭＬＬ相互作用は、水晶体上皮由来増殖因子（ＬＥＤＧＦ）のための新しい相互作用表面の形成をもたらす。ＭＬＬはＬＥＤＧＦに直接結合するが、メニンは、ＭＬＬとＬＥＤＧＦとの間の安定な相互作用、及びＬＥＤＧＦのＰＷＷＰドメインを介したＭＬＬ複合体の遺伝子特異的クロマチン動員に必須である（Ｃｅｒｍａｋｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０１４．１５，５１３９－５１；Ｙｏｋｏｙａｍａ ＆ Ｃｌｅａｒｙ，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２００８．８，３６－４６）。更に、多くの遺伝子研究は、メニンがＭＬＬ融合タンパク質による発癌性形質転換に厳密に必要であることを示しており、これは、魅力的な治療標的としてのメニン／ＭＬＬ相互作用を示唆している。例えば、Ｍｅｎ１の条件的欠失は、ＭＬＬ融合物を異所的に発現する骨髄前駆細胞における白血球形成を防止する（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ２００６．１０３，１０１８－２３）。同様に、機能喪失変異によるメニン／ＭＬＬ融合相互作用の遺伝子破壊は、ＭＬＬ融合タンパク質の発癌特性を抑止し、インビボで白血病の発症を阻止し、ＭＬＬ形質転換白血病性芽球の分化ブロックを放出する。これらの研究はまた、メニンがＭＬＬ融合タンパク質によるＨＯＸ遺伝子発現の維持に必要であることを示した（Ｙｏｋｏｙａｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ２００５．１２３，２０７－１８）。更に、メニン／ＭＬＬ相互作用の小分子阻害剤が開発されており、このタンパク質／タンパク質相互作用の創薬可能性を示唆しており、ＡＭＬの前臨床モデルにおける有効性も実証されている（Ｂｏｒｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２０１５．２７，５８９－６０２；Ｃｉｅｒｐｉｃｋｉ ａｎｄ Ｇｒｅｍｂｅｃｋａ，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２０１４．６，４４７－４６２）。メニンが正常な造血中のＭＬＬ １の必須の補因子ではないという観察と合わせて（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ ２０１３．１２２，２０３９－２０４６）、これらのデータは、メニン／ＭＬＬ相互作用の破壊を、活性ＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子シグネチャを有するＭＬＬ再編成白血病及び他の癌の処置のための有望な新しい治療アプローチとして検証する。例えば、ＭＬＬ遺伝子の５’領域内の内部の部分的縦列重複（ＰＴＤ）は、主としてデノボ及び二次性ＡＭＬ並びに骨髄異形成症候群に見られる別の主要な異常を表す。ＭＬＬ－ＰＴＤの分子機構及び生物学的機能は十分に理解されていないが、メニン／ＭＬＬ相互作用に影響を及ぼす新しい治療標的化戦略もまた、ＭＬＬ－ＰＴＤ関連白血病の治療に有効であることが判明し得る。更に、去勢抵抗性前立腺癌は、メニン／ＭＬＬ相互作用に依存することが示されている（Ｍａｌｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｍｅｄ ２０１５．２１，３４４－５２）。

【０００６】

ＭＬＬタンパク質は、科学分野ではヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）タンパク質としても知られている（ＵｎｉＰｒｏｔアクセッション番号Ｑ０３１６４）。

【０００７】

いくつかの参考文献には、メニン－ＭＬＬ相互作用を標的とする阻害剤が記載されている：国際公開第２０１１０２９０５４号、Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２０１６，５９，８９

２－９１３には、チエノピリミジン及びベンゾジアゼピン誘導体の調製が記載されており、国際公開第２０１４１６４５４３号には、チエノピリミジン及びチエノピリジン誘導体が記載されており、Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｍａｒｃｈ ２０１２，８，２７７－２８４及びＲｅｎ，Ｊ．；ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ（２０１６），２６（１８），４４７２－４４７６には、チエノピリミジン誘導体が記載されており、Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２０１４，５７，１５４３－１５５６には、ヒドロキシ及びアミノメチルピペリジン誘導体が記載されており、Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２０１４，６，４４７－４６２は、小分子及びペプチド模倣化合物を概説しており、国際公開第２０１６１９５７７６号には、フロ［２，３－ｄ］ピリミジン、９Ｈ－プリン、［１，３］オキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン、［１，３］オキサゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン、［１，３］チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン及びチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体が記載されている。国際公開第２０１６１９７０２７号には、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン、５，６，７，８－テトラヒドロピリド］４，３－ｄ］ピリミジン、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン及びキノリン誘導体が記載されており、国際公開第２０１６０４０３３０号には、チエノピリミジン及びチエノピリジン化合物が記載されている。国際公開第２０１７１９２５４３号は、メニン阻害剤としてピペリジンを記載している。国際公開第２０１７１１２７６８号、国際公開第２０１７２０７３８７号、国際公開第２０１７２１４３６７号、国際公開第２０１８０５３２６７号及び国際公開第２０１８０２４６０２号は、メニン－ＭＬＬ相互作用の阻害剤を記載している。国際公開第２０１７１６１００２号及び国際公開第２０１７１６１０２８号には、メニン－ＭＬＬの阻害剤が記載されている。国際公開第２０１８０５０６８６号、国際公開第２０１８０５０６８４号及び国際公開第２０１８１０９０８８号は、メニン－ＭＬＬ相互作用の阻害剤を記載している。国際公開第２０１８２２６９７６号は、メニンとＭＬＬタンパク質との相互作用を阻害するための方法及び組成物を記載している。国際公開第２０１９０６０３６５号には、メニン－ＭＬＬの置換阻害剤が記載されている。Ｋｒｉｖｔｓｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２０１９．Ｎｏ．６ Ｖｏｌ．３６，６６０－６７３には、メニン－ＭＬＬ阻害剤が記載されている。

【０００８】

国際公開第２０２００６９０２７号パンフレットは、メニンの阻害剤を開示している。国際公開第２０１８１７５７４６号は、血液悪性腫瘍及びユーイング肉腫を治療するための方法を開示している。国際公開第２０２００４５３３４号は、医薬組成物に使用されるアザビシクロ誘導体を開示している。国際公開第２０１９１２０２０９号は、メニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤として置換複素環式化合物を開示している。中国特許第１１１２９７８６３号は、メニン混合系統白血病（ＭＬＬ）阻害剤の使用を開示している。国際公開第２０２１１２１３２７号は、置換直鎖スピロ誘導体及びメニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤としてのそれらの使用を記載している。

【発明の概要】

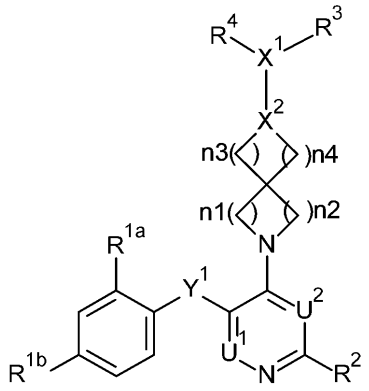
【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明は、式（Ｉ）

【００１０】

【化１】



(I)

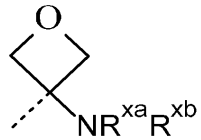
、

の新規の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体［式中、

R^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{xa}Ｒ^{xb}を表し；又は

【００１１】

【化２】



を表し；

Ｒ^{xa}及びＲ^{xb}は、水素；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～4}$アルキル；１、２又は３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；及び１個の－ＯＨ、－ＯＣ$_{1～4}$アルキル又はＮＲ^{11c}Ｒ^{11d}で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{1b}は、Ｆ又はＣｌを表し；

Y^1は、－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－ＮＲ^{5c}－を表し；

R^2は、水素、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}からなる群から選択され；

U^1及びU^2は、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し；

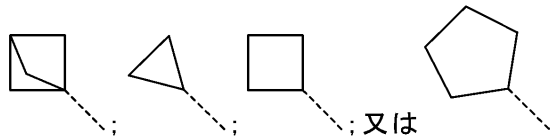
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され；

X^1はＣＨを表し、X^2はＮを表し；

R^4は、Ｃ$_{1～5}$アルキル；

【００１２】

【化３】



；；；又は

を表し；

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}、Ｒ^{7a}、及びＲ^{7b}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^3は、Ｈｅｔ^1、Ｈｅｔ^2、Ｃｙ^{2}及び－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ^{xc}Ｒ^{xd}からなる群から選択され；

Ｒ^{xc}は、Ｃｙ^1；Ｈｅｔ^5；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃｙ^1；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｈｅｔ^3；－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｈｅｔ^4；又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－フェニルを表し；

Ｒ^{xd}は水素；Ｃ$_{1～4}$アルキル；又はハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル及びシア

ノからなる群から選択される１、２若しくは３個の置換基で置換されている$C_{1～4}$アルキルを表し；

又は、R^{xc}及びR^{xd}は一緒になって、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１個の追加のヘテロ原子とを含有する４～７員単環式完全飽和ヘテロシクリルを形成し、ここで、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^1は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子はＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；

当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、R^6及び－Ｃ（＝Ｏ）－R^8からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく、当該ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、ハロ、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、$C_{1～4}$アルキル、オキソ、－$NR^{9a}R^{9b}$及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^2は、Ｃ－結合ピラゾリル又はトリアゾリルを表し；１個の窒素原子上でR^{6a}で置換されており；

R^6は、Het^3；－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^8；又はHet^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、－ＣＮ、－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル；－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキル－$C_{3～6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキル；並びに；－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3～6}$シクロアルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキル、並びにＯＨ、－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1～4}$アルキル、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1～4}$アルキルからなる群から選択され；

R^{6a}は、－$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}、及びHet^{6a}からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{1～6}$アルキルを表し；

R^8は、－ＯＨ、ハロ、シアノ、－$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}、及びHet^{6a}からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルを表し；

Het^3及びHet^5は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又はＯ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上で、$C_{1～4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$、又はオキソで場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素原子上で、$C_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；

Het^{3a}及びHet^{5a}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、$C_{1\sim4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、$-NR^{11a}R^{11b}$、又はオキソで場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素原子上で、$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；

Het^{4}及びHet^{7}は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含む単環式Ｃ結合５又は６員芳香環を表し；当該５員芳香環は、１個の窒素原子上で$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；当該５又は６員芳香環は、１個の炭素原子上で、－ＯＨで場合により置換されていてもよく；

Het^{6a}及びHet^{8}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、オキソ、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-O-C_{3\sim6}$シクロアルキル、$-S(=O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、シアノ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、$-O-C_{1\sim4}$アルキル、$-O-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、及び$-O-(C=O)-C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で、１又は２個の炭素原子上で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、$-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル及び$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；

Het^{8a}は、それぞれ独立して、２個のＮ原子と、場合により１個のＯ、Ｓ及びＮから選択される追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合型４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、オキソ、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-O-C_{3\sim6}$シクロアルキル、$-S(=O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、シアノ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、$-O-C_{1\sim4}$アルキル、$-O-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、及び$-O-(C=O)-C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で１又は２個の炭素原子上で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、$-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル及び$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；

Het^{6b}は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成してもよく；当該ヘテロシクリルが、１個又は２個の炭素原子上で、$C_{1\sim4}$アルキル、－ＯＨ、オキソ、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-NH-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル、$-NH-C(=O)-Cy^{3}$、及び$-O-C_{1\sim4}$からなる群からそれぞれ独立して選択される合計１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよく、当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、$-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル、$-C(=O)-Cy^{3}$、$-(C=O)-C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、$-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、$-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル$-NR^{11a}R^{11b}$、及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；

Cy^{1}は、－ＯＨ、$-NH-C(=O)-C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｎ

Ｈ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{3～6}$シクロアルキルを表し；

Ｃｙ^{2}は、－ＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}；Ｈｅｔ^{6a}；Ｈｅｔ^{6b}；並びにＨｅｔ^{3a}、Ｈｅｔ^{6a}、Ｈｅｔ^{6b}及びＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{3～7}$アルキルを表し；当該Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、ハロ、Ｒ^6、Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の更なる置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｃｙ^{3}はＣ$_{3～7}$シクロアルキルを表し；当該Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、１、２又は３個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は、水素；Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｈｅｔ^5；－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ^{16}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｈｅｔ^{3a}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{14}；

ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}及びシアノからなる群からそれぞれ独立して選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；並びに；ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；からなる群から選択され；

Ｒ^{11a}、Ｒ^{11b}、Ｒ^{13a}、Ｒ^{13b}、Ｒ^{15a}、Ｒ^{15b}、Ｒ^{17a}、及びＲ^{17b}は、水素及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Ｒ^{11c}及びＲ^{11d}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル及び－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Ｒ^{14}はＨｅｔ^{5a}；Ｈｅｔ^{8a}；又は－ＮＲ^{13a}Ｒ^{13b}及びＨｅｔ^{8a}からなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルを表し；

Ｒ^{16}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{17a}Ｒ^{17b}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｈｅｔ^5、Ｈｅｔ^{7}又はＨｅｔ^{8}を表す］に関する。

並びにそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【００１３】

本発明はまた、治療有効量の式（Ｉ）の化合物と、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物と、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。

【００１４】

更に、本発明は、薬剤として使用するための式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物、並びに癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病の治療又は予防に使用するための式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物に関する。

【００１５】

特定の実施形態では、本発明は、癌の治療にか、又は癌の予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物に関する。

【００１６】

特定の実施形態では、当該癌は、白血病、骨髄腫又は固形腫瘍癌（例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫など）から選択される。いくつかの実施形態では、白血病としては、急性白血病、慢性白血病、骨髄性白血病（myeloid leukemias）、骨髄性白血病（myelogeneous leukemias）、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、ＭＬＬ再編成白血病、ＭＬＬ－ＰＴＤ白血病、ＭＬＬ増幅白血病、ＭＬＬ陽性白血病、ＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャを示す白血病などが挙げられる。

【００１７】

本発明はまた、癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病の治療又は予防に使用する

ための追加の医薬品と組み合わせた、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用に関する。

【００１８】

更に、本発明は、本発明による医薬組成物を調製するためのプロセスに関し、プロセスは、薬学的に許容される担体が、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物と均質に混合されることを特徴とする。

【００１９】

本発明はまた、癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病の治療又は予防における同時、別個又は逐次使用のための併用製剤としての、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物、及び追加の医薬品を含む製品に関する。

【００２０】

更に、本発明は、温血動物における細胞増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、有効量の本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は医薬組成物若しくは組み合わせを当該動物に投与することを含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

本明細書で使用するとき、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを表す。

【００２２】

本明細書で使用するとき、接頭辞「Ｃ$_{x}$～$_{y}$」（ｘ及びｙが整数である場合）は、所与の基における炭素原子の数を指す。したがって、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル基は、１～６個の炭素原子を含有する、などである。

【００２３】

基又は基の一部として本明細書で使用される「Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチルなどの１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素ラジカルを表す。

【００２４】

同様に、基又は基の一部として本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシルなど、１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素ラジカルを表す。

【００２５】

基又は基の一部として本明細書で使用される「Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルなどの３～６個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素ラジカルを定義する。

【００２６】

基又は基の一部として本明細書で使用される「Ｃ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの３～７個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素ラジカルを定義する。

【００２７】

Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$又はＳＯ$_{2}$がスルホニル部分を表すことは、当業者にとって明らかであろう。

【００２８】

ＣＯ又はＣ（＝Ｏ）がカルボニル部分を表すことは、当業者にとって明らかであろう。

【００２９】

－ＣＲＲ－などの基が、以下を表すことは、当業者には明らかであろう

【００３０】

【化４】



。

そのような基の例は、－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－である。

【００３１】

－ＮＲ－などの基が、

【００３２】

【化５】



を表すことは、当業者には明らかであろう。そのような基の例は、－ＮＲ^{5c}－である。

【００３３】

１個のＮ原子及び場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮら選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子を含有する「単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル」という用語は、４～７個の環員を有し、１個の窒素原子及び場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子を含有する完全飽和環状炭化水素ラジカル、例えばＣ結合アゼチジニル、Ｃ結合ピロリジニル、Ｃ結合モルホリニル及びＣ結合ピペリジニルを定義する。１個のＮ原子と、場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含む「単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル」という用語は、同様に定義されるが、窒素原子を介して式（Ｉ）の分子の残りの部分に結合している。例は、Ｎ－結合アゼチジニル、Ｎ－結合ピロリジニル、Ｎ－結合モルホリニル、Ｎ－結合チオモルホリニル、Ｎ－結合ピペラジニル、Ｎ－結合１，４－ジアゼパニル、及びＮ－結合ピペリジニルである。２個のＲ基が一緒になって、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、１個のＮ原子と、場合により１個のＯ、Ｓ及びＮから選択される追加のヘテロ原子とを含有する４～７員単環式完全飽和ヘテロシクリルを形成すると、同様に定義される。

【００３４】

「それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル」という用語は、４～７個の環員を有し、それぞれが独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む完全飽和環状炭化水素ラジカル、例えばＣ結合アゼチジニル、Ｃ結合ピロリジニル、Ｃ結合モルホリニル、Ｃ結合テトラヒドロフラニル、Ｃ結合チオラニル、Ｃ結合オキセタニル、Ｃ結合チエタニル、Ｃ結合テトラヒドロピラニル、及びＣ結合ピペリジニルを定義する。「２個のＮ原子と場合によりＯ、Ｓ及びＮから選択される１個の追加のヘテロ原子を含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル」という用語は、４～７個の環員を有し、２個の窒素原子及び場合によりＯ、Ｓ及びＮから選択される１個の追加のヘテロ原子、例えばＮ結合ピペラジニル及びＮ結合１，４－ジアゼパニルを含有する完全飽和環状炭化水素ラジカルを定義する。

【００３５】

明確にするために、４～７員の完全又は部分飽和ヘテロシクリルは、ヘテロ原子を含む４～７個の環員を有する。

【００３６】

「１又は２個の窒素原子及び場合によりカルボニル部分を含む単環式５又は６員芳香環」の非限定的な例には、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、１，２，４－トリアジニル、１，２－ジヒドロ－２－オキソ－５－ピリミジニル、１，２－ジヒドロ－２－オキソ－６－ピリジニル、１，２－ジヒドロ－２－オキソ－４－ピ

リジニル、及び１，６－ジヒドロ－６－オキソ－３－ピリダジニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００３７】

それぞれがＯ、Ｓ、及びＮから独立して選択される１、２、又は３個のヘテロ原子を含む単環式Ｃ結合５又は６員芳香環の非限定的な例には、Ｃ結合ピラゾリル、Ｃ結合イミダゾリル、Ｃ結合ピリジニル、Ｃ結合トリアゾリル、Ｃ結合ピリダジニル、Ｃ結合ピリミジニル、Ｃ結合オキサゾリル、Ｃ結合フラニル、Ｃ結合イソチアゾリル、又はＣ結合ピラジニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００３８】

本発明の文脈内で、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリル基には、縮合、スピロ及び架橋環が含まれる。

【００３９】

本発明の文脈内で、二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリル基には、縮合、スピロ及び架橋環が含まれる。

【００４０】

縮合二環式基は、２個の原子及びこれらの原子間の結合を共有する２個の環である。

【００４１】

スピロ二環式基は、単一の原子において結合した２個の環である。

【００４２】

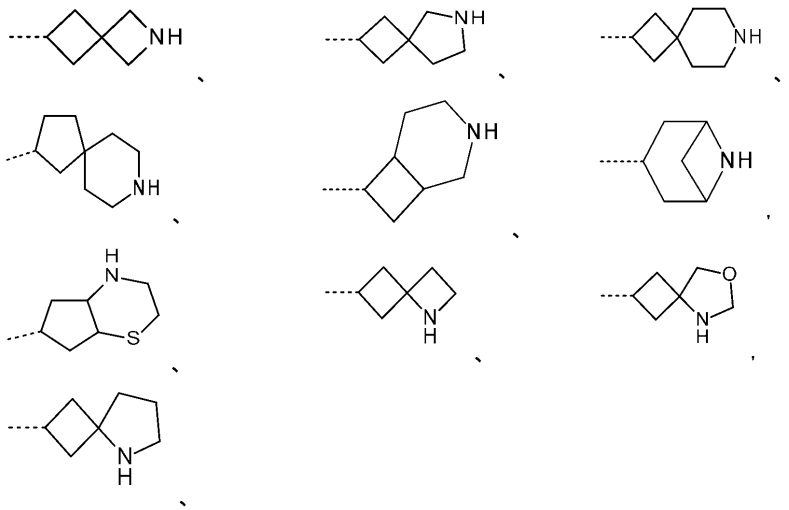
架橋二環式基は、３個以上の原子を共有する２個の環である。

【００４３】

それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個のＮ原子及び場合により１個又は２個の追加のヘテロ原子を含む二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルの例としては、限定されないが、

【００４４】

【化６】



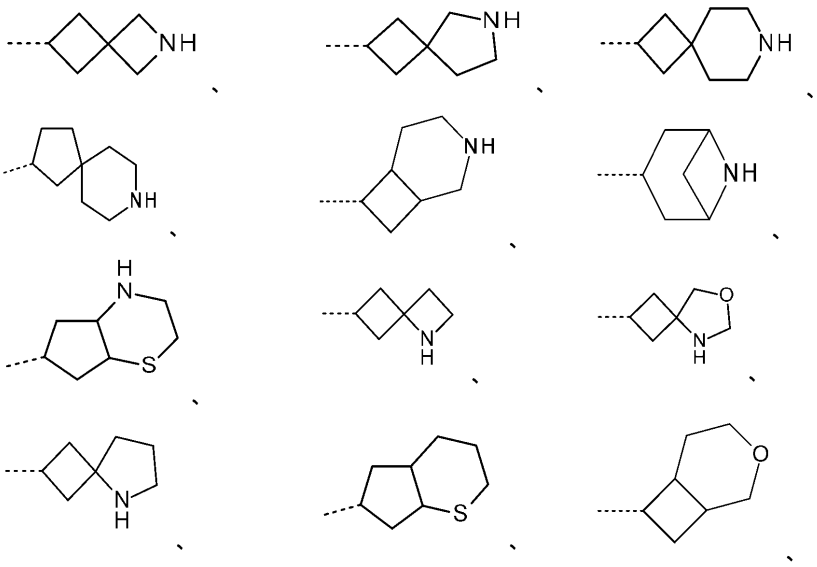
などが挙げられる。

【００４５】

Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルの例としては、限定されないが、

【００４６】

【化７】



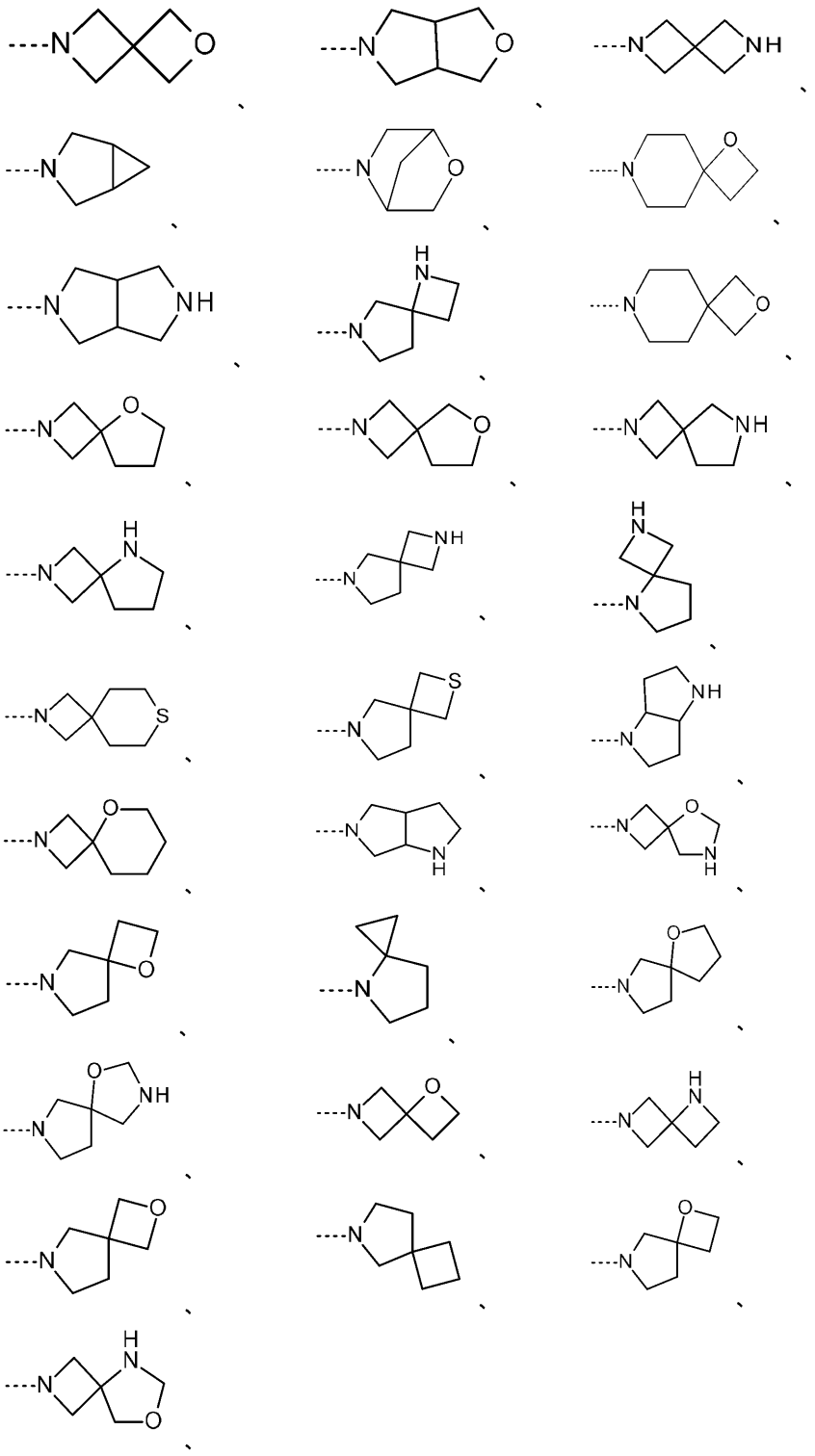
などが挙げられる。

【００４７】

それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個のＮ原子及び場合により１個又は２個の追加のヘテロ原子を含む二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルの例としては、限定されないが、

【００４８】

【化８】



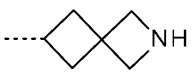
などが挙げられる。

【００４９】

例えば置換基が化学構造、例えば

【００５０】

【化９】



等によって表される場合、

「－－－－」は、式（Ｉ）の分子の残部への結合を表す。

【００５１】

任意の変数が任意の構成要素において２回以上発生する場合、各定義は独立している。

【００５２】

任意の変数が任意の式（例えば、式（Ｉ））において２回以上発生する場合、各定義は独立している。

【００５３】

これに関連して、「からなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい」のような用語が、「からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい」と同等であることも明らかであろう。

【００５４】

一般に、「置換された」という用語が本発明において使用される場合は常に、文脈から特に指示がないか、又はそれから明らかでない限り、「置換」を使用して発現中に示される原子又はラジカル上の１つ以上の水素、特に１～４個の水素、より具体的に１～３個の水素、好ましくは１又は２個の水素、より好ましくは１個の水素が、正常な原子価を超えないという条件で、示された基からの選択で置き換えられること、及びその置換が、化学的に安定な化合物、すなわち、反応混合物からの有用な純度への単離に耐えるのに十分に堅牢な化合物をもたらすことを示すことを意味する。特定の実施形態では、置換基の数が明示的に指定されていない場合、置換基の数は１である。

【００５５】

置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定な化合物」は、反応混合物からの有用な純度への単離に耐えるのに十分に堅牢な化合物を示すことを意味する。

【００５６】

当業者は、「場合により置換された」という用語が、「場合により置換された」を使用して表現中に示される原子又はラジカルが置換されていてもよいか、又は置換されていなくてもよい（これは、それぞれ置換又は非置換を意味する）ことを意味することを理解するであろう。

【００５７】

２つ以上の置換基が部分上に存在する場合、それらは、別段の指示がないか、又は文脈から明らかでない限り、同じ原子上の水素を置き換えることができるか、又はそれらは、その部分における異なる原子上の水素原子を置き換えることができる。

【００５８】

本発明の文脈内で、「飽和」とは、特に明記しない限り、「完全に飽和」を意味する。

【００５９】

別段特定されない限り、又は文脈から明らかでない限り、芳香環及びヘテロシクリル基は、任意の利用可能な環炭素原子（Ｃ結合）又は窒素原子（Ｎ結合）を介して式（Ｉ）の分子の残りの部分に結合することができる。

【００６０】

別段の指定がない限り、又は文脈から明らかでない限り、芳香環及びヘテロシクリル基は、可能であれば、実施形態による炭素及び／又は窒素原子上で場合により置換されていてもよい。

【００６１】

本明細書で使用するとき、「対象」という用語は、治療、観察、若しくは実験の対象であるか、又は対象であったことがある、動物、好ましくは哺乳類（例えば、ネコ、イヌ、霊長類、又はヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【００６２】

本明細書で使用するとき、用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により求められている、治療されている疾患又は障害の症状の緩和又は逆転を含む、組織

系、動物又はヒト内で生体学的反応又は医薬反応を引き出す活性化合物又は医薬的薬剤の量を意味する。

【００６３】

「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む製品、及び特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の製品を包含することを意図する。

【００６４】

本明細書で使用するとき、「治療」という用語は、必ずしも全ての症状の完全な消失を示すものではないが疾患の進行を遅延、妨害、阻止、又は停止させ得る全てのプロセスを指すことを意図する。

【００６５】

本明細書で使用するとき、「（本）発明の化合物」又は「本発明による化合物」という用語は、式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含むことを意味する。

【００６６】

本明細書で使用するとき、実線としてのみ示され、実線のくさび状の結合若しくはハッシュ化されたくさび状の結合として示されないか、又はそうでなければ１つ若しくは２つ以上の原子の周囲に特定の配置（例えば、Ｒ、Ｓ）を有するものとして示される結合を有する任意の化学式は、各可能な立体異性体、又は２つ以上の立体異性体の混合物を企図する。

【００６７】

上記及び下記において、「式（Ｉ）の化合物」という用語は、その互変異性体及びその立体異性体を含むことを意味する。

【００６８】

上記及び下記の「立体異性体（stereoisomer）」、「立体異性体形態（stereoisomeric form）」又は「立体化学的異性体形態」という用語は、互換的に使用される。

【００６９】

本発明は、純粋な立体異性体としてか、又は２つ以上の立体異性体の混合物としてのいずれかの、本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

【００７０】

エナンチオマーは、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体である。１対のエナンチオマーの１：１混合物は、ラセミ体又はラセミ混合物である。

【００７１】

アトロプ異性体（又はアトロポ異性体）は、大きな立体障害に起因して、単結合の周りの束縛回転から生じる、特定の空間配置を有する立体異性体である。式（Ｉ）の化合物の全てのアトロプ異性体は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【００７２】

ジアステレオマー（又はジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち、それらは、鏡像として関連していない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、Ｅ又はＺ配置にあり得る。

【００７３】

二価の環状飽和又は部分飽和ラジカル上の置換基は、シス構成又はトランス配置のいずれかを有し得、例えば、化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、置換基は、シス又はトランス配置にあり得る。

【００７４】

したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、及びそれらの混合物を含む。

【００７５】

全ての用語の意味、すなわち、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、及びそれらの混合物は、

当業者に知られている。

【００７６】

絶対配置は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇシステムに従って特定される。非対称原子における配置は、Ｒ又はＳのいずれかによって特定される。絶対配置が知られていない分解された立体異性体は、

それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、（＋）又は（－）に指定され得る。例えば、絶対配置が知られていない分解されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、（＋）又は（－）に指定され得る。

【００７７】

特定の立体異性体が特定される場合、これは、当該立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち、他の立体異性体の５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、更により好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満と関連していることを意味する。したがって、式（Ｉ）の化合物が、例えば、（Ｒ）として特定される場合、これは、化合物が（Ｓ）異性体を実質的に含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が、例えば、Ｅとして特定される場合、これは、化合物がＺ異性体を実質的に含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が、例えば、シスとして特定される場合、これは、化合物がトランス異性体を実質的に含まないことを意味する。

【００７８】

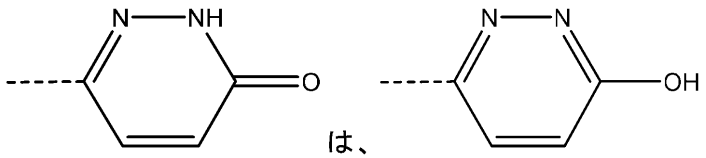
式（Ｉ）による化合物のいくつかは、それらの互変異性形態で存在してもよい。そのような形態は、存在し得る限りにおいて、上記式（Ｉ）に明示的に示されていないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【００７９】

例えば、

【００８０】

【化１０】



と等価である。

【００８１】

したがって、単一の化合物が立体異性体形態及び互変異性形態の両方で存在し得ることになる。

【００８２】

薬学的に許容され得る塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離酸形態又は遊離塩基形態を、適切な塩基又は酸の１つ以上の等価物と、場合により溶媒中で、又は塩が不溶性である媒体中で反応させ、続いて標準的な技術を使用して（例えば、真空で、凍結乾燥法によって、又は濾過によって）、当該溶媒又は当該媒体を除去することによって形成され得る。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本開示の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製されてもよい。

【００８３】

上記又は以下に言及する薬学的に許容される塩は、式（Ｉ）の化合物及びその溶媒和物が形成され得る治療活性な非毒性の酸及び塩基の塩形態を含むことを意味する。

【００８４】

適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸若しくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸などの無機酸；又は例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸

、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラム酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモン酸などの酸などの有機酸を含む。逆に、上記塩形態は、適切な塩基で処理することによって、遊離塩形態に変換されることができる。

【００８５】

酸性プロトンを含有する式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物は、適切な有機塩基及び無機塩基での処理によって、それらの非毒性金属又はアミン塩形態に変換されてもよい。

【００８６】

適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基、例えば、一級、二級及び三級脂肪族アミン及び芳香族アミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、４つのブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ－ｎ－ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリン、及びイソキノリンを有する塩；ベンズアチン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン塩、及びアミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどを有する塩を含む。逆に、塩基形態は、酸で処理することによって、遊離塩基形態に変換されることができる。

【００８７】

溶媒和物という用語は、式（Ｉ）の化合物が形成することができる、溶媒付加形態、並びにその塩を含む。そのような溶媒付加形態の例は、例えば、水和物、アルコラートなどである。

【００８８】

以下に記載されるプロセスで調製される本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、特にエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、これは、技術分野で既知の分解手順に従って互いに分離され得る。式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物のエナンチオマー形態を分離する方法は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィを含む。当該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導されてもよい。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、当該化合物は、立体特異的な調製方法によって合成されるであろう。これらの方法は、有利には、エナンチオマー的に純粋な出発物質を採用するであろう。

【００８９】

本明細書で使用されるとき、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、製品が、少なくとも８０重量％の１つのエナンチオマー及び２０重量％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。好ましくは、製品は、少なくとも９０重量％の１つのエナンチオマー及び１０重量％以下の他のエナンチオマーを含有する。最も好ましい実施形態では、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、組成物が、少なくとも９９重量％の１つのエナンチオマー及び１％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。

【００９０】

本発明はまた、本明細書に列挙されるものと同一である本発明の同位体標識された化合物を包含するが、それは、１つ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子（又は天然に見出される最も豊富な原子）によって置き換えられるという事実のためである。

【００９１】

本明細書で特定される任意の特定の原子又は元素の全ての同位体及び同位体混合物は、天然存在度で、又は同位体濃縮形態でのいずれかで天然に存在しても、合成的に生成されても、本発明の化合物の範囲内で企図される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられ、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}

Ｉ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、及び^{82}Ｂｒなどがある。好ましくは、同位体は、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆの群から選択される。より好ましくは、同位体は、^{2}Ｈである。特に、重水素化合物は、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【００９２】

本発明のある特定の同位体標識された化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識されたもの）は、例えば、基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化（^{3}Ｈ）及び炭素－１４（^{14}Ｃ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さのために有用である。更に、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）などによる置換を行うと、代謝安定性がより高くなり（例えば、インビボにおける半減期が増大し、又は必要な投与量が減少する）、その結果、ある特定の治療的利点が得られ、したがって、状況次第で好ましい場合がある。例えば、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆはなどの陽電子放出同位体は、陽電子放出断層撮影（positron emission tomography、ＰＥＴ）研究に有用である。癌におけるＰＥＴイメージングは、腫瘍の位置特定及び識別、疾患の段階、並びに好適な治療を決定するのに役立つ有用性を見出す。ヒト癌細胞は、潜在的な疾患特異的分子標的である多くの受容体又はタンパク質を過剰発現する。腫瘍細胞上にあるそのような受容体又はタンパク質に、高い親和性及び特異性で結合する放射性標識されたトレーサは、診断イメージング及び標的放射性核種療法（Ｃｈａｒｒｏｎ，Ｃａｒｌｉｅ Ｌ．ｅｔａｌ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２０１６，５７（３７），４１１９－４１２７）の大きな可能性を有する。更に、標的特異的ＰＥＴ放射線トレーサは、例えば、標的発現及び治療応答を測定することによって、病理を調査及び評価するためのバイオマーカーとして使用され得る（Ａｕｓｔｉｎ Ｒ．ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２０１６），ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｃａｎｌｅｔ．２０１６．０５．００８）。

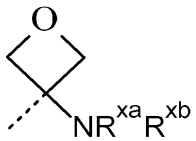
【００９３】

本発明は、特に、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体［式中、

R^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ$R^{xa}$$R^{xb}$；又は

【００９４】

【化１１】



を表し；

R^{xa}及びR^{xb}は、水素；Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1\sim4}$アルキル；及び１、２又は３個のハロ原子で置換されているＣ$_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{1b}は、Ｆ又はＣｌを表し；

Y^{1}は、－Ｃ$R^{5a}$$R^{5b}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ$R^{5c}$－を表し；

R^{2}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、及び－Ｎ$R^{7a}$$R^{7b}$からなる群から選択され；

U^{1}及びU^{2}は、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し；

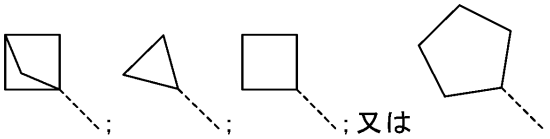
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され；

X^{1}はＣＨを表し、X^{2}はＮを表し；

R^{4}は、Ｃ$_{1\sim5}$アルキル；

【００９５】

【化１２】



を表し；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、及びR^{7b}は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{3}は、Het^{1}、Het^{2}、Cy^{2}及び－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{xc}R^{xd}$からなる群から選択され；

R^{xc}は、Cy^{1}；Het^{5}；－$C_{1\sim6}$アルキル－Cy^{1}；－$C_{1\sim6}$アルキル－Het^{3}；－$C_{1\sim6}$アルキル－Het^{4}；又は－$C_{1\sim6}$アルキル－フェニルを表し；

R^{xd}は水素；$C_{1\sim4}$アルキル；又はハロ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１、２若しくは３個の置換基で置換されている$C_{1\sim4}$アルキルを表し；

又は、R^{xc}及びR^{xd}は一緒になって、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１個の追加のヘテロ原子とを含有する４～７員単環式完全飽和ヘテロシクリルを形成し、ここで、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^{1}は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子はＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；

当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、R^{6}及び－Ｃ（＝Ｏ）－R^{8}からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく、当該ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、ハロ、R^{6}、Het^{6a}、Het^{6b}、$C_{1\sim4}$アルキル、オキソ、－$NR^{9a}R^{9b}$及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Het^{2}は、Ｃ－結合ピラゾリル又はトリアゾリルを表し；１個の窒素原子上でR^{6a}で置換されており；

R^{6}は、Het^{3}；－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^{8}；Het^{3}、Het^{4}、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^{1}、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル；並びに；－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、並びにＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；

R^{6a}は、－$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}、及びHet^{6a}からなる群から選択され

る１個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルを表し；
Ｒ^{8}は、－ＯＨ、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、Ｈｅｔ^{3a}、及びＨｅｔ^{6a}からなる群から選択される１個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルを表し；
Ｈｅｔ^{3}及びＨｅｔ^{5}は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又はＯ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、又はオキソで場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Ｈｅｔ^{3a}及びＨｅｔ^{5a}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と場合によりそれぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、又はオキソで場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素原子上で、Ｃ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Ｈｅｔ^{4}及びＨｅｔ^{7}は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む単環式Ｃ結合５又は６員芳香環を表し；当該５員芳香環は、１個の窒素原子上でＣ$_{1～4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；当該５又は６員芳香環は、１個の炭素原子上で、－ＯＨで場合により置換されていてもよく；
Ｈｅｔ^{6a}及びＨｅｔ^{8}は、それぞれ独立して、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合型の４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、ハロ、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、及び
－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で、場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；
Ｈｅｔ^{8a}は、それぞれ独立して、２個のＮ原子と、場合により１個のＯ、Ｓ及びＮから選択される追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合型４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_{2}$を形成するように置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、ハロ、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、及び－Ｏ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で１又は２個の炭素原子上で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル及び

－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}からなる群から選択される置換基で１個の窒素上で場合により置換されていてもよく；

Ｈｅｔ^{6b}は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよく；当該ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上で、－ＯＨ、オキソ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{10a}Ｒ^{10b}、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃｙ^3、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃｙ^{3}及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換されており；

Ｃｙ^{1}は、－ＯＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１個、２個又は３個の場合により置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{3～6}$シクロアルキルを表し；

Ｃｙ^{2}は、－ＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}；Ｈｅｔ^{6a}；Ｈｅｔ^{6b}；並びにＨｅｔ^{3a}、Ｈｅｔ^{6a}、Ｈｅｔ^{6b}及びＮＲ^{9a}Ｒ^{9b}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{3～7}$シクロアルキルを表し；当該Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、ハロ、Ｒ^6、Ｃ$_{1～4}$アルキル及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の更なる置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｃｙ^{3}はＣ$_{3～7}$シクロアルキルを表し；当該Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルは、１、２又は３個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は、水素；Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｈｅｔ^5；－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｒ^{16}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｈｅｔ^{3a}；－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{14}；

ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及びシアノからなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；並びに；ハロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル及びシアノからなる群から選択される１、２若しくは３個の置換基で置換されているＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{11a}、Ｒ^{11b}、Ｒ^{13a}、Ｒ^{13b}、Ｒ^{15a}、及びＲ^{15b}、Ｒ^{17a}、及びＲ^{17b}は、水素及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Ｒ^{14}はＨｅｔ^{5a}；Ｈｅｔ^{8a}；又は－ＮＲ^{13a}Ｒ^{13b}及びＨｅｔ^{8a}からなる群から選択される１個、２個又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルを表し；

Ｒ^{16}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{17a}Ｒ^{17b}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｈｅｔ^5、Ｈｅｔ^{7}又はＨｅｔ^{8}を表す］

並びにそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【００９６】

本発明は、特に、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体［式中、

Ｒ^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{xa}Ｒ^{xb}を表し；

Ｒ^{xa}及びＲ^{xb}は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～4}$アルキル；及び１、２又は３個のハロ原子で置換されているＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Ｒ^{1b}は、Ｆを表し；

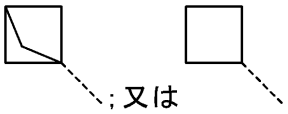
Ｙ^{1}は－Ｏ－を表し；

Ｒ^{2}は、水素を表し；

Ｕ^{1}及びＵ^{2}は、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し；

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され；

X^1はＣＨを表し、X^2はＮを表し；
R^4は、$C_{1\sim5}$アルキル；
【００９７】
【化１３】



を表し；
R^3は、Het^1及びCy^2からなる群から選択され；
Het^1は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、R^6及び－Ｃ（＝Ｏ）－R^8からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
R^6は、Het^3；Het^3、Het^4、Het^{6a}、Cy^1、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；からなる群から選択され；
R^8は、－ＯＨ及び－Ｎ$R^{11a}R^{11b}$からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{1\sim6}$アルキルを表し；
Het^3及びHet^5は、それぞれ独立して、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上で－ＯＨ又はオキソで場合により置換されていてもよく；
Het^4は、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択される１個、２個、又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合５又は６員芳香環を表し；当該５又は６員芳香環は、１個の炭素原子上で－ＯＨで場合により置換されていてもよく；
Het^{6a}は、１個のＮ原子と場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよい、単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個又は２個の炭素原子上で、オキソ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１個、２個、３個又は４個の置換基で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Het^{6b}は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し、当該Ｓ原子は置換されてＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成してもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｎ$R^{10a}R^{10b}$で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Cy^1は、－ＯＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１個、２個、又は３個の置換基で場合により置換されていてもよい、$C_{3\sim6}$シクロアルキルを表し；
Cy^2は、－Ｎ$R^{9a}R^{9b}$、Het^{6a}、及びHet^{6b}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換された$C_{3\sim7}$シクロアルキルを表し；

R^{9a}及びR^{9b}は、水素；$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；Het^{5}；－$C_{1\sim4}$アルキル－R^{16}；及び；１個、２個又は３個の－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換された$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}及びR^{11b}は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し；
R^{16}はHet^{5}を表す］
並びにそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【００９８】

本発明は、特に、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体［式中、
R^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$を表し；
R^{xa}及びR^{xb}は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し；
R^{1b}は、Ｆを表し；
Y^{1}は－Ｏ－を表し；
R^{2}は、水素を表し；
U^{1}及びU^{2}は、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し；
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され；
X^{1}はＣＨを表し、X^{2}はＮを表し；
R^{4}はイソプロピルを表し；
R^{3}は、Het^{1}及びCy^{2}からなる群から選択され；
Het^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、R^{6}からなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよく；
R^{6}は、１個のHet^{3}で置換された$C_{1\sim6}$アルキルを表し；
Het^{3}は、Ｏ、Ｓ及びＮからそれぞれ独立して選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；
Het^{6a}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｎ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の炭素原子上でＯ－$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Het^{6b}は、１個のＮ原子と場合によりＯ及びＮからそれぞれ独立して選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｎ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の炭素原子上で、－（Ｃ＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$で場合により置換されていてもよく；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上で、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルで場合により置換されていてもよく；
Cy^{2}は、Het^{6a}及びHet^{6b}からなる群から選択される１個の置換基で置換された$C_{3\sim7}$シクロアルキルを表し；
R^{10a}及びR^{10b}は、$C_{1\sim4}$アルキルを表す］
並びにそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【００９９】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^{1a}は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$を表す。

【０１００】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^{1b}は、Ｆを表す。

【０１０１】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^2は水素を表す。

【０１０２】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、ｎ１は１であり、ｎ２は２であり、ｎ３は１であり、ｎ４は１である。

【０１０３】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、U^1はＮを表す。

【０１０４】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、U^1はＮを表し、U^2はＮを表す。

【０１０５】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、U^1はＣＨを表し、U^2はＮを表す。

【０１０６】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1は、－Ｏ－を表す。

【０１０７】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1は－Ｏ－を表し；及び

U^2はＮを表す。

【０１０８】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1は－Ｏ－を表し；及び

U^1はＮを表す。

【０１０９】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1は－Ｏ－を表し；

U^2はＮを表し；

R^{1b}は、Ｆを表し；

R^2は水素を表す。

【０１１０】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1は－Ｏ－を表し；
U^1はＮを表し；
R^{1b}は、Ｆを表し；
R^2は水素を表す。
【０１１１】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
Y^1は－Ｏ－を表し；
U^1はＮを表し；
R^{1b}は、Ｆを表し；
R^2は、水素を表し；
R^4はイソプロピルを表す。
【０１１２】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^4はイソプロピルを表す。
【０１１３】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^3は、Het^1又はCy^2を表す。
【０１１４】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^3はCy^2を表す。
【０１１５】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
R^3はHet^1を表す。
【０１１６】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
Het^1は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子はＳ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又は$S(=O)_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；
当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上でR^6で場合により置換されており、ここで、当該ヘテロシクリルは、ハロ、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、$C_{1\sim4}$アルキル、オキソ、$-NR^{9a}R^{9b}$及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で１又は２個の炭素原子上で場合により置換されている。
【０１１７】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3がHet^1を表し；

Het^1は、１個のＮ原子と、場合により、Ｏ、Ｓ、及びＮからそれぞれ独立して選択された１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子はＳ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリル；又は、１個のＮ原子と、場合により、それぞれ独立してＯ、Ｓ及びＮから選択される１個又は２個の追加のヘテロ原子とを含有する二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルであって、当該Ｓ原子は、Ｓ（＝Ｏ）又はＳ（＝Ｏ）$_2$を形成するように置換されていてもよい、二環式Ｃ結合６～１１員完全飽和ヘテロシクリルを表し；

当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上でR^6で場合により置換されており、ここで、当該ヘテロシクリルは、ハロ、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、$C_{1\sim4}$アルキル、オキソ、－$NR^{9a}R^{9b}$及び－ＯＨからなる群からそれぞれ独立して選択される合計１、２、３又は４個の置換基で１又は２個の炭素原子上で場合により置換されている。

【０１１８】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^6は、

Het^3；－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^8；

Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル；並びに；

－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、並びにＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択される。

【０１１９】

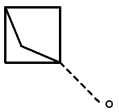
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^6は、Het^3；－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^8；Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－$NR^{11a}R^{11b}$、及び－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で置換された$C_{1\sim6}$アルキル；並びに；－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、並びにＯＨ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で場合により置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択される。

【０１２０】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（

Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
　Ｒ^{4}は、次式を表す。
【０１２１】
【化１４】



【０１２２】
　ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
　Ｒ^{3}がＨｅｔ^{1}を表し；
　Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上でＲ^{6}で置換されており；当該ヘテロシクリルが、１個又は２個の炭素原子上で、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
　Ｒ^{6}が、Ｈｅｔ^{3}、Ｈｅｔ^{4}、Ｈｅｔ^{6a}及びＣｙ^{1}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択される。
【０１２３】
　ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
　Ｕ^{1}はＮを表し；
　Ｒ^{3}がＨｅｔ^{1}を表し；
　Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上でＲ^{6}で置換されており；当該ヘテロシクリルが、１個又は２個の炭素原子上で、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
　Ｒ^{6}が、Ｈｅｔ^{3}、Ｈｅｔ^{4}、Ｈｅｔ^{6a}及びＣｙ^{1}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択される。
【０１２４】
　ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、
　Ｕ^{1}はＮを表し；
　Ｙ^{1}は－Ｏ－を表し；
　Ｒ^{1b}は、Ｆを表し；
　Ｒ^{2}は、水素を表し；
　Ｒ^{4}はイソプロピルを表し；
　Ｒ^{3}がＨｅｔ^{1}を表し；
　Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルが、１個の窒素上でＲ^{6}で置換されており；当該ヘテロシクリルが、１個又は２個の炭素原子上で、合計で１個、２個、３個又は４個のハロ置換基で場合により置換されていてもよく；
　Ｒ^{6}が、Ｈｅｔ^{3}、Ｈｅｔ^{4}、Ｈｅｔ^{6a}及びＣｙ^{1}からなる群からそれぞれ独立して選択される１個又は２個の置換基で場合により置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルか

らなる群から選択される。

【０１２５】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3がＨｅｔ^{1}を表し；

Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上でR^6で置換されており；

R^6は、１個のＨｅｔ^{3}で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルを表す。

【０１２６】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

U^1はＮを表し；

R^3がＨｅｔ^{1}を表し；

Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上でR^6で置換されており；

R^6は、１個のＨｅｔ^{3}で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルを表す。

【０１２７】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、

U^1はＮを表し；

Y^1は－Ｏ－を表し；

R^{1b}は、Ｆを表し；

R^2は、水素を表し；

R^4はイソプロピルを表し；

R^3はＨｅｔ^{1}を表し；

Ｈｅｔ^{1}は、１個のＮ原子を含有する単環式Ｃ結合４～７員完全飽和ヘテロシクリルを表し；当該ヘテロシクリルは、１個の窒素上でR^6で置換されており；

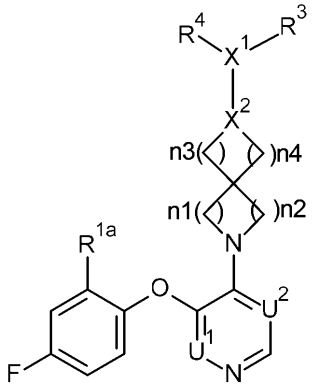
R^6は、１個のＨｅｔ^{3}で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルを表す。

【０１２８】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｙ）の化合物に制限され、

【０１２９】

【化１５】

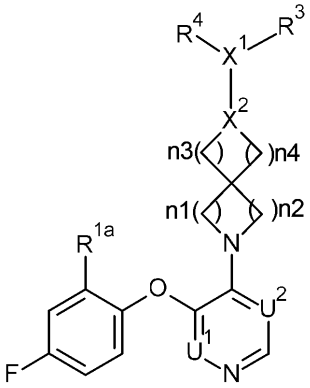


(I-y)

、

式中、R^3は、他の実施形態のいずれかに記載されている式（Ｉ）の化合物又はその任

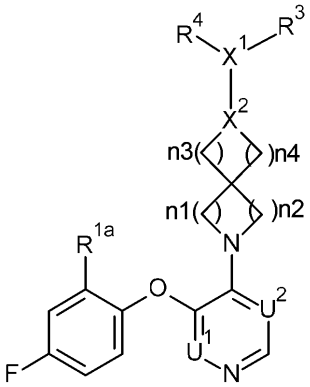
意のサブグループについて定義されている通りである。
【０１３０】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｙ）の化合物に制限され、
【０１３１】
【化１６】



(I-y)

、

式中、Ｒ^{3}はＨｅｔ^{1}を表す。
【０１３２】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｙ）の化合物に制限され、
【０１３３】
【化１７】

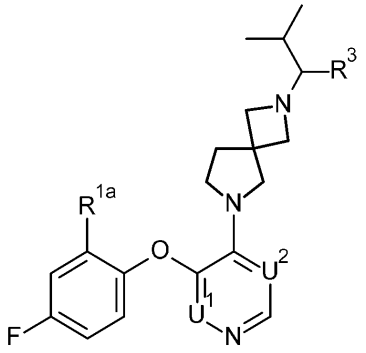


(I-y)

、

Ｒ^{3}はＣｙ^{2}を表す。
【０１３４】
ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｚ）の化合物に制限され、
【０１３５】

【化１８】



(I-z)

、

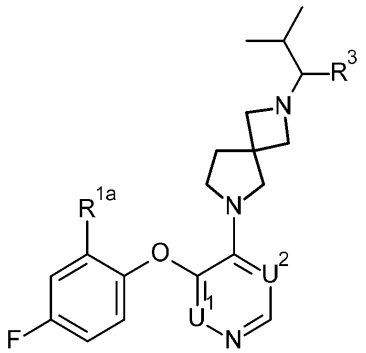
式中、Ｒ^{3}は、他の実施形態のいずれかに記載されている式（Ｉ）の化合物又はその任意のサブグループについて定義されている通りである。

【０１３６】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｚ）の化合物に制限され、

【０１３７】

【化１９】



(I-z)

、

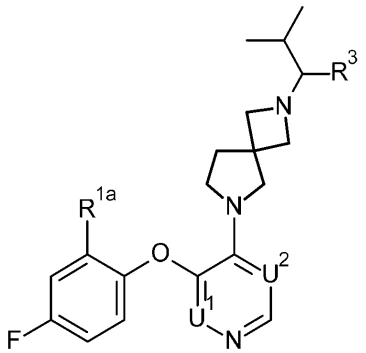
式中、Ｒ^{3}はＨｅｔ^{1}を表す。

【０１３８】

ある実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｚ）の化合物に制限され、

【０１３９】

【化２０】



(I-z)

、

Ｒ^{3}はＣｙ^{2}を表す。

【０１４０】
一実施形態では、本発明は、一般的な反応スキームに定義される式（Ｉ）のサブグループに関する。
【０１４１】
一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、例示された化合物、
その互変異性体及びその立体異性体、
並びにその遊離塩基、任意の薬学的に許容され得る塩及び溶媒和物のいずれかからなる群から選択される。
【０１４２】
上記の実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲内に包含されるとみなされる。
【０１４３】
式（Ｉ）の化合物の調製方法
このセクションでは、文脈がそうでないことを示さない限り、他の全てのセクションにおいて、式（Ｉ）への言及は、本明細書で定義される他の全てのサブグループ及びその実施例も含む。
【０１４４】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの典型的な実施例の一般的な調製を以下に記載し、特定の実施例では、それらは通常、市販されているか、又は有機化学の分野における当業者によって一般的に使用される標準的な合成プロセスによって調製されるかのいずれかである出発物質から調製される。以下のスキームは、本発明の実施例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。
【０１４５】
代替として、本発明の化合物はまた、当業者によって一般的に使用される標準的な合成プロセスと組み合わせて、以下の一般的なスキームに記載されるような類似の反応プロトコルによって調製されてもよい。
【０１４６】
当業者は、スキームに記載される反応において、これは常に明示的に示されていないが、反応性官能基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、又はカルボキシ基）を、これらが最終生成物中に望ましい場合、保護して、反応への望ましくない関与を回避することが必要であり得ることを理解するであろう。一般に、従来の保護基は、標準的な実施に従って使用することができる。保護基は、その後の好都合な段階において、当該技術分野で周知の方法を用いて除去することができる。
【０１４７】
当業者は、スキームに記載された反応において、不活性雰囲気下、例えばN_2ガス雰囲気下などで反応を行うことが賢明又は必要であり得ることを理解するであろう。
【０１４８】
反応混合物を反応作業前に冷却することが必要であり得ることは、当業者にとって明らかであろう（例えば、クエンチング、カラムクロマトグラフィ、抽出など、化学反応の生成物を単離及び精製するために必要な一連の操作を指す）。
【０１４９】
当業者は、撹拌下で反応混合物を加熱することが反応結果を増強し得ることを理解するであろう。いくつかの反応では、従来の加熱の代わりにマイクロ波加熱を使用して、全体的な反応時間を短縮することができる。
【０１５０】
当業者は、以下のスキームに示される別の一連の化学反応もまた、式（Ｉ）の所望の化合物をもたらし得ることを理解するであろう。
【０１５１】
当業者は、以下のスキームに示される中間体及び最終化合物が、当業者によって周知の方法に従って更に官能化され得ることを理解するであろう。本明細書に記載される中間体

及び化合物は、遊離形態で、又はその塩若しくは溶媒和物として単離され得る。本明細書に記載される中間体及び化合物は、互変異性体と立体異性体との混合物の形態で合成することができ、それは、その分野で既知の分解手順に従って互いに分離することができる。

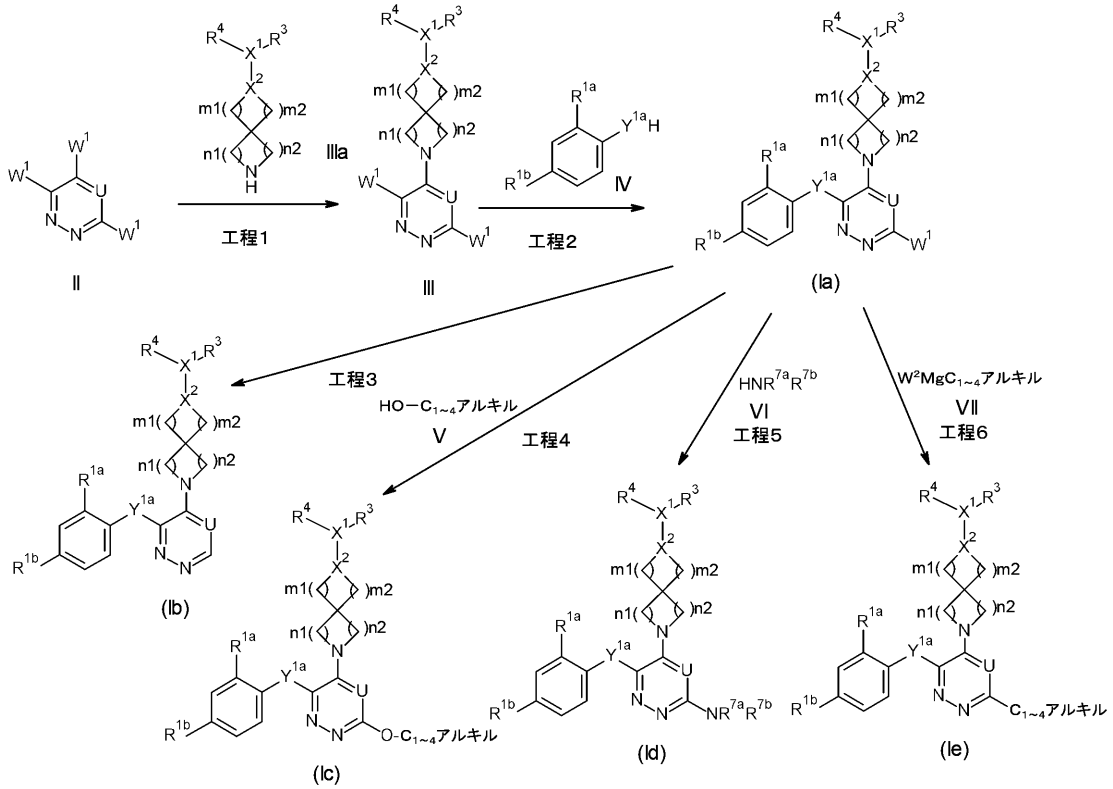
【０１５２】

スキーム１

一般に、Y^1が－Ｏ又は－NR^{5c}－であるY^{1a}に限定される式（Ｉ）の化合物、本明細書において式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）の化合物と命名されるものは、以下の反応スキーム１に従って調製することができる。スキーム１において、W^1は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表し；他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０１５３】

【化２１】



【０１５４】

スキーム１において、以下の反応条件が適用される：

工程１：室温～９０℃の範囲などの好適な温度で、例えばジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン又は炭酸ナトリウムなどの好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリル又はジメチルホルムアミド又はジクロロメタンなどの好適な溶媒中；

工程２：室温～１３０℃の適切な温度範囲で、適切な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又は１－メチル－２－ピロリジノン中；

あるいは、例えば室温などの適切な温度で、適切な脱プロトン化剤、例えば水素化ナトリウムの存在下、適切な溶媒中、例えばジメチルスルホキシド中；

あるいは、適切な温度、例えば室温で、適切な塩基、例えば１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）の存在下、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中；

工程３：適切な温度、例えば室温で、適切な触媒、例えばパラジウム木炭（Ｐｄ／Ｃ）の存在下、適切な溶媒、例えばメタノール中、H_2圧力、例えば１～３ｂａｒ下、場合により塩基、例えばトリエチルアミンの存在下；

あるいは、適切な温度、例えば、室温で、適切な触媒、例えば、１，１’－ビス（ジフ

ェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体、適切な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、適切な塩基、例えば、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミンの存在下、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフランなど中で；

工程４：１００～１３０℃の適切な温度範囲で、適切な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又は１－メチル－２－ピロリジノン中；

工程５：１００～１３０℃の適切な温度範囲で、適切な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又は１－メチル－２－ピロリジノン中；

あるいは、８０～１００℃の範囲の適切な温度で、適切な触媒、例えば酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）の存在下、例えば２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチルなどの適切な配位子の存在下、炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下、例えばジオキサンなどの適切な溶媒中；

工程６：適切な溶媒、例えばジオキサン中、適切な触媒、例えば酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）又はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（Pd_2dba_3）の存在下、適切な配位子、例えばトリフェニルホスフィンの存在下又は非存在下、室温～６０℃の適切な温度で；

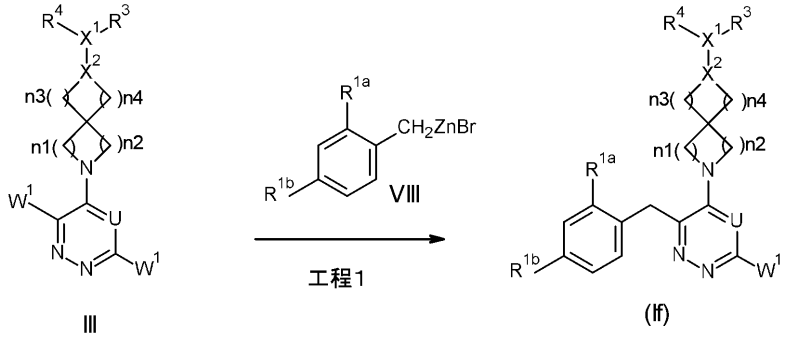
【０１５５】

スキーム２

一般に、Y^1が－CH_2－に限定され、R^2がW^1に限定される式（Ｉ）の化合物、本明細書において式（Ｉｆ）の化合物と称されるものは、以下の反応スキーム２に従って調製することができる。スキーム２において、他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０１５６】

【化２２】



【０１５７】

スキーム２において、以下の反応条件が適用される：

工程１：適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサン中、適切な触媒、例えば酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）又はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（Pd_2（ｄｂａ）$_3$）又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下、６０℃～１００℃の範囲の適切な温度において。

【０１５８】

当業者であれば、化合物（Ｉｆ）から出発して、スキーム１の工程３、４、５及び６で報告されたものと類似の化学を行うことができることを理解するであろう。

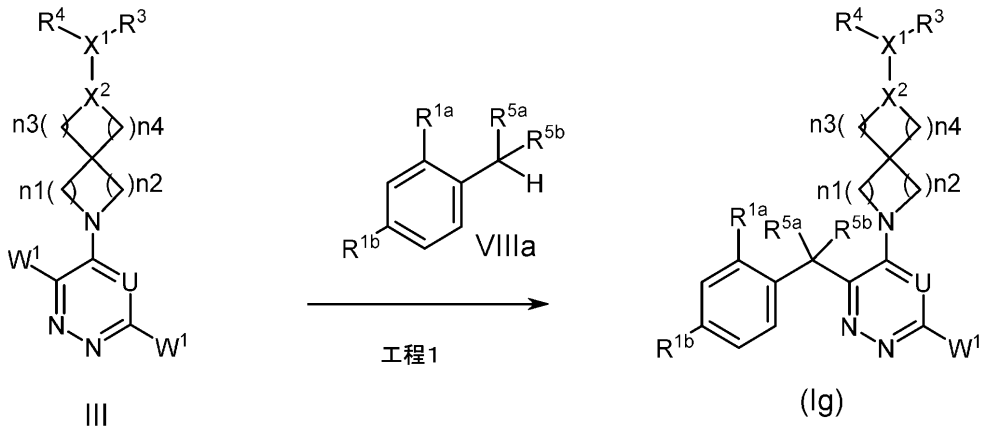
【０１５９】

スキーム３

一般に、Y^1が－$CR^{5a}R^{5b}$－に限定され、R^2がW^1に限定される式（Ｉ）の化合物（本明細書で式（Ｉｇ）の化合物と呼ぶ）は、以下の反応スキーム３に従って調製することができる。スキーム３において、R^{5a}及びR^{5b}の少なくとも１個は水素以外である。他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０１６０】

【化２３】



【０１６１】

スキーム３において、以下の反応条件が適用される：

工程１：８０℃～２００℃の範囲の適切な温度で、場合によりマイクロ波照射下、適切な触媒、例えば酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）の存在下、適切な配位子、例えばトリフェニルホスフィン又はトリシクロヘキシルホスフィンの存在下、適切な溶媒、例えばジオキサン中、好ましくは密封条件下で。

【０１６２】

当業者であれば、化合物（Ｉｇ）から出発して、スキーム１の工程３、４、５及び６で報告されたものと類似の化学を行うことができることを理解するであろう。

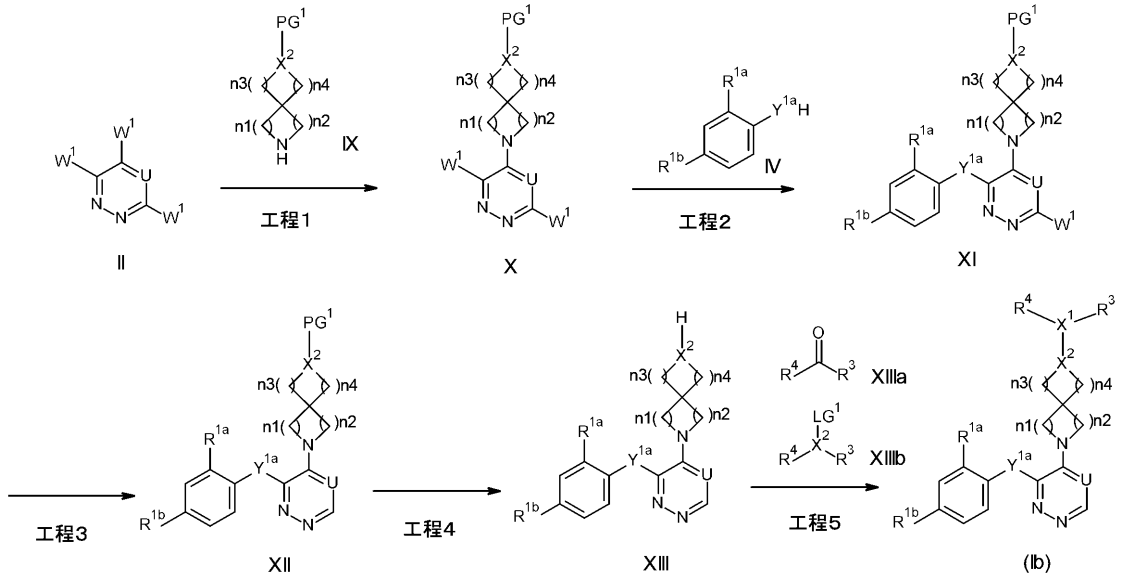
【０１６３】

スキーム４

一般に、本明細書中で式（Ｉｂ）の化合物と称される式（Ｉ）の化合物は、以下の反応スキーム４に従って代替的に調製することができる。スキーム４において、ＰＧ^{1}は、例えばｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルなどの適切な保護基を表し、ＬＧ^{1}は、例えばクロロ、ブロモ、ヨード又はトシレート若しくはメシレートなどの脱離基である。他の全ての変数は、本発明の範囲の前又はそれに従って列挙されるように定義される。

【０１６４】

【化２４】



【０１６５】

スキーム４において、以下の反応条件が適用される：

工程１：室温～９０℃の範囲などの好適な温度で、例えばジイソプロピルエチルアミン

又はトリエチルアミン又は炭酸ナトリウムなどの好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリル又はジメチルホルムアミド又はジクロロメタンなどの好適な溶媒中；

工程２：室温～１３０℃の適切な温度範囲で、適切な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又は１－メチル－２－ピロリジノン中；

あるいは、例えば室温などの適切な温度で、適切な脱プロトン化剤、例えば水素化ナトリウムの存在下、適切な溶媒中、例えばジメチルスルホキシド中；

あるいは、適切な温度、例えば室温で、適切な塩基、例えば１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）の存在下、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中；

工程３：適切な温度、例えば室温で、適切な触媒、例えばパラジウム木炭（Ｐｄ／Ｃ）の存在下、適切な溶媒、例えばメタノール中、H_2圧力、例えば１～３ｂａｒ下；

あるいは、適切な温度、例えば、室温で、適切な触媒、例えば、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体、適切な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、適切な塩基、例えば、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミンの存在下、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフランなど中で；

工程４：PG^1がｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである場合、適切な温度範囲、例えば、０℃～室温で、適切な切断条件、例えば、ＨＣｌ又はトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル又はＤＣＭ又はメタノール（ＭｅＯＨ）中で；

工程５：最終例（Ｉｂ）を導く、例えば還元的アミノ化、求核置換などの全てのタイプの反応を表す。

当業者であれば、中間体ＸＩから出発して、スキーム１の工程３、４、５及び６で報告されたものと類似の化学反応を行うことができることを理解するであろう。

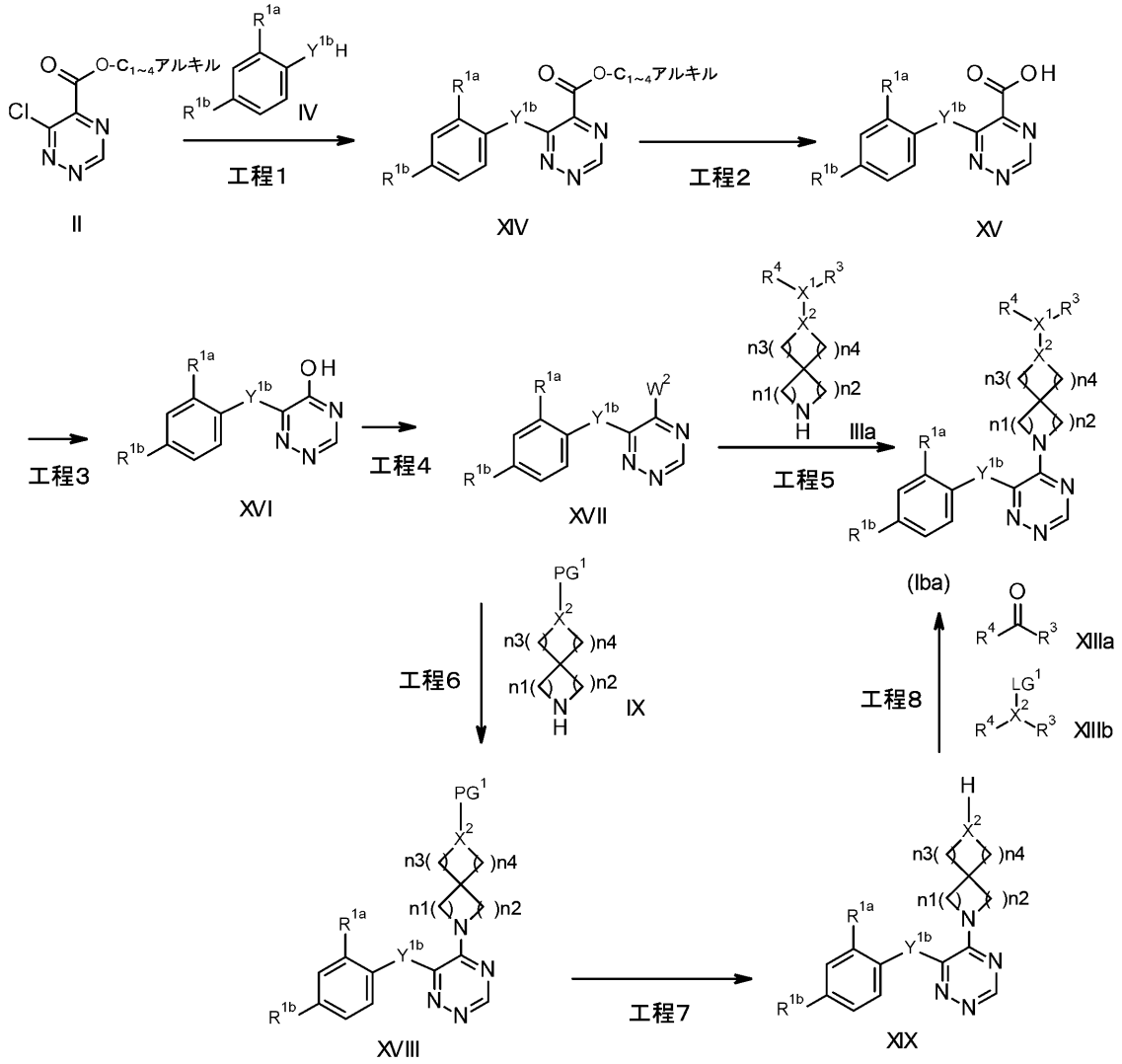
【０１６６】

スキーム５

一般に、ＵがＮに限定され、Y^1が、ＯであるY^{1b}に限定される式（Ｉ）の化合物、ここで式（Ｉｂａ）の化合物と称されるものは、以下の反応スキーム５に従って調製することができる。スキーム５において、PG^1は、例えばｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルなどの適切な保護基を表し、W^2は、例えばクロロ、トシレート又はメシレートなどの脱離基を表す。他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０１６７】

【化２５】



【０１６８】

スキーム５において、以下の反応条件が適用される：

工程１：適切な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下、適切な温度、例えば、室温で；

工程２：室温などの好適な温度で、水酸化リチウムなどの好適な塩基の存在下、例えばテトラヒドロフラン、エタノール及び水の混合物などの好適な溶媒中；

工程３：ジクロロエタンなどの適切な溶媒中、ジブロモイソシアヌレートの存在下、室温などの適切な温度で；

工程４：W^2がクロロである場合、室温などの好適な温度範囲で、塩化オキサリルなどの塩素化試薬の存在下、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下、トリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で；

W^2がトリフルオロエトキシである場合、溶媒としての２，２，２－トリフルオロエタノールの存在下又は非存在下、６５℃などの好適な温度で、モレキュラーシーブの存在下、１，３－ジブロモ－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオンなどの好適な活性化剤；

工程５：室温などの好適な温度で、例えば、トリエチルアミン又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）などの好適な塩基の存在下、例えば、ジクロロメタン又はアセトニトリルなどの好適な溶媒中；

工程６：室温などの好適な温度で、例えば、トリエチルアミン又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）などの好適な塩基の存在下、例えば、

ジクロロメタン又はアセトニトリルなどの好適な溶媒中；

工程７：ＰＧ^{1}がｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである場合、適切な温度範囲、例えば、０℃～室温で、適切な切断条件、例えば、ＨＣｌ又はトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル又はＤＣＭ又はメタノール（ＭｅＯＨ）中で；

工程８：最終例（Ｉｂａ）を導く、例えば還元的アミノ化、求核置換などの全てのタイプの反応を表す。

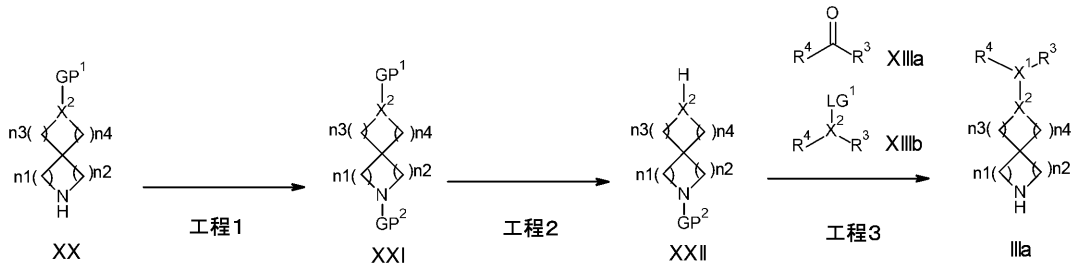
【０１６９】

スキーム６

一般に、式ＩＩＩａの中間体は、以下の反応スキーム５に従って調製することができる。スキーム５において、ＰＧ^{2}は、例えばベンジルオキシカルボニルなどの適切な保護基を表す。他の全ての変数は、本発明の範囲に従って、又は前のスキームで定義された通りに定義される。

【０１７０】

【化２６】



【０１７１】

工程１：適した温度、例えば室温で、クロロギ酸ベンジルの存在下で、適した塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、適した溶媒、例えばジクロロメタン中で；

工程２：ＰＧ^{1}がｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである場合、適切な温度範囲、例えば、０℃～室温で、適切な切断条件、例えば、ＨＣｌ又はトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル又はＤＣＭ又はメタノール（ＭｅＯＨ）中で；

工程３：例えば還元的アミノ化、中間体ＩＩＩａをもたらす求核置換などの全てのタイプの反応を表す。

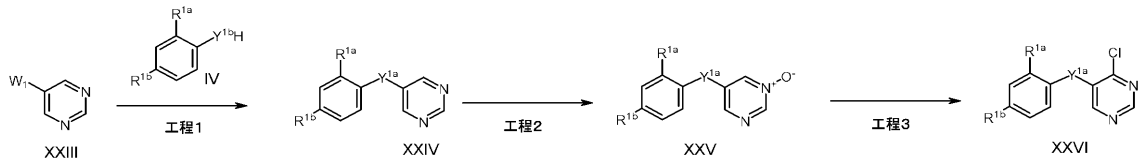
【０１７２】

スキーム７

一般に、式ＸＸＶＩの中間体は、以下の反応スキーム７に従って調製することができる。変数は、本発明の範囲に従って、又は前のスキームで定義された通りに定義される。

【０１７３】

【化２７】



【０１７４】

工程１：適切な溶媒、例えば、ジメチルアセトアミド中、適切な塩基、例えば、炭酸セシウムの存在下、適切な温度、例えば、１２０℃で；

工程２：０℃～室温などの適切な温度で、例えば尿素過酸化水素などの適切な酸化剤の存在下、トリフルオロ酢酸無水物などの適切な試薬の存在下、例えばテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で；

工程３：適切な溶媒、例えば酢酸エチル中、適切な塩素化剤、例えば塩化ホスホリルの

存在下、適切な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、０℃～室温などの適切な温度で；

中間体ＸＸＶＩから出発して、中間体ＩＩから出発してスキーム４に報告されるのと同様の化学反応を行うことができることは当業者には明らかであろう。

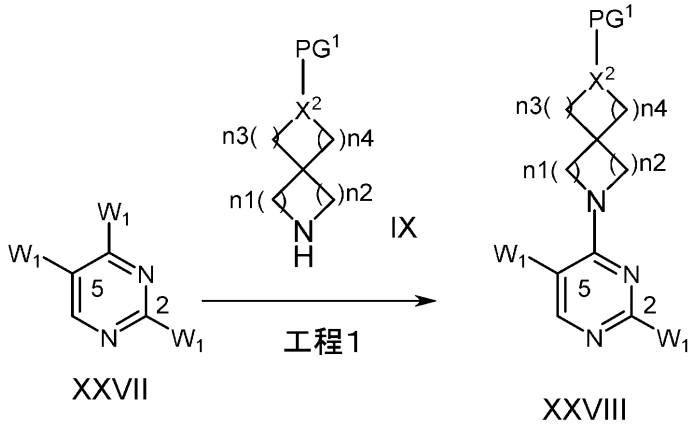
【０１７５】

スキーム８

一般に、式ＸＸＶＩＩＩの中間体は、以下の反応スキーム８に従って調製することができる。変数は、本発明の範囲に従って、又は前のスキームで定義された通りに定義される。

【０１７６】

【化２８】



【０１７７】

工程１：室温～９０℃の範囲などの好適な温度で、例えばジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン又は炭酸ナトリウムなどの好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリル又はジメチルホルムアミド又はジクロロメタンなどの好適な溶媒中；

中間体ＸＸＶＩＩＩから出発して、スキーム１（すなわち、ステップ３、４、５及び６）に報告されたのと同様の化学を適用して第１の２位を官能化できることは当業者には明らかであろう。次いで、得られた中間体から、スキーム２及び３で報告されたのと同様の化学を適用して、中間体ＩＶ、ＶＩＩＩ及びＶＩＩａで５位を官能化することができた。

【０１７８】

適切な官能基が存在する場合、様々な式の化合物又はそれらの調製に使用される任意の中間体は、縮合反応、置換反応、酸化反応、還元反応、又は切断反応を用いる１つ以上の標準合成方法によって更に誘導体化され得ることが理解されるであろう。特定の置換手法としては、従来のアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化、及びカップリング手順が挙げられる。

【０１７９】

式（Ｉ）の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、これは、技術分野で既知の分解手順に従って互いに分離され得る。塩基性窒素原子を含有する式（Ｉ）のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応によって、対応するジアステレオマー塩形態に変換され得る。その後、当該ジアステレオマー塩形態は、例えば、選択的又は分別的結晶によって分離され、エナンチオマーは、アルカリによってそれから遊離される。式（Ｉ）の化合物のエナンチオマー形態を分離する代替的な方法は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィを含む。当該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導されてもよい。

【０１８０】

本発明の化合物の調製において、中間体の遠隔官能基（例えば、一級又は二級アミン）の保護が必要であり得る。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製方法の

条件によって変化するであろう。好適なアミノ保護基（ＮＨ－Ｐｇ）としては、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）、及び９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）が挙げられる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びそれらの使用の一般的な説明については、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，４ｔｈ ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，２００７を参照されたい。

【０１８１】

薬理学

本発明の化合物は、メニンとＭＬＬタンパク質及び発癌性ＭＬＬ融合タンパク質との相互作用を遮断することが見出された。したがって、本発明による化合物及びそのような化合物を含む医薬組成物は、癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び糖尿病などの疾患の治療又は予防、特に治療に有用であり得る。

【０１８２】

特に、本発明による化合物及びその医薬組成物は、癌の治療又は予防に有用であり得る。一実施形態によれば、本発明のメニン／ＭＬＬ阻害剤による治療から利益を得ることができる癌は、白血病、骨髄腫又は固形腫瘍癌（例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫など）を含む。いくつかの実施形態では、白血病としては、急性白血病、慢性白血病、骨髄性白血病（myeloid leukemias）、骨髄性白血病（myelogeneous leukemias）、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、ＭＬＬ再編成白血病、ＭＬＬ－ＰＴＤ白血病、ＭＬＬ増幅白血病、ＭＬＬ陽性白血病、ＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャを示す白血病などが挙げられる。

【０１８３】

したがって、本発明は、薬剤として使用するための式（Ｉ）の化合物、その互変異性体及び立体異性体、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【０１８４】

本発明はまた、薬剤を製造するための、式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は本発明による医薬組成物の使用に関する。

【０１８５】

本発明はまた、メニンとＭＬＬタンパク質及び発癌性ＭＬＬ融合タンパク質との相互作用を遮断することによって、その治療又は予防が影響を受ける又は促進されるヒトを含む哺乳動物における、メニンとＭＬＬタンパク質及び発癌性ＭＬＬ融合タンパク質との相互作用に関連する障害のリスクの治療、予防、改善、制御又は低減に使用するための、式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は本発明による医薬組成物に関する。

【０１８６】

また、本発明は、メニンとＭＬＬタンパク質及び発癌性ＭＬＬ融合タンパク質との相互作用を遮断することによって、その治療又は予防が影響を受ける又は促進されるヒトを含む哺乳動物におけるメニンとＭＬＬタンパク質及び発癌性ＭＬＬ融合タンパク質との相互作用に関連する障害のリスクを治療、予防、改善、制御又は低減するための薬剤の製造のための、式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又は本発明による医薬組成物の使用に関する。

【０１８７】

本発明はまた、上記の疾患のいずれか１個の治療又は予防に使用するための式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶

媒和物に関する。

【０１８８】

本発明はまた、本明細書の上記の疾患のいずれか１個を処置又は予防する際に使用するための式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容され得る塩若しくは溶媒和物に関する。

【０１８９】

本発明はまた、本明細書の上記の疾患状態のいずれか１個を処置又は予防するための薬剤を製造するための式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容され得る塩若しくは溶媒和物の使用に関する。

【０１９０】

本発明の化合物は、本明細書の上記の疾患のいずれか１個の処置又は予防のために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【０１９１】

式（Ｉ）の化合物、その互変異性体及び立体異性体並びにその薬学的に許容され得る塩及び溶媒和物の有用性を考慮して、本明細書の上記の疾患のいずれか１個に罹患している温血動物（ヒトを含む）を治療する方法が提供される。

【０１９２】

当該方法は、ヒトを含む温血動物への治療有効量の式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与、すなわち全身又は局所投与を含む。

【０１９３】

したがって、本発明はまた、治療有効量の本発明による化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、本明細書で前述した疾患のいずれか１個の治療又は予防のための方法に関する。

【０１９４】

当業者は、治療有効量の本発明の化合物が治療活性を有するのに十分な量であり、この量がとりわけ、疾患の種類、治療製剤中の化合物の濃度、及び患者の状態によって変化することを認識するであろう。有効な１日治療量は、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇであろう。治療効果を達成するために必要とされる本発明による化合物（本明細書では有効成分とも呼ばれる）の量は、場合によって、例えば、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢及び状態、並びに治療される特定の障害又は疾患によって異なり得る。処置方法はまた、１日当たり１～４回の摂取量のレジメンで有効成分を投与することを含み得る。これらの処置方法において、本発明による化合物は、好ましくは投与前に製剤化される。

【０１９５】

本発明はまた、本明細書で言及される障害を予防又は治療するための組成物を提供する。当該組成物は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む。

【０１９６】

有効成分（例えば、本発明の化合物）を単独で投与することが可能であるが、それを医薬組成物として投与することが好ましい。したがって、本発明は更に、薬学的に許容され得る担体又は希釈剤と共に、本発明による化合物を含む医薬組成物を提供する。担体又は希釈剤は、組成物の他の成分と適合性があり、かつそのレシピエントに有害ではないという意味で「許容し得る」ものでなければならない。

【０１９７】

医薬組成物は、例えば、Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１８th ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９０，特にＰａｒｔ ８：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅを参照

されたい）に記載されているような方法を使用して、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。

【０１９８】

本発明の化合物は、単独で、又は１つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用され得る。併用療法は、本発明による化合物及び１つ以上の追加の治療薬を含有する単一の薬剤投与製剤を投与すること、並びに本発明による化合物、及び各追加の治療剤をそれ自身の別個の薬剤投与製剤で投与することを含む。

【０１９９】

したがって、本発明の一実施形態は、第１の有効成分として本発明による化合物を含み、更に有効成分として１つ以上の抗癌剤を、癌に罹患している患者の処置において同時、別個又は逐次的に使用するための組み合わせ調製物として含む製品に関する。

【０２００】

１つ以上の他の医薬品及び本発明による化合物は、同時に（例えば、別個の又は単一の組成物で）、又はいずれかの順序で順次に投与され得る。後者の場合、２つ以上の化合物は、有利な又は相乗的な効果が達成されることを確実にするのに十分な期間内及び量及び様式で投与される。組み合わせの各成分の好ましい投与方法及び投与順序並びにそれぞれの投与量及び投与計画は、投与される本発明の特定の他の医薬品及び化合物、それらの投与経路、治療される特定の状態、特に腫瘍、並びに治療される特定の宿主に依存することが理解されよう。

【０２０１】

以下の実施例は、本発明を更に説明する。

【実施例】

【０２０２】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を以下の実施例に示す。特に明記しない限り、全ての出発材料は、商業的供給業者から入手し、更に精製することなく使用したか、又は代替として、周知の方法を使用することによって当業者によって合成することができる。

【０２０３】

当業者によって理解されるように、示されるプロトコルを使用して合成された化合物は、溶媒和物、例えば水和物として存在し得、及び／又は残留溶媒若しくは微量不純物を含有し得る。塩形態として単離された化合物は、整数化学量論、すなわち、単塩若しくは二塩、又は中間化学量論のものであり得る。以下の実験部の中間体又は化合物が、ＨＣｌの当量数を示さずに「ＨＣｌ塩」として示される場合、これは、ＨＣｌの当量数が決定されなかったことを意味する。

【０２０４】

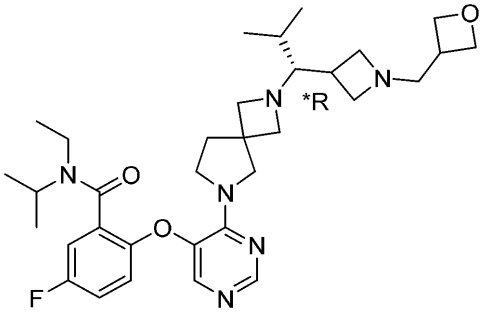
いくつかの化合物の中心の立体化学配置は、混合物を分離したときに「Ｒ」又は「Ｓ」と命名することができ、いくつかの化合物については、化合物自体は単一の立体異性体として単離されており、鏡像異性的に純粋であるが、絶対立体化学が決定されていない場合（結合が立体特異的に描かれていても）、示された中心の立体化学配置は「＊Ｒ」又は「＊Ｓ」と命名されている。

【０２０５】

例えば、化合物３、

【０２０６】

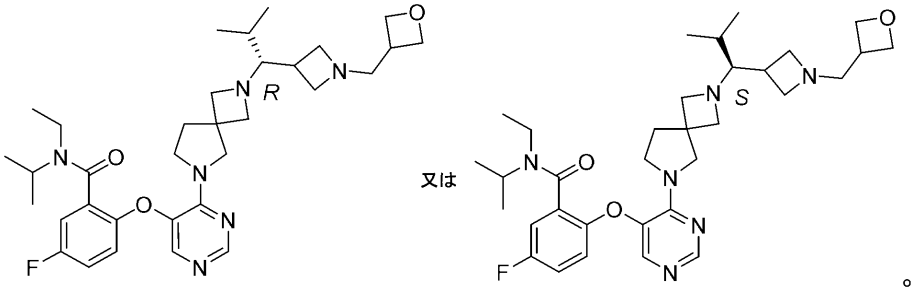
【化２９】



は次式であることが明らかであろう。

【０２０７】

【化３０】



。

【０２０８】

立体化学配置に関する上記段落は、中間体にも適用される。

【０２０９】

本明細書で使用されるとき、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、製品が、少なくとも８０重量％の１つのエナンチオマー及び２０重量％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。好ましくは、製品は、少なくとも９０重量％の１つのエナンチオマー及び１０重量％以下の他のエナンチオマーを含有する。最も好ましい実施形態では、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、組成物が、少なくとも９９重量％の１つのエナンチオマー及び１％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。

【０２１０】

当業者は、以下の実験プロトコルに明示的に言及されていない場合であっても、典型的にはカラムクロマトグラフィ精製後に、所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させたことを理解するであろう。

【０２１１】

立体化学が示されていない場合、これは、特に示されていないか、又は文脈から明らかでない限り、立体異性体の混合物であることを意味する。

【０２１２】

立体中心が「ＲＳ」で示される場合、これは、別途記載のない限り、示された中心でラセミ混合物が得られたことを意味する。

【０２１３】

当業者は、中間体又は化合物が表に報告されている場合、示された出発物質から所望の中間体／化合物への合成方法論が１個以上の反応工程を経る可能性があることを理解するであろう。

【０２１４】

２個のエナンチオマー、ジアステレオマー又は異性体が以下の表の１個の同じセルに存在する場合、当業者は、これらの中間体又は化合物が適切なクロマトグラフィ法、例えばＳＦＣ又は逆相分離を使用することによって互いに分離されたことを理解するであろう。

【０２１５】

中間体の調製

粗中間体としてか、又は部分的に精製された中間体として次の反応ステップで使用された中間体については、場合によっては、次の反応ステップにおけるそのような中間体についてはモル量が言及されていないか、あるいは次の反応ステップにおけるそのような中間体については推定モル量又は理論的モル量が以下に記載される反応プロトコルに示される。

【０２１６】

以下、「ＡＣＮ」又は「ＭｅＣＮ」という用語はアセトニトリルを意味し、「ＤＣＭ」はジクロロメタンを意味し、「ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ」はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「ｈ」は時間を意味し、「ｍｉｎ」は分を意味し、「ＤＭＦ」はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを意味し、「ＴＥＡ」又は「Et_3N」はトリエチルアミンを意味し、「ＥｔＯＡｃ」又は「ＥＡ」は酢酸エチルを意味し、「ＴＨＦ」はテトラヒドロフランを意味し、「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィを意味し、「Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ」は分取ＨＰＬＣを意味し、「ＭｅＯＨ」はメタノールを意味し、「ＮＭＲ」は核磁気共鳴を意味し、「ｒｔ又は「ＲＴ」は室温を意味し、「ＳＦＣ」は超臨界流体クロマトグラフィを意味し、「ｑ．ｓ．」は十分な量を意味し、「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドを意味し、「Ｐｄ／Ｃ」又は「Ｐｄ／Ｃ（１０％）」は炭素担持パラジウムを意味し、「ａｔｍ」は大気を意味し、「ｅｅ」はエナンチオマー過剰率を意味し、「ＰＥ」は石油エーテルを意味し、「$NaBH(OAc)_3$」はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを意味し、「ＴＦＡ」はトリフルオロ酢酸を意味し、「ＤＣＥ」はジクロロエタンを意味し、「ＤＭＡ」はＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミドを意味し、「ＩＰＡ」はイソプロピルアルコールを意味し、「$iPrNH_2$」はイソプロピルアミンを意味し、NH_4OHは水酸化アンモニウムを意味し、「$Pd(OH)_2$」は水酸化パラジウムを意味する。ＤＢＵは、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを意味し、「Ｃｂｚ」はベンゾイルカルボニルを意味し、$NaBH_3CN$はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを意味し、$NaBH_4$は水素化ホウ素ナトリウムを意味し、ｔｌｃは薄層クロマトグラフィを意味し、ＦＣＣはフラッシュカラムクロマトグラフィを意味し、ＨＡＴＵは、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート、Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イルメチレン］－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシドを意味し、ＥＤＣＩは、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩を意味し、「ＨＯＢＴ」又は「ＨＯＢｔ」は、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を意味し、ＴＭＥＤＡは、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミンを意味し、$Pd(dppf)C_2l$．ＤＣＭは、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ジクロロメタンとの錯体を意味する。「$Ni(acac)_2$」は、ニッケル（ＩＩ）アセチルアセトネートを意味し、「Ｚｎ」は亜鉛を意味し、「ＭＳ」はモレキュラーシーブを意味し、「Boc_2O」は、脱炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルを意味し、「Ａｒ」はアルゴンを意味し、「ＦＡ」はギ酸を意味し、「ＣＣ」はカラムクロマトグラフィを意味し、「T_3P」はプロピルホスホン酸無水物を意味する。

【０２１７】

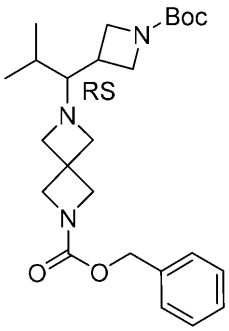
Ａ．中間体の調製

実施例Ａ１

中間体１の調製

【０２１８】

【化３１】



【０２１９】

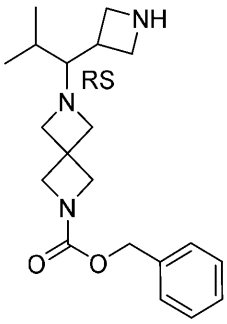
メタノール（５０ｍＬ）中の２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸、フェニルメチルエステル（１．０８４ｇ、４．６６７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－イソブチリルアゼチジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、５．６ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．５ｇ、２３．３３ｍｍｏｌ）及び酢酸（２６７μＬ、４．６７ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。混合物を集め、１００ｍｇの２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸、フェニルメチルエステルに対して別の反応を行い、１０％K_2CO_3水溶液に注いだ。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。有機層をデカントし、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（不規則なＳｉＯＨ、４０ｇ；移動相：０％NH_4OH、０％ＭｅＯＨ、１００％ＤＣＭから０．３％NH_4OH、３％ＭｅＯＨ、９７％ＤＣＭへの勾配）によって精製した。純粋な分画を回収し、蒸発乾固させた。得られた残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（不規則なＳｉＯＨ、４０ｇ；移動相：４０％ＥｔＯＡｃ、６０％ヘプタンから６０％ＥｔＯＡｃ、４０％ヘプタンへの勾配）によって再度精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、１．５８ｇの中間体１を得た（７０％収率）。

【０２２０】

中間体２の調製

【０２２１】

【化３２】



【０２２２】

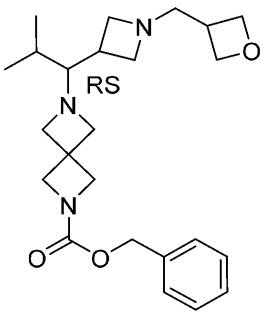
中間体１（５００ｍｇ；１．１２７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．５ｍＬ）のＤＣＭ（５ｍＬ）混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＡＣＮで希釈し、蒸発乾固した（２回）。残渣をＤＣＭに溶解し、NH_4OHの１５％水溶液で塩基性化した。有機層を１５％NH_4OH水溶液で再度洗浄し、次いで、水で洗浄し、Ｃｈｒｏｍａｂｏｎｄ（登録商標）で濾過し、蒸発乾固させて３３０ｍｇの中間体２（８５％）を得て、これを更に精製することなく次のステップに直接係合させた。

【０２２３】

中間体３の調製

【０２２４】

【化３３】



【０２２５】

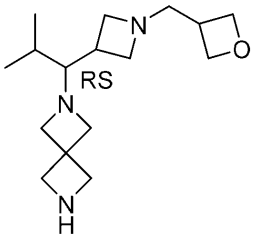
酢酸（５５μＬ；０．９６ｍｍｏｌ）を、中間体２（３３０ｍｇ；０．９６ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－カルバルデヒド（１３２μＬ；１．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）中溶液に室温で添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６１１ｍｇ；２．８８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を１０％K_2CO_3水溶液とＥｔＯＡｃとの間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭで１回抽出した。有機層を混合し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（不規則なＳｉＯＨ、１０ｇ＋２４ｇ；移動相：０．５％NH_4OH、５％ＭｅＯＨ、９５％ＤＣＭから１％NH_4OH、１０％ＭｅＯＨ、９０％ＤＣＭへの勾配）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、２６４ｍｇの中間体３（収率６６％）を得た。

【０２２６】

中間体４の調製

【０２２７】

【化３４】



【０２２８】

中間体３（２６４ｍｇ；０．６３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１０％）（６８ｍｇ；０．０６３８ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中混合物を、３ｂａｒのH_2下で２時間水素化した。Ｐｄ／Ｃ（１０％）をセライト（登録商標）上での濾過により除去し、溶媒を蒸発乾固させて、１７３ｍｇの中間体４を得た（収率９７％）。

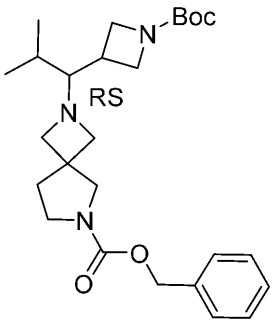
【０２２９】

実施例Ａ２

中間体５の調製

【０２３０】

【化３５】



【０２３１】

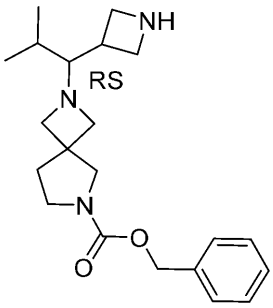
丸底フラスコ中で、２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－カルボン酸、フェニルメチルエステル（５００ｍｇ；２．０３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－イソブチリルアゼチジン－１－カルボキシレート（５５３．７ｍｇ；２．４３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３８２．７ｍｇ；６．０９ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．１１６ｍＬ；２．０３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨに希釈した。次いで、反応混合物を５０℃で一晩加熱し、室温まで冷却した。注意深く、$NaHCO_3$の飽和溶液をｐＨ＞９になるまで添加した。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。有機層をデカントし、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（不規則なＳｉＯＨ、４０ｇ；移動相：０％NH_4OH、０％ＭｅＯＨ、１００％ＤＣＭから０．３％NH_4OH、３％ＭｅＯＨ、９７％ＤＣＭへの勾配）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固すると、７００ｍｇの中間体５（収率７５％）が得られた。

【０２３２】

中間体６の調製

【０２３３】

【化３６】



【０２３４】

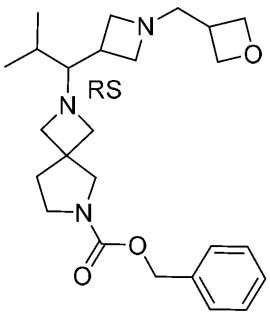
丸底フラスコ中、０℃で、ＴＦＡ（２．３４ｍＬ、３０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３３．７ｍＬ）中の中間体５（７００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）に添加した。次いで、反応物を室温に加温し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。残渣を水４ｍＬに溶解した。次いで、溶液を１ＭのＮａＯＨ溶液（１２ｍＬ）でｐＨ＝８～９になるまで塩基性化した。室温で１０分間撹拌した後、得られた混合物をジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて、４８２ｍｇの中間体６を得、これを更に処理することなく次の工程に直接係合させた。

【０２３５】

中間体７の調製

【０２３６】

【化３７】



【０２３７】

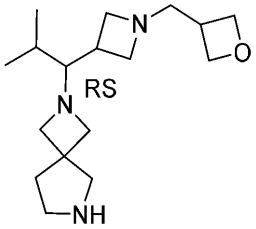
酢酸（１１９μＬ；２．０７ｍｍｏｌ）を、中間体６（４８２ｍｇ；１．３４ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（１８８μＬ；２．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に室温で添加した。混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８７０ｍｇ；４．１ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、１０％K_2CO_3水溶液で塩基性化し、ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて、４３８ｍｇの中間残渣を得た。残渣（４３８ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　２４ｇ移動相：９７％ＤＣＭ、３％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から９０％ＤＣＭ、１０％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１２７ｍｇの中間体７（収率２２％）を得た。

【０２３８】

中間体８の調製

【０２３９】

【化３８】



【０２４０】

中間体７（６３ｍｇ；０．１４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２１ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＴＨＦ（０．５ｍＬ）中混合物を大気圧下で一晩水素化した。触媒をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過によって除去し、ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を蒸発させると、３５ｍｇの中間体８（収率８１％）が得られた。

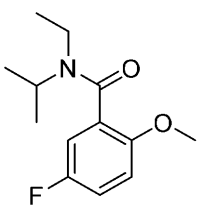
【０２４１】

実施例Ａ３

中間体９の調製

【０２４２】

【化３９】



【０２４３】

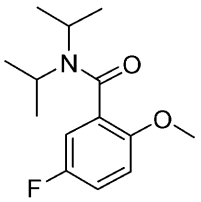
０℃に冷却した乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の５－フルオロ－２－メトキシ安息香酸（８．００ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルプロパン－２－アミン（８．１９ｇ、９４．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（２１．５ｇ、５６．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９．１０ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）を小分けにしてゆっくり添加した。得られた混合物をゆっくり室温に加温し、８時間撹拌した。有機層を水（２０ｍＬ×３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０％～２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体９（１２．０ｇ、収率９６％）を白色固体として得た。

【０２４４】

以下の中間体を、中間体９の調製について上記したのと類似の方法によって合成した。

【０２４５】

【表１】

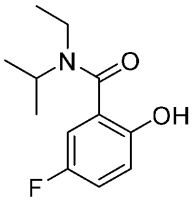
中間体番号	構造	出発材料
１０		５－フルオロ－２－メトキシ安息香酸、ジイソプロピルアミン

【０２４６】

中間体１１の調製（方法Ａ）。

【０２４７】

【化４０】



【０２４８】

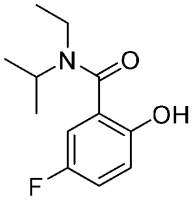
－７８℃に冷却した中間体９（１２．０ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、BBr_3（１４．４ｍＬ、１５２ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、得られた混合物を室温にゆっくり加温し、８時間撹拌した。混合物を再び－７８℃に冷却し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を滴加して反応をクエンチした。得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、$NaHCO_3$の飽和溶液を添加することによってｐＨ値を約８に調整した。水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０％～２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体１１（９．０ｇ、収率７８％）を白色固体として得た。

【０２４９】

中間体１１の代替調製（方法Ｂ）

【０２５０】

【化４１】



【０２５１】

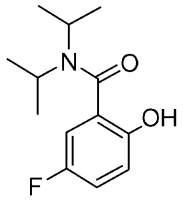
塩化チオニル（２００ｍＬ）中の５－フルオロサリチル酸（３０．０ｇ、１９２．２ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で５時間撹拌した。次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮して、塩化アシルを得た。Ｎ－エチルプロパン－２－アミン（３３．５ｇ、３８４．３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５８．３ｇ、５７６．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化アシルのジクロロメタン（１００ｍＬ）中溶液を０℃で滴加した。室温で一晩撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノール（３００ｍＬ）に溶解した。次いで、水酸化ナトリウム（２０ｇ）の水（１００ｍＬ）中溶液を添加した。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、減圧下で濃縮して過剰のメタノールを除去して、ｐＨ値４に調整し、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥＡ／ＰＥ、１６．３：８３．７）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、２９．４ｇの中間体１１（収率６６％）が灰白色固体として得られた。

【０２５２】

以下の中間体を、中間体１１について上に記載されるのと同様の方法によって合成した（方法Ａ）。

【０２５３】

【表２】

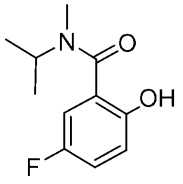
中間体番号	構造	出発材料
１２		中間体１０

【０２５４】

以下の中間体を、中間体１１について上に記載されるのと同様の方法によって合成した（方法Ｂ）。

【０２５５】

【表３】

中間体番号	構造	出発材料
８１		５－フルオロサリチル酸

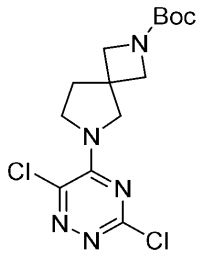
【０２５６】

実施例Ａ４

中間体１３の調製

【０２５７】

【化４２】



【０２５８】

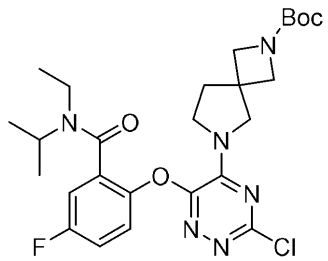
０℃に冷却した３，５，６－トリクロロ－１，２，４－トリアジン（１０．０ｇ、５４．２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１５．２ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（９．２１ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルＦＣＣ（移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～２５％移動相Ｂ）によって精製して、中間体１３（１２．０ｇ、収率５８％）を黄色固体として得た。

【０２５９】

中間体１４の調製

【０２６０】

【化４３】



【０２６１】

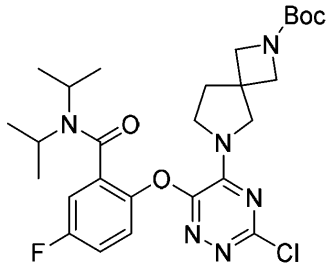
ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の中間体１３（１２．０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、中間体１１（７．５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（６．１ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルＦＣＣ（移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～２５％移動相Ｂ）によって精製して、中間体１４（１４．０ｇ、収率７３％）を緑色固体として得た。

【０２６２】

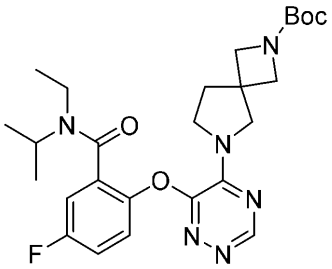
以下の中間体を、中間体１４について上に記載されるのと同様の方法によって合成した。

【０２６３】

【表４】

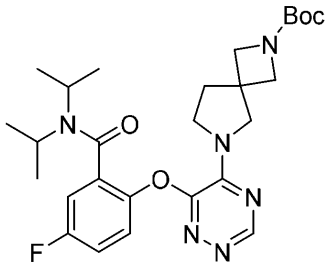
中間体番号	構造	出発材料
１５		中間体１２、 中間体１３

【０２６４】
中間体１６の調製
【０２６５】
【化４４】

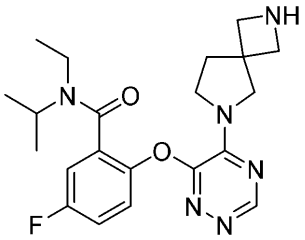


【０２６６】
方法Ａ：
ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の混合物中間体１４（２０ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）、$NaBH_4$（２．４８ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（８．５４ｇ、７３．５ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2×ＤＣＭ（１．７０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。添加後、反応混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルＦＣＣ（ＥｔＯＡｃを含む溶離液）によって精製して、中間体１６（１５ｇ、収率７４％）を褐色固体として得た。
【０２６７】
方法Ｂ：
中間体１４（２２．０ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１５ｍＬ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（湿潤、５．０ｇ、１０％）を添加した。得られた混合物をH_2雰囲気下（３０ｐｓｉ）、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッド（登録商標）を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して中間体１６（２５．０ｇ、粗製）を得、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。
【０２６８】
以下の中間体を、中間体１６について上に記載される類似の方法によって合成した。
【０２６９】

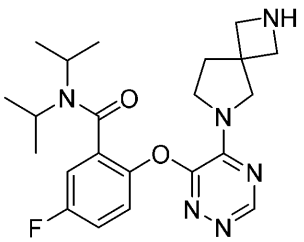
【表５】

中間体番号	構造	出発材料	条件
１７		中間体１５	Ｐｄ／Ｃ、H_2、ＴＥＡ、ＭｅＯＨ

【０２７０】
中間体１８の調製
【０２７１】
【化４５】

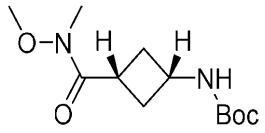


【０２７２】
中間体１６（３００ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、１０％ＮａＯＨ（５ｍＬ）溶液を混合物にゆっくり添加してｐＨ値を約１２に調整し、得られた混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体１８（２２０ｍｇ、収率９０％）を白色固体として得た。
【０２７３】
以下の中間体を、中間体１８について上に記載される類似の方法によって合成した。
【０２７４】
【表６】

中間体番号	構造	出発材料
１９		中間体１７

【０２７５】
実施例Ａ５
中間体２０の調製：
【０２７６】

【化４６】



【０２７７】

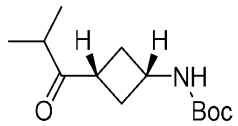
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のｃｉｓ－３－［［（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル］アミノ］－シクロブタンカルボン酸（１０．０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＢｔ（８．１５ｇ、６０．３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１１．６ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３０．０ｍＬ、１８２ｍｍｏｌ、０．７８２ｇ／ｍＬ）を０℃で添加した。次いで、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（５．９０ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（１５０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１００ｍＬ×２）及びブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体２０（１１．０ｇ、粗製）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【０２７８】

中間体２１の調製：

【０２７９】

【化４７】



【０２８０】

中間体２０（１１．０ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（６４．０ｍＬ、１２８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）をＮ$_2$雰囲気下０℃で滴加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で１２時間撹拌した。混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル、１：０から５：１）によって精製して、中間体２１（６．３０ｇ）を白色固体として得た。

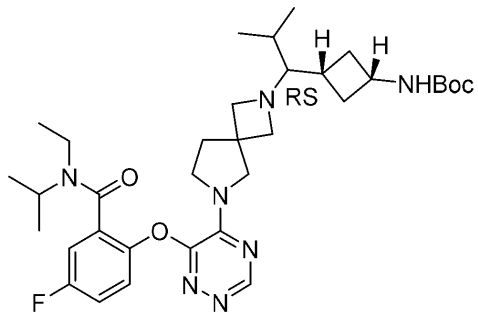
【０２８１】

実施例Ａ６

中間体２２の調製：

【０２８２】

【化４８】



【０２８３】

N_2下、室温で、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の中間体１８（１ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、中間体２１（８７３ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）、酢酸（２７６μＬ、４．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、$NaBH_3CN$（４５５ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を５０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、$NaHCO_3$の飽和溶液で塩基性化し、ＤＣＭを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　４０ｇ、移動相：０％NH_4OH、１００％ＤＣＭ、０％ＭｅＯＨから０．１％NH_4OH、９５％ＤＣＭ、５％ＭｅＯＨまでの勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１．３７ｇ（収率８９％）の中間体２２を得た。

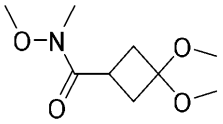
【０２８４】

実施例Ａ７

中間体２３の調製：

【０２８５】

【化４９】



【０２８６】

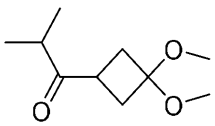
３，３－ジメトキシシクロブタンカルボン酸（１２．０ｇ、７５ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１４５ｍＬ）の溶液に、T_3P（１００ｍＬ、１６８ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％）及びＤＩＥＡ（６４ｍＬ、３７２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（８．８ｇ、８９．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を飽和溶液$NaHCO_3$に注ぎ、ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体２３（１６．０ｇ、粗製）を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【０２８７】

中間体２４の調製：

【０２８８】

【化５０】



【０２８９】

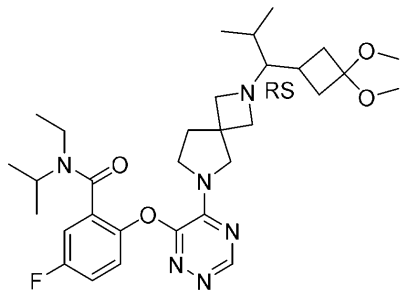
反応を１５．７ｇの中間体２３に対して２回行い、それぞれの反応媒体を後処理及び精製のために混合した。中間体２３（１５．７ｇ、７７．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４２０ｍＬ）中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（１７８．５ｍＬ、２３２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）をN_2雰囲気下０℃で滴加した。反応混合物を、N_2雰囲気下、室温で１２時間撹拌し、次いで、氷水及びNH_4Clの１０％水溶液に注いだ。得られた混合物を、第２の反応から得られた混合物と合わせ、合わせた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（移動相：ヘプタン：ＥｔＯＡｃ　９：１）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、２２ｇ（収率７６％）の中間体２４を無色油として得た。

【０２９０】

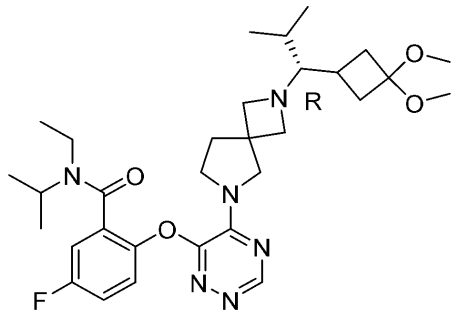
実施例Ａ８

中間体２５の調製

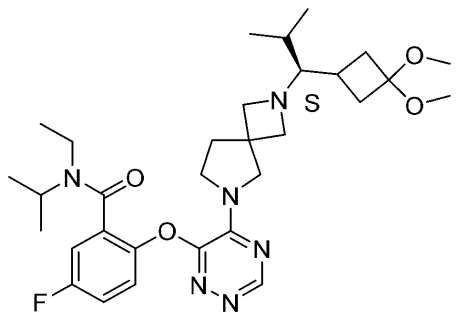
【０２９１】
【化５１】



【０２９２】
ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中の中間体１８（１０ｇ、２４．１３ｍｍｏｌ）、中間体２４（４．９４ｇ、２６．５４ｍｍｏｌ）及び酢酸（１．５ｍＬ、２６．５４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（１．８２ｇ、２８．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応溶液を氷水に注ぎ入れ、ＤＣＭで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、９．２１ｇ（収率６４％）の中間体２５を淡黄色固体として得た。
【０２９３】
中間体２６の調製
【０２９４】
【化５２】



及び中間体２７
【０２９５】
【化５３】



【０２９６】
中間体２５（９．２ｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：Ｃ＋ＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０＊２１．２ｍｍ、移動相：８３％CO_2、ＥｔＯＨ／ＡＣＮの１７％混合物８０／２０ｖ／ｖ（＋０．３％ｉＰｒNH_2））によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、４．０７ｇ（収率４４％）の中間体２６及び４．０６ｇ（収率

４４％）の中間体２７及び２７３ｍｇの中間体２５の残留画分を得た。

【０２９７】

中間体２７のための方法Ａ：

中間体３５（２．２４ｇ、３．６１８ｍｍｏｌ）のメタノール（４５ｍＬ）中溶液に、パラジウム活性炭素（１０％パラジウム）（６３５ｍｇ、０．５９７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を水素下、室温で５時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルで溶解し、水酸化ナトリウム溶液（水中１Ｍ）及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、１．４ｇ（収率６２％）の中間体２７を黄色固体として得た。

【０２９８】

中間体２７の方法Ｂ：

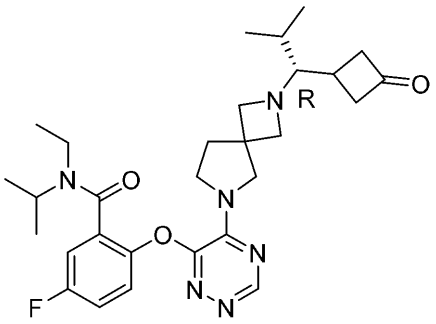
中間体３５の混合物（１．４４ｇ；２．３３ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（０．５４ｍＬ；３．６３ｍｍｏｌ）を含む乾燥ＴＨＦ（５５ｍＬ）を、N_2バブリングによって脱気した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（２１６ｍｇ；０．２６ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４４ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密閉ガラス器具中５０℃で一晩撹拌した。溶液を冷却し、冷却水に注ぎ出した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗残渣（１．７ｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　４０μｍ　４０ｇ、移動相：１００％ＤＣＭ、０％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ４ＯＨ）から９５％ＤＣＭ、５％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ４ＯＨ）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、２画分の中間体２７（６８０ｍｇ、収率５０％、ＬＣＭＳによる純度９６％及び３６０ｍｇ；２６％収率、ＬＣＭＳによる９１％純度）を得た。

【０２９９】

中間体２８の調製：

【０３００】

【化５４】



【０３０１】

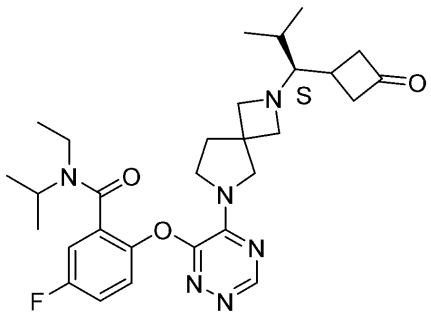
中間体２６（２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．９ｍＬ；３７．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２９ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、ＡＣＮを添加し、溶液を蒸発乾固した。次いで、残渣をＥｔＯＡｃ及び氷水に溶解し、NH_4OHで塩基性化した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、１．８０ｇの中間体２８（収率９８％）が得られた。

【０３０２】

中間体２９の調製：

【０３０３】

【化５５】



【０３０４】

ＴＦＡ（２．７ｍＬ）及びＤＣＭ（２７ｍＬ）中の中間体２７（１．８７ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を室温で一晩撹拌した。溶液を蒸発乾固した。次いで、残渣をＤＣＭ及び氷水に溶解し、３０％ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、１．３５ｇの中間体２９（収率７８％）が淡黄色固体として得られた。

【０３０５】

中間体２９の代替調製：

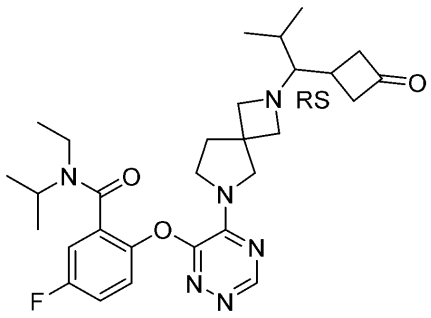
アセトン（３０ｍＬ）及び水（１４ｍＬ）中の中間体２７（１．４０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（１．９４ｇ、１１．２７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を６５度で５時間撹拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチルでクエンチした。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した。残渣を減圧下で濃縮して、１．０１ｇ（７８％）の中間体２９を黄色固体として得た。

【０３０６】

中間体２９ａの調製：

【０３０７】

【化５６】



【０３０８】

中間体２９ａは、中間体２５から出発して中間体２８に従って調製した。

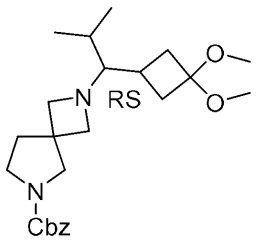
【０３０９】

実施例Ａ９

中間体３０の調製：

【０３１０】

【化５７】



【０３１１】

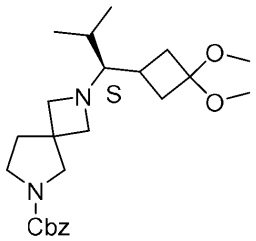
２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－カルボン酸、フェニルメチルエステル（１５ｇ、６０．９ｍｍｏｌ）のメタノール（３００ｍＬ）中撹拌溶液に、中間体２４（１３．６１ｇ、７３．０８ｍｍｏｌ）及び酢酸（４．０２ｇ、６６．９９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で０．５時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７．６５ｇ、１２１．８ｍｍｏｌ）を加えた。５０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を炭酸カリウム溶液（水中１０％）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１７．８ｇ（収率６９％）の中間体３０を淡黄色油状物として得た。

【０３１２】

中間体３１の調製：

【０３１３】

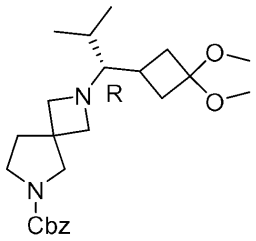
【化５８】



及び中間体３２：

【０３１４】

【化５９】

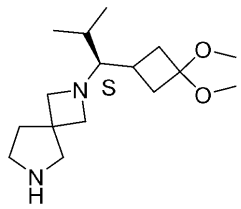


【０３１５】

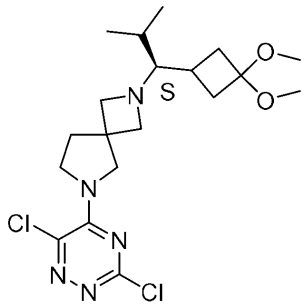
１７０ｇの中間体３０を以下の条件を用いてＳＦＣによって精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ、５＊２５ｃｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ：ＡＣＮ：ＤＣＭ＝１：１：１；流速：１５０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：４０％Ｂ；２２０ｎｍ；保持時間１＝４．４５分；保持時間２＝５．８８分；注入体積：３．８ｍＬ；実行数：２３７で二つの画分を与える。画分Ａ：６７．０ｇ（ＬＣＭＳによる純度＞９９％、収率３９％、保持時間２：５．８８分）の淡黄色油状物としての中間体３１。画分Ｂ：６５ｇ（純度９９％、収率３８％、保持時間１：４．４５分）の淡黄色油状物としての中間体３２。

【０３１６】

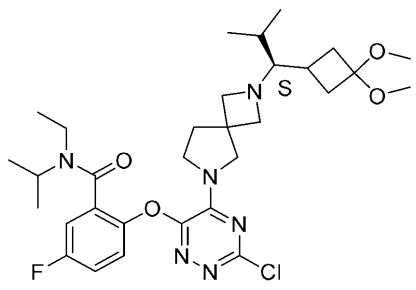
中間体３３の調製
【０３１７】
【化６０】



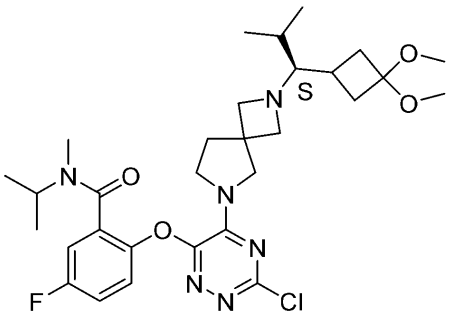
【０３１８】
中間体３１（１５ｇ、３６．０１ｍｍｏｌ）のメタノール（３００ｍＬ）中溶液に、パラジウム活性炭素（１０％パラジウム）（８ｇ、７．５１７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を水素（２－３気圧）下、室温で５時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、９．５ｇの所望の生成物を黄色油状物として得、これを更に修飾することなく次の工程で直接使用した。
【０３１９】
中間体３４の調製
【０３２０】
【化６１】



【０３２１】
３，５，６－トリクロロ－１，２，４－トリアジン（９．４ｇ、５０．９９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）中溶液に、中間体３３（１２．０ｇ、４２．４９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１２ｍＬ、８４．９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）中混合物を窒素下０℃で添加した。窒素下、室温で３時間撹拌した後、混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して、１７．３ｇ（ＬＣＭＳによる収率８３％、純度８８％）の中間体３４を黄色固体として得た。
【０３２２】
中間体３５の調製：
【０３２３】
【化６２】

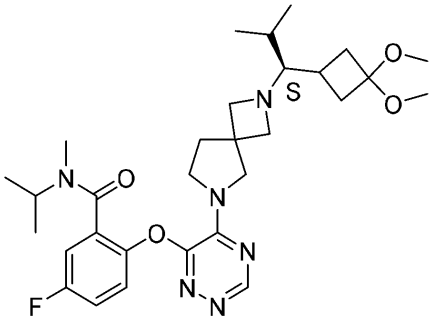


【０３２４】
中間体３４（１．６ｇ；３．７２ｍｍｏｌ）、中間体１１（１ｇ；４．４４ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（２．７ｍＬ；１８．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中溶液を室温で７２時間撹拌した。溶液を冷水に注ぎ、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製物（３ｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則な裸シリカ８０ｇ、移動相：６３％ヘプタン、２％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）、３５％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１．４８ｇ（収率６４％）の中間体３５を得た。
【０３２５】
中間体３５の代替調製：
中間体３４（３．００ｇ、６．９７１ｍｍｏｌ）及び中間体１１（１．８８ｇ、８．３６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中溶液に、テトラメチルグアニジン（１．３７ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を室温で２日間撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水酸化ナトリウム（０．５Ｍ／Ｌ）、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィカラム（酢酸エチル／ヘキサン２：１）によって精製して、２．６０ｇ（収率５９％）の中間体３５を黄色固体として得た。
【０３２６】
中間体８２の調製：
【０３２７】
【化６３】



【０３２８】
ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の中間体３４（１０．０ｇ、２３．２７ｍｍｏｌ）及び中間体８１（５．８９ｇ、２７．８８７ｍｍｏｌ）の混合物に、テトラメチルグアニジン（７．３ｍＬ、５８．０９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４８時間撹拌した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ（移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～９３％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、７．５ｇ（収率４９％）の中間体８２を黄色固体として得た。
【０３２９】
中間体８３の調製
【０３３０】

【化６４】



【０３３１】

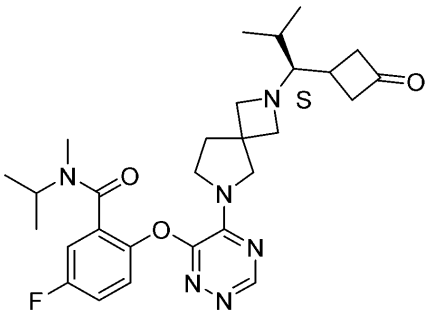
中間体８２（７．０ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１４０ｍＬ）中混合物に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４７２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（７４４ｍｇ、１９．６７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン（２．９ｍＬ、１９．６７ｍｍｏｌ）を添加した。$Ｎ_2$雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０％ＭｅＯＨから９％ＭｅＯＨ）によって精製すると、４．８ｇ（収率５４％、ＬＣ／ＭＳに基づく純度８５．１％）の中間体８３が褐色固体として得られた。

【０３３２】

中間体８４の調製：

【０３３３】

【化６５】



【０３３４】

アセトン（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の中間体８３（４．８ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ｐ－トルエンスルホン酸（７．１７ｇ、４１．６２ｍｍｏｌ）を添加した。６５℃で一晩撹拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３．１ｇ（収率４５％、ＬＣ／ＭＳに基づく純度６２．８％）の中間体８４を褐色固体として得た。

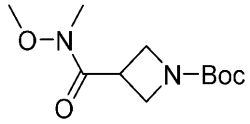
【０３３５】

実施例Ａ１０

中間体３６の調製：

【０３３６】

【化６６】



【０３３７】

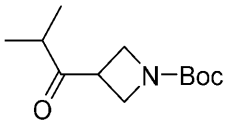
１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸（３０．０ｇ、１４９．０９ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（４２．９ｇ、２２３．６４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（２１．８ｇ、２２３．６４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（５００ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６１．７ｍＬ、３７２．７３ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（３．６ｇ、２９．８２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応溶液をＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、水、１０％クエン酸水溶液、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２４．０ｇの中間体３６を淡黄色油状物として得た。

【０３３８】

中間体３７の調製：

【０３３９】

【化６７】



【０３４０】

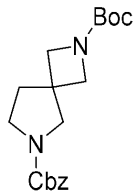
中間体３６（２６．５ｇ、１０８．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）中撹拌溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（２７１ｍＬ、５４２．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を０℃で添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を０℃でブライン（３００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ＰＥ／ＥＡ、８：２）により精製して、１９．５ｇの中間体３７（純度８７％、収率６８％）を淡黄色油状物として得た。

【０３４１】

中間体３９の調製：

【０３４２】

【化６８】



【０３４３】

テトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（２５．５ｇ、１２０．１２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３６．５２ｇ、２６４．２６２ｍｍｏｌ）の水（２５０ｍＬ）中撹拌混合物に、クロロギ酸ベンジル（２０．３ｍＬ、１４４．１４３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ＰＥ／ＥＡ、６：４）によって

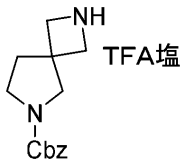
精製すると、中間体３９（純度９９％、収率９３％）３９．１０ｇが淡黄色油として得られた。

【０３４４】

中間体４０の調製：

【０３４５】

【化６９】



【０３４６】

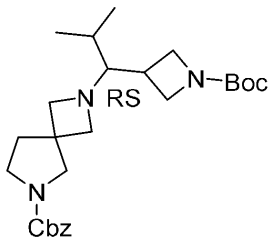
中間体３９（５５．５ｇ、１６０．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５５０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（１１０ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応溶液を濃縮した。残渣を水（３００ｍＬ）に溶解した。得られた水溶液を$NaHCO_3$の飽和溶液でｐＨ＝８に塩基性化し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、４×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４５．３ｇ（収率７４％）の中間体４０をＴＦＡ塩として、そして淡褐色固体として得た。

【０３４７】

中間体４１の調製：

【０３４８】

【化７０】



【０３４９】

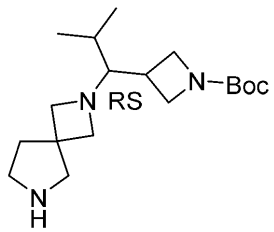
メタノール（５０ｍＬ）中の中間体４０（５．００ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体３７（３．７９ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で０．５時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．３６ｇ、６９．３８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で一晩撹拌した。更なる中間体３７（１．５８ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．６２ｇ、４１．６３ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で６時間撹拌した後、更なるシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．３１ｇ、２０．８１４ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＰＥ／ＥＡ、７：３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、４．５ｇ（収率６７％）の中間体４１が淡黄色油として得られた。

【０３５０】

中間体４２の調製：

【０３５１】

【化７１】



【０３５２】

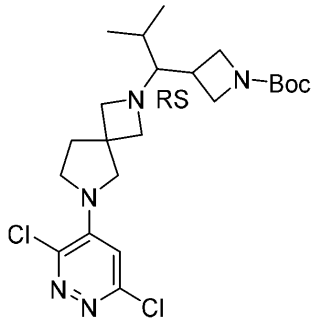
エタノール（４０ｍＬ）中の中間体４１（３．６０ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、パラジウム活性炭素１０％Ｐｄ（８００ｍｇ）を添加した。水素流（２～３ａｔｍ）下、室温で２時間撹拌した後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、これをエタノール及びＤＣＭで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、２．５ｇの中間体４２を灰色油状物として得た。

【０３５３】

中間体４３の調製：

【０３５４】

【化７２】



【０３５５】

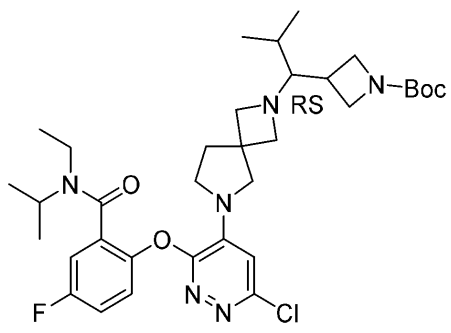
３，４，６－トリクロロピリダジン（７００ｍｇ、２．１６４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、中間体４２（３９７ｍｇ、２．１６４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．９ｍＬ、６．４９２ｍｍｏｌ）を添加した。温度で３時間撹拌した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＰＥ：ＥＡ＝５５：４５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、９００ｍｇ（収率８４％）の中間体４３が白色固体として得られた。

【０３５６】

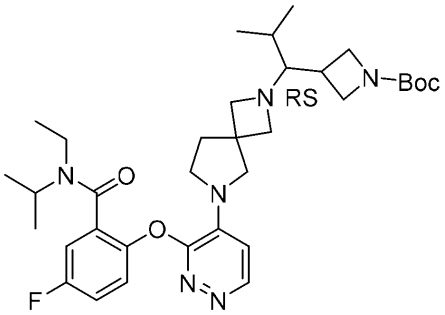
中間体４４の調製：

【０３５７】

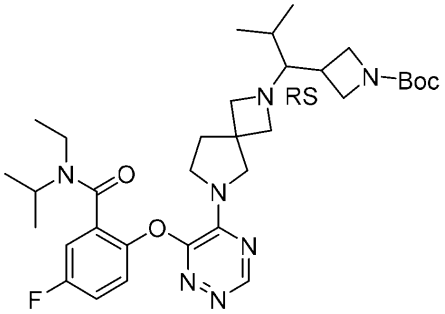
【化７３】



【０３５８】
中間体４３（８００ｍｇ、１．７０１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、中間体１１（３８３ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．６６ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を添加した。１３０℃で３時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＰＥ：ＥＡ＝５５：４５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、８００ｍｇ（収率７０％）の中間体４４が白色固体として得られた。
【０３５９】
中間体４５の調製：
【０３６０】
【化７４】



【０３６１】
酢酸エチル（１５ｍＬ）中の中間体４４（７５０ｍｇ、１．１３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、パラジウム活性炭素１０％Ｐｄ（８００ｍｇ）を添加した。水素流（２～３ａｔｍ）下、室温で一晩撹拌した後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、これを酢酸エチル及びエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝６：４）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、３０３ｍｇ（収率４２％）の中間体４５が灰白色固体として得られた。
【０３６２】
中間体５０の調製：
【０３６３】
【化７５】



【０３６４】
ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の中間体１８（７４０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、中間体３７（４８７ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、$NaBH_3CN$（３３７ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）及び酢酸（１０２μＬ、１．７８ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を、２２０ｍｇの中間体１８に対して行われた別の反応と混合した。得られた反応混合物を氷水に注ぎ、$NaHCO_3$の飽和溶液で塩基性化し、ＤＣＭを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５－４０μｍ　２４ｇ　ＭＥＲＣＫ、移動相：９９％ＤＣＭ、１％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から９５％ＤＣＭ

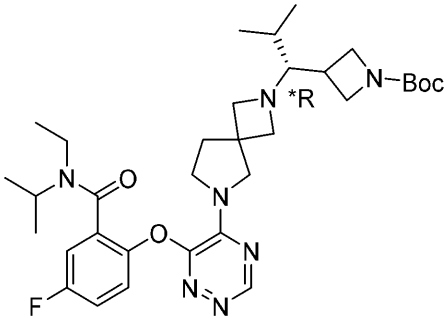
、５％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ４ＯＨ）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１．０４ｇ（収率９３％）の中間体５０を得た。

【０３６５】

中間体５１の調製：

【０３６６】

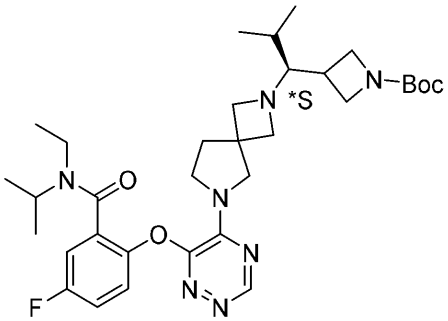
【化７６】



及び中間体５２：

【０３６７】

【化７７】



【０３６８】

中間体５０（１．０４ｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　５μｍ　２５０＊３０ｍｍ、移動相：５０％CO_2、５０％ＥｔＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮することにより、４１１ｍｇ（収率３７％）の中間体５１及び４２７ｍｇ（収率３８％）の中間体５２を得た。

【０３６９】

中間体５０の代替調製：

N_2流下、中間体１８（８５４ｍｇ；１．１３ｍｍｏｌ）及び中間体３７（３８５ｍｇ；１．７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）を室温で２４時間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７１８ｍｇ；３．３９ｍｍｏｌ）を分割して添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。溶液を冷水に注ぎ、ＮａＯＨ　３Ｎの溶液で塩基性化し、ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　１２ｇ、移動相：９９％ＤＣＭ、１％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から９５％ＤＣＭ、５％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、２００ｍｇ（収率２８％）の中間体５０を得た。

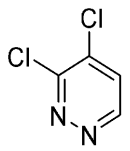
【０３７０】

実施例Ａ１２

中間体５３の調製

【０３７１】

【化７８】



【０３７２】

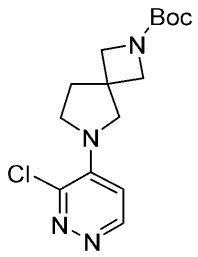
オキシ塩化リン（９．４２ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）を、４－クロロピリダジン－３－オール（２．００ｇ、３８．３ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（２０ｍＬ）からなる０℃（氷／水）溶液に滴下した。次いで、反応混合物を８０℃で３時間加熱撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を水（５０ｍＬ）にゆっくり注ぎ、重炭酸ナトリウムの飽和溶液によってｐＨ＝８に調整した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～２５％ＥｔＯＡｃ）を用いて、中間体５３（２．００ｇ、収率８８％）を黄色固体として得た。

【０３７３】

中間体５４の調製：

【０３７４】

【化７９】



【０３７５】

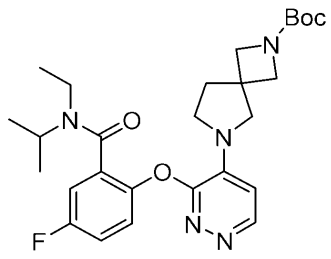
撹拌棒、中間体５３（５００ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（７１２ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．０２ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及び乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）を４０ｍＬガラス瓶に添加した後、得られた混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）に希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～１００％ＥｔＯＡｃ）を用いて、中間体５４（５００ｍｇ、収率４２％）を黄色固体として得た。

【０３７６】

中間体５５の調製

【０３７７】

【化８０】



【０３７８】

撹拌棒、中間体１１（３４６ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、中間体５４（５００ｍｇ、１

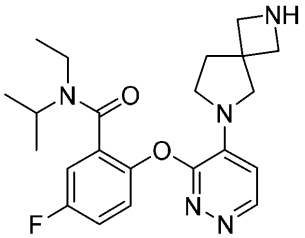
．５４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．５１ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）及び乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）を５０ｍＬ丸底フラスコに加えた後、得られた混合物を１３０℃で８時間加熱撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をジクロロメタン（２０ｍＬ）に懸濁し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＥｔＯＡｃ；移動相Ｂ：ＭｅＯＨ、溶離液０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、中間体５５（７００ｍｇ、収率８０％）を黄色固体として得た。

【０３７９】

中間体５６の調製：

【０３８０】

【化８１】



【０３８１】

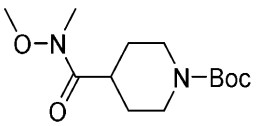
撹拌棒、中間体５５（７００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）及び乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）を２５ｍＬ丸底フラスコに添加した後、混合物を２５℃で４０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をジクロロメタン（２０ｍＬ）に希釈し、水酸化ナトリウム溶液（３Ｍ、８ｍＬ）によってｐＨをｐＨ＝１２に調整した。水層をジクロロメタン（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体５６（６００ｍｇ、粗）を黄色オイルとして得た。

【０３８２】

中間体５７の調製：

【０３８３】

【化８２】



【０３８４】

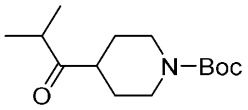
ＨＡＴＵ（９９．５ｇ、２６２ｍｍｏｌ）を、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（５０．０ｇ、２１８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２３．４ｇ、２４０ｍｍｏｌ）、Et_3N（９０．９ｍＬ、６５４ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（５００ｍＬ）からなる０℃（氷／水）混合物に小分けで添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣を水（１５００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して粗生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、０～５０％ＥｔＯＡｃで溶出）により精製して、中間体５７（５４ｇ、収率：８２％）を黄色油状物として得た。

【０３８５】

中間体５８の調製：

【０３８６】

【化８３】



【０３８７】

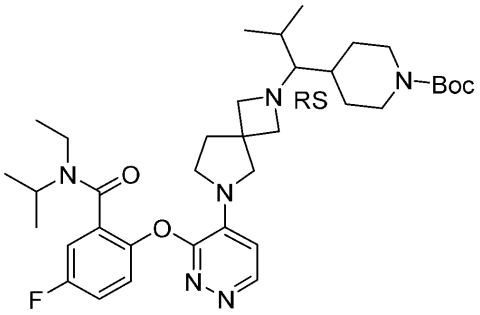
中間体５７（５４．０ｇ、１９８ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（５００ｍＬ）を１Ｌ三つ口丸底フラスコに添加した。ｉ－ＰｒＭｇＣｌ（１９８ｍＬ、３９７ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）をN_2下、０℃（氷／水）で混合物に滴下した。混合物を室温に加温しながら１０時間撹拌した後、水（２０００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～３５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、中間体５８（１９．２ｇ、収率３４％）を黄色油状物として得た。

【０３８８】

中間体５９の調製：

【０３８９】

【化８４】



【０３９０】

撹拌棒、中間体５８（２７８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、中間体５６（３００ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）、塩化亜鉛（２００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及び乾燥メタノール（６ｍＬ）を４０ｍＬガラス瓶に加えた後、混合物を４５℃で４時間加熱撹拌した。次いで、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（９１．２ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。得られた混合物を４５℃で更に４０時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（４０ｍＬ）に希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＥｔＯＡｃ；移動相Ｂ：ＭｅＯＨ、溶離液０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、中間体５９（１５０ｍｇ、収率２９％）を黄色固体として得た。

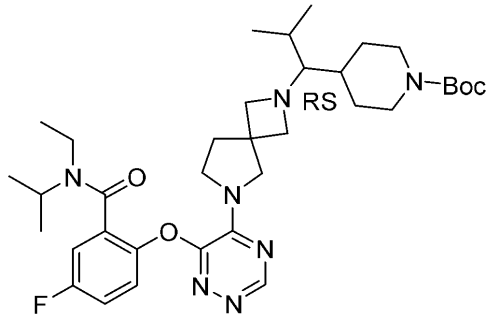
【０３９１】

実施例Ａ１２

中間体６０の調製：

【０３９２】

【化８５】



【０３９３】

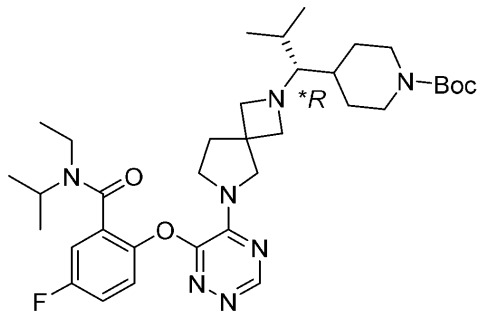
中間体１８（１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、中間体５８（１５０ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）及び$ZnCl_2$（８０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を２５ｍＬ丸底フラスコに添加し、得られた混合物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解した。混合物を８０℃で４時間加熱撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。その後、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、更なる中間体５８（１５０ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）、$ZnCl_2$（８０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（３７ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を上記溶液に添加した。その後、混合物を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して粗生成物を得て、これをＢｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｅｎ ＯＤＳ １５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍカラム（溶離液：２５％～５５％（ｖ／ｖ）CH_3CN及び０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ NH_4HCO_3を含むH_2O）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して、純粋な中間体６０を得、これを水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、中間体６０（６０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０３９４】

中間体６０ａ

【０３９５】

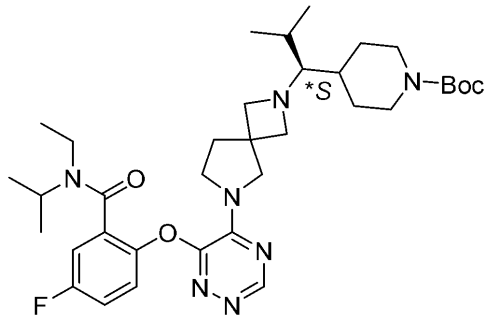
【化８６】



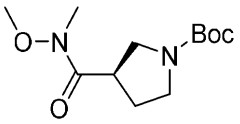
及び中間体６０ｂの調製：

【０３９６】

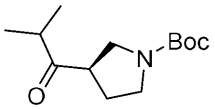
【化８７】



【０３９７】
中間体６０（３７５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を超臨界流体クロマトグラフィ（分離条件：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０ｕｍ）；移動相：Ａ：超臨界CO_2、Ｂ：０．１％NH_3H_2O　ＩＰＡ、Ａ：Ｂ＝８０ｍＬ／分で４５：５５；カラム温度：３８；ノズル圧力：１００バール；ノズル温度：６０；蒸発器温度：２０；トリマー温度：２５；波長：２２０ｎｍ）によって精製した。純粋画分を回収し、減圧下で揮発物を除去した。得られた生成物を凍結乾燥して乾燥させて、溶媒残渣を完全に除去した。所望の生成物中間体６０ａ（１５ｍｇ、収率４％）及び中間体６０ｂ（１９ｍｇ、収率５％）を白色固体として得た。
【０３９８】
中間体６１の調製：
【０３９９】
【化８８】

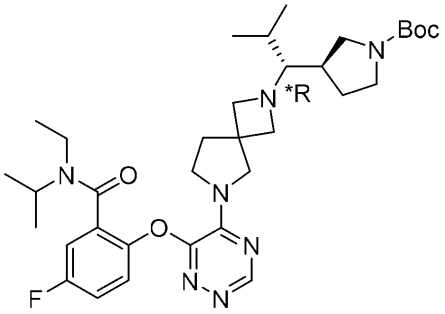


【０４００】
ＥＤＣＩ（３４．０ｇ、１７７ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（２５．０ｇ、１１６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（２４．０ｇ、１７８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１０２．５ｍＬ、５８６．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２５０ｍＬ）からなる溶液に０℃で添加した。反応混合物を５分間撹拌した。Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（１２．５ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した後、室温に冷却した。混合物を水（１０００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を５％クエン酸水溶液（４００ｍＬ×３回）、飽和$NaHCO_3$（４００ｍＬ×２）、ブライン（４００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体６１（２６ｇ、収率８２％）を無色油として得た。
【０４０１】
中間体６２の調製：
【０４０２】
【化８９】



【０４０３】
ｉ－ＰｒＭｇＣｌ（１０１ｍＬ、２０２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を、中間体６１（２６．０ｇ、１０１ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２５０ｍＬ）の０℃（氷／水）溶液に滴下した。反応混合物を室温で１０時間撹拌した。混合物をNH_4Clの飽和溶液（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、０～５０％ＥｔＯＡｃによる溶出）によって精製して、中間体６２（１５．０ｇ、収率５６％）を黄色油状物として得た。
【０４０４】
中間体６３：
【０４０５】

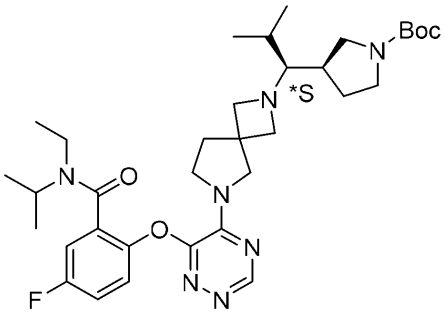
【化９０】



及び中間体６４の調製：

【０４０６】

【化９１】



【０４０７】

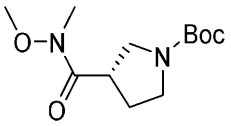
中間体１８（３００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）及び中間体６２（５２４ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ　１５ｍＬ中の溶液に、$ZnCl_2$（３９５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を７５℃で３時間撹拌し、次いで、$NaBH_3CN$（１８２ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、混合物を同じ温度で４時間撹拌した。更なる中間体６２（３００ｍｇ）を添加し、混合物を７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＷｅｌｃｈ　ＸｔｉｍａｔｅＣ１８　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、６１％Ｂから８１％Ｂへの勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させた。水層を凍結乾燥させて、中間体６３（７５．０ｍｇ、収率１６％）を白色固体として、中間体６４（８８ｍｇ、収率１８％）を白色固体として得た。

【０４０８】

中間体６５の調製：

【０４０９】

【化９２】



【０４１０】

（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（１５．０ｇ、６９．７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２０．０３９ｇ、１０４．５３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１４．１２５ｇ、１０４．５３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４５．０３４ｇ、３４８．４４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に１０℃で添加した。５分後、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（７．４７７ｇ、７６．６６ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を４０℃で１０時間撹拌した後、水（４００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３００ｍＬ×３回）で抽出した。有機相を５％クエン酸水溶液（３×３００ｍＬ）、飽和ＮａＨ

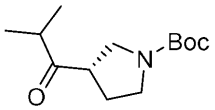
ＣＯ$_3$（２×３００ｍＬ）、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体６５（１２．４１ｇ、７４％）を黄色油状物として得た。

【０４１１】

中間体６６の調製：

【０４１２】

【化９３】



【０４１３】

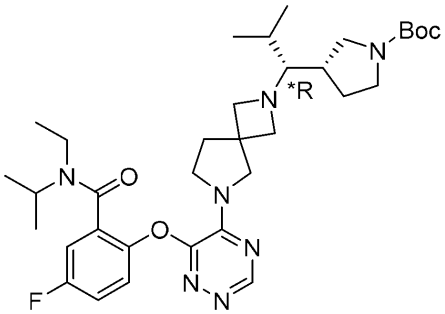
中間体６５（１２．４ｇ、４８．０ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を２５０ｍＬ丸底フラスコに添加した。イソプロピルマグネシウムクロリド（４９ｍＬ、９８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）をＮ$_2$下、０℃（氷／水）で混合物に滴下した。混合物を室温に加温しながら１０時間撹拌した。混合物をＮＨ$_4$Ｃｌの飽和水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して粗生成物を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、移動相Ａ：ＰＥ；移動相Ｂ：ＥｔＯＡｃ、溶離液０～３５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体６６（７．６ｇ、６５％）を淡黄色油状物として得た。

【０４１４】

中間体６７

【０４１５】

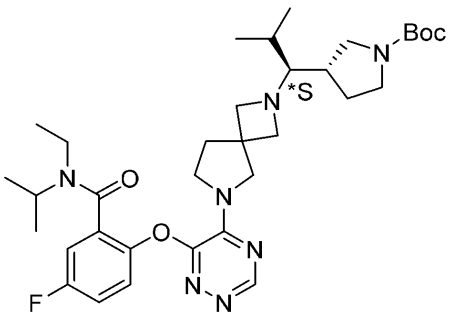
【化９４】



及び中間体６８の調製：

【０４１６】

【化９５】



【０４１７】

中間体１８（３００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）及び中間体６６（５２４ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ　１５ｍＬ中の溶液に、ＺｎＣｌ$_2$（３９５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を７５℃で３時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１８２ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、混合物を同じ温度で４時

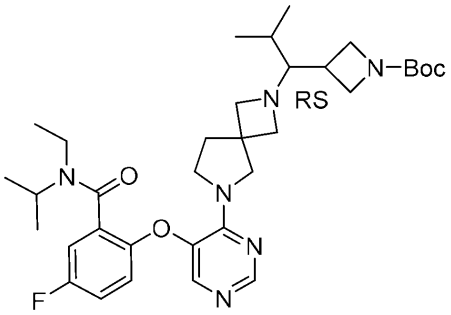
間撹拌した。更なる中間体６７（３００ｍｇ）を添加し、混合物を７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＷｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、６１％Ｂから８１％Ｂへの勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させた。水層を凍結乾燥させて、中間体６７（１００ｍｇ、収率２１％）を白色固体として得、中間体６８（１０５ｍｇ、収率２２％）を白色固体として得た。

【０４１８】

中間体７０の調製：

【０４１９】

【化９６】



【０４２０】

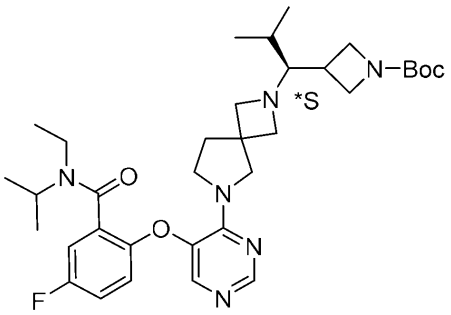
アセトニトリル（１００ｍＬ）中の２－［（４－クロロ－５－ピリミジニル）オキシ］－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－（１－メチルエチル）－ベンズアミド（４．５ｇ、１３．３２２ｍｍｏｌ）及び中間体４２（４．３１ｇ、１３．３２２ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸ナトリウム（５．６５ｇ、５３．２９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。９０℃で２時間撹拌した後、得られた混合物を室温に冷却し、ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９６．７：３．３）で溶出すると、中間体７０が６．７ｇ（収率７８％）得られた。

【０４２１】

中間体７１の調製：

【０４２２】

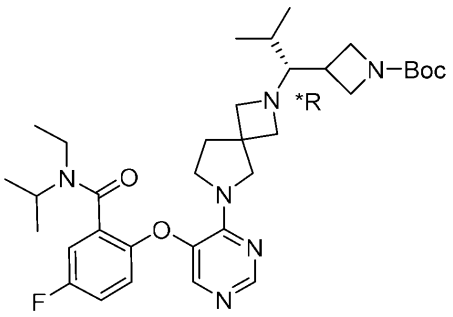
【化９７】



及び中間体７２

【０４２３】

【化９８】



【０４２４】

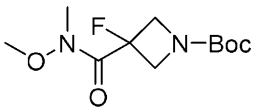
中間体７０（６．７ｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ　２５０＊３０ｍｍ、移動相：９４％CO_2、６％ＭｅＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、３．１８ｇ（収率４７％）の中間体７１及び３．１６ｇ（収率４７％）の中間体７２を得た。

【０４２５】

中間体７３の調製：

【０４２６】

【化９９】



【０４２７】

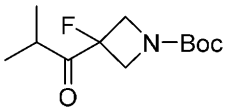
ＥＤＣＩ（３．１２ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－フルオロアゼチジン－３－カルボン酸（２．００ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６．５ｍＬ、３６．７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．７８ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（１．８５ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（２０ｍＬ）の溶液に添加し、反応混合物をN_2下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて残渣を得、これをＦＣＣ（シリカゲル、ＰＥ：ＥＡ＝１００：０から６０：４０）によって精製して、中間体７３（１．５ｇ、収率６３％）を淡黄色油状物として得た。

【０４２８】

中間体７４の調製：

【０４２９】

【化１００】



【０４３０】

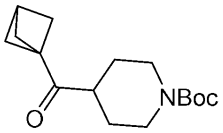
５℃のN_2下で、ＴＨＦ中のｉ－ＰｒＭｇＣｌ　２Ｍ（１０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の中間体７３（３．００ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。溶液を５℃で３０分間撹拌し、２０℃までゆっくりと上昇させ、１２時間撹拌した。反応混合物を氷水及び飽和NH_4Cl水溶液の混合物に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層をデカントし、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた粗生成物をＦＣＣ（シリカゲル、ＰＥ：ＥＡ＝１００：０から７０：３０まで）によって精製して、中間体７４（１．６ｇ、収率５１％）を無色油として得た。

【０４３１】

中間体７５の調製：

【０４３２】

【化１０１】



【０４３３】

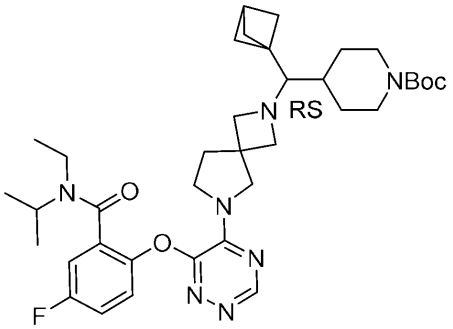
ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（１．００ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモピペリジン－１－カルボキシレート（４．７１ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、２，２’－ビピリジン（６９６ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、Ｎｉ（ａｃａｃ）$_2$（９１６ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、ＭｇＣｌ$_2$（２．５５ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（４．００ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（１０．０ｇ）及びＤＩＥＡ（４．５ｍＬ、２７．２ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ／ＤＭＦ（１００ｍＬ／３０ｍＬ）の溶液に、Ａｒ雰囲気下、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（７．７９ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。添加後、反応混合物を３０℃で６０時間撹拌した。反応混合物を１５０ｍＬの水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００：０から８５：１５の溶離液）によって精製して、中間体７５（５８０ｍｇ、ＬＣＭＳに基づく純度６０％、収率１４％）を無色オイルとして得た。

【０４３４】

中間体７６の調製：

【０４３５】

【化１０２】



【０４３６】

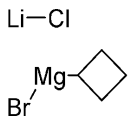
中間体７５（５８０ｍｇ、純度６０％、１．２５ｍｍｏｌ）、中間体１８（５６８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（４４９ｍｇ、７．４７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ　５０ｍＬ中の溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（４７０ｍｇ、７．４７ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水１００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ－Ｃ１８（７５＊３０ｍｍ＊３ｕｍ）、移動相Ａ：水（０．２％ＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、２５％Ｂから５５％Ｂへの勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、凍結乾燥させて、中間体７６（３１０ｍｇ、収率３７％）を白色固体として得た。

【０４３７】

中間体７６の調製：

【０４３８】

【化１０３】



【０４３９】

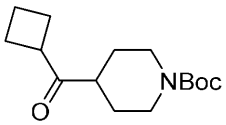
ＬｉＣｌ（５６５．２ｍｇ、１３．３３３ｍｍｏｌ）を、ヒートガンで加熱することによって高真空下で乾燥させ、その後室温まで冷却した。次いで、Ｍｇ削りくず（３２４ｍｇ、１３．３３３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１１．１ｍＬ、１Ｍ、１１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、次いで、ブロモシクロブタン（１．５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。この時間に、灰色の溶液が形成された。シクロブチルマグネシウムブロミドのＴＨＦ溶液。ＬｉＣｌ又は中間体７６（約１Ｍ）を以下の反応に直接使用した。

【０４４０】

中間体７７の調製：

【０４４１】

【化１０４】



【０４４２】

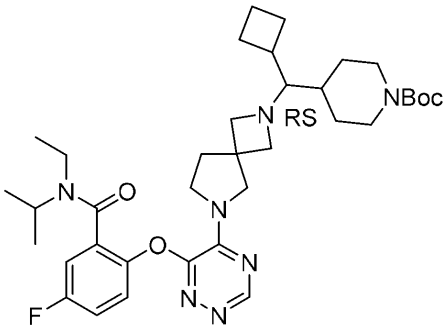
フラスコ内で、中間体５７（１．０１ｇ、３．７０４ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した。溶液を氷浴中で冷却し、新たに調製した中間体７６（１１．１ｍＬ、約１Ｍ、１１．１ｍｍｏｌ）の溶液をこの温度で滴下して処理した。反応混合物を一晩撹拌し、室温にした。次いで、飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、水相を酢酸エチルで３回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、有機相を蒸発させた。粗生成物（９５３ｍｇ）をフラッシュＣＣ（シリカゲル、ｎ－ヘプタン中１５％ＥＡ）で精製して、８３３ｍｇ（収率２８％）の中間体７７を無色油状物として得た。

【０４４３】

中間体７８の調製：

【０４４４】

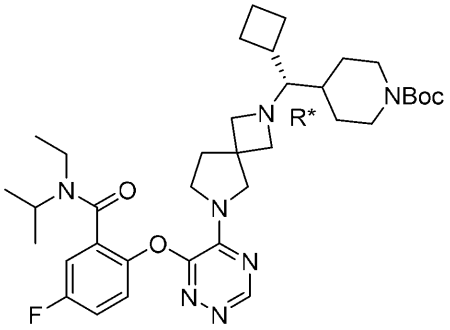
【化１０５】



中間体７９：

【０４４５】

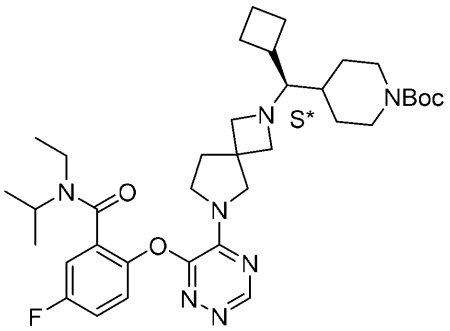
【化１０６】



及び中間体８０：

【０４４６】

【化１０７】



【０４４７】

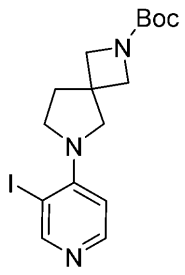
中間体１８（９０．０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、酢酸２滴及び中間体７７（１４５．１ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５４．６ｍｇ、０．８６９ｍｍｏｌ）を添加した。６０℃で一晩撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。次いで、反応物を炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（２００ｍｇ）を無色の油状物として得、分取ＣＣ（１２ｇシリカゲル、溶離液ＤＣＭ中２．５から５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、中間体７８（１０６ｍｇ、収率７３％）が白色固体として得られた。エナンチオマー分離を分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＤａｉｃｅｌＩＧ　２０×２５０ｍｍ、移動相：ＣＯ、ＥｔＯＨ＋０．４　ｉＰｒＮＨ$_2$）によって行い、２２４ｍｇの中間体７９及び５％の中間体７９を含有する２６１ｍｇの中間体８０を得た。

【０４４８】

中間体８５の調製：

【０４４９】

【化１０８】



【０４５０】

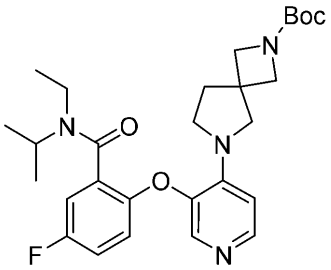
４－クロロ－３－ヨードピリジン（２．００ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（３０ｍＬ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（１．９５ｇ、９．１９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８．２ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１１０℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（１００％石油エーテルから石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、中間体８５（１．７ｇ、純度１００％、収率４９％）を白色固体として得た。

【０４５１】

中間体８６の調製：

【０４５２】

【化１０９】



【０４５３】

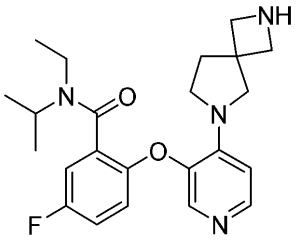
中間体１１（２．７２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（２０ｍＬ）中の混合物に、中間体８５（１．７０ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４．００ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで置き換えた。次いで、ＣｕＣｌ（２５５ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）及び２，２，６，６－テトラメチル－３，５－ヘプタンジオン（０．４ｍＬ、１．９１ｍｍｏｌ）をアルゴンの保護下で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１４０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（１００％ＤＣＭからＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、中間体８６（７８０ｍｇ、純度８９．９３％、収率３３％）を褐色固体として得た。

【０４５４】

中間体８７の調製：

【０４５５】

【化１１０】



【０４５６】

中間体８６（２００ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を２Ｍ　ＮａＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体８７（１６０ｍｇ、収率９９％）を黄色固体として得、これを更に精製する

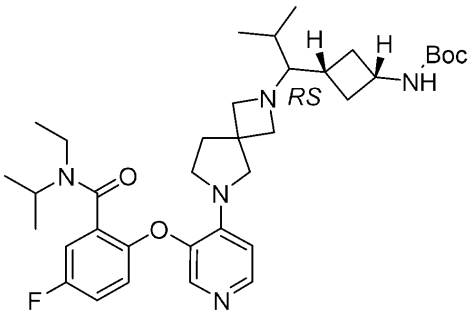
ことなく次のステップに使用した。

【０４５７】

中間体８８の調製：

【０４５８】

【化１１１】



【０４５９】

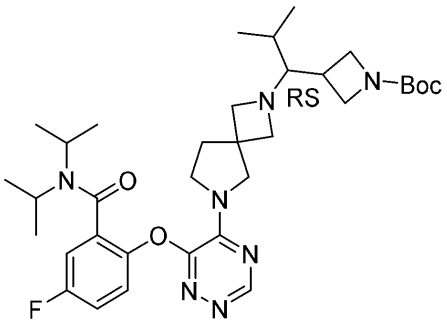
ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の中間体８７（１６０ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）の混合物に、中間体２１（１８７ｍｇ、０．７７５ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（４７ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、$NaBH_3CN$（４８ｍｇ、０．７６４ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。得られた混合物を７０℃で更に１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸発させて溶媒を除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（１００％石油エーテルから１００％酢酸エチル；ＴＬＣ：酢酸エチル、Ｒｆ＝０．１）によって精製して、中間体８８（１００ｍｇ、純度９９％、収率４０％）を黄色固体として得た。

【０４６０】

中間体８９の調製：

【０４６１】

【化１１２】



【０４６２】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体１９（８００ｍｇ、１．４７５ｍｍｏｌ）の溶液に、中間体３７（８３８ｍｇ、３．６８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物に$NaBHCN$（５５６ｍｇ、８．８４８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＥＡで抽出し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中１００％ＤＣＭから１０％ＭｅＯＨ）によって精製すると、３００ｍｇの中間体８９が黄色油として得られた。

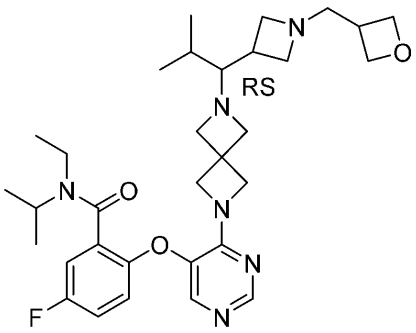
【０４６３】

Ｂ．化合物の調製

化合物１の調製：

【０４６４】

【化１１３】



【０４６５】

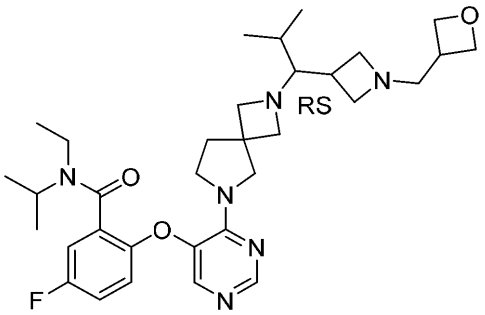
２－［（４－クロロ－５－ピリミジニル）オキシ］－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－（１－メチルエチル）－ベンズアミド（１７４ｍｇ；０．５１６ｍｍｏｌ）、中間体４（１７３ｍｇ；０．６２ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（２１８ｍｇ；２．０６４ｍｍｏｌ）を含むＡＣＮ（２０ｍＬ）中混合物を、２時間（９０℃）還流した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ入れ、ＤＣＭで抽出した。有機層をデカンテーションし、水で洗浄し、Ｃｈｒｏｍａｂｏｎｄ（登録商標）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（不規則なＳｉＯＨ、２４ｇ；移動相：０％ＮＨ$_4$ＯＨ、０％ＭｅＯＨ、１００％ＤＣＭから１％ＮＨ$_4$ＯＨ、１０％ＭｅＯＨ、９０％ＤＣＭへの勾配）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、１５０ｍｇの化合物１（収率５０％）を得た。

【０４６６】

化合物２の調製

【０４６７】

【化１１４】



【０４６８】

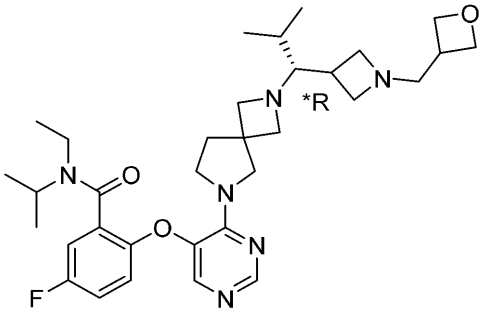
２－［（４－クロロ－５－ピリミジニル）オキシ］－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－（１－メチルエチル）－ベンズアミド（３３．５ｍｇ；０．０９９ｍｍｏｌ）、中間体８（３５ｍｇ）；０．１１９ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（４２ｍｇ；０．３９８ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３．７ｍＬ）中混合物を２時間還流（９０℃）した。化合物１を単離するために使用したものと同様の後処理及び精製を適用し、化合物２を得た。

【０４６９】

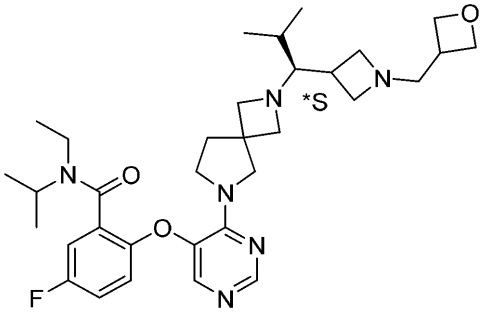
化合物３：

【０４７０】

【化１１５】

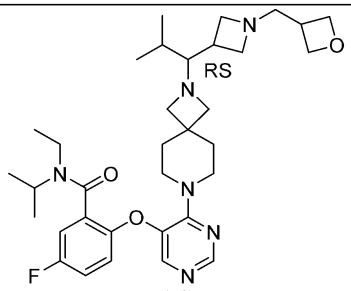
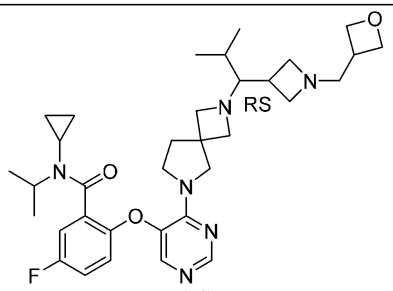
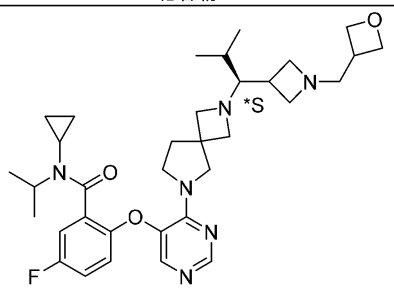
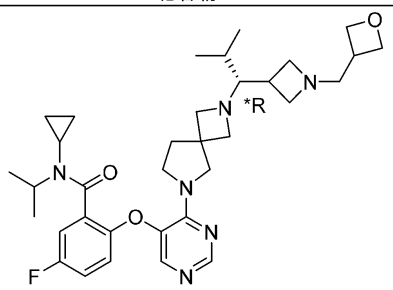
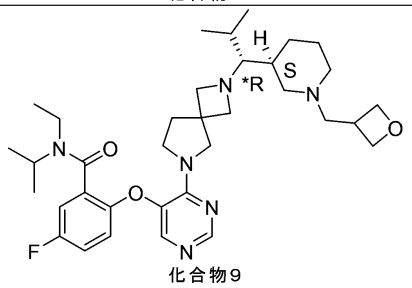
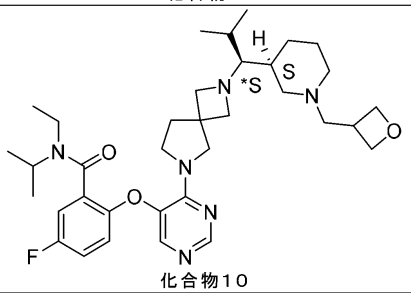
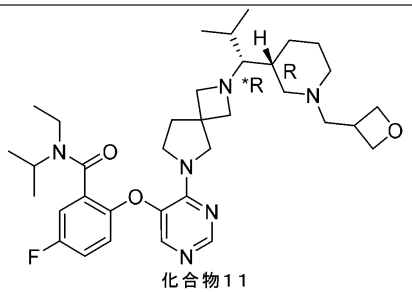
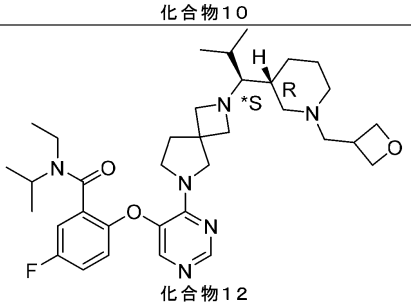
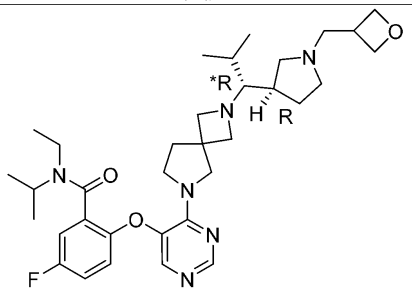
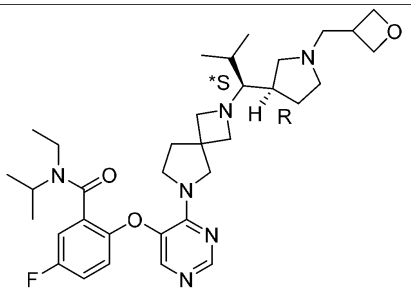


及び化合物４：
の調製
【０４７１】
【化１１６】



【０４７２】
化合物２（３６１ｍｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０＊３０ｍｍ、移動相：８８％CO_2、１２％ＥｔＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１５６ｍｇの画分Ａを得、これをEt_2Oと共に溶解し、乾燥するまで蒸発させて、１５０ｍｇの化合物３及び１５６ｍｇの画分Ｂを得、これをEt_2Oと共に溶解し、乾燥するまで蒸発させて、化合物４を得た。
【０４７３】
化合物４の代替調製：
反応は、（１．３ｇ；２．４８ｍｍｏｌ）の化合物７６に対して２回行った。
【０４７４】
N_2流下、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．５６ｇ；７．４３ｍｍｏｌ）を化合物７６（２．６ｇ；５ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－カルバルデヒド（０．３７ｍＬ；５．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に滴下した。次いで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。両方の反応（１．３ｇの化合物７６に対して行った）を、７００ｍｇの化合物７６に対して行った別の反応と混合し、得られた混合物を氷水に注ぎ、K_2CO_3の１０％の水溶液で塩基性化し、ＥｔＯＡｃを加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて３．９３ｇの粗化合物４を得、これを更に３９２ｍｇの粗化合物４と混合した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　８０ｇ　ＭＥＲＣＫ、移動相：９７％ＤＣＭ、３％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ４ＯＨ）から９０％ＤＣＭ、１０％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ４ＯＨ）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、２．５ｇの化合物４（白色生成物）及び１．２ｇの不純な（ＬＣ／ＭＣによって評価される純度７１．６％）化合物４を得た。
【０４７５】
化合物１及び２について報告されているのと同様の反応プロトコルを、適切な出発物質から出発して、以下の表に列挙される化合物の調製に使用することができる。

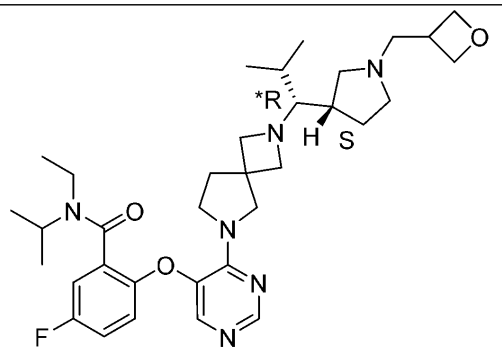
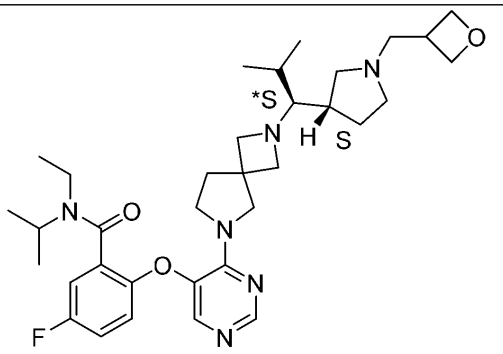
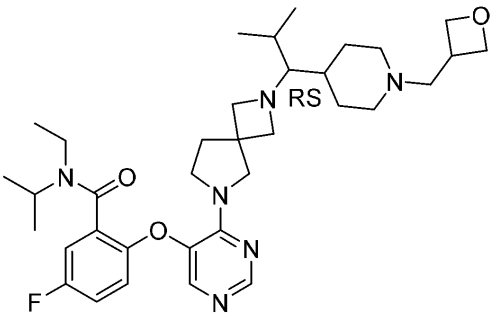
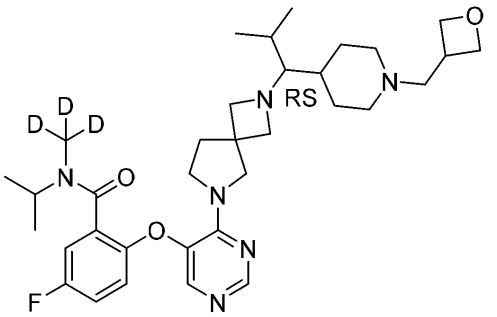
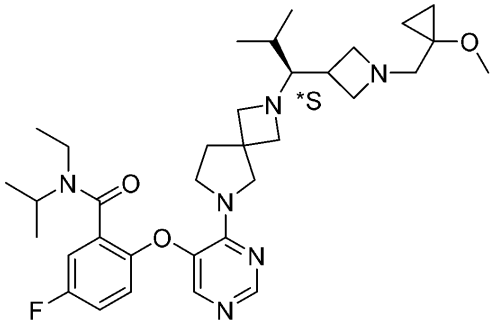
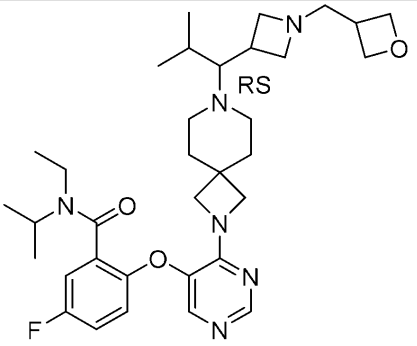
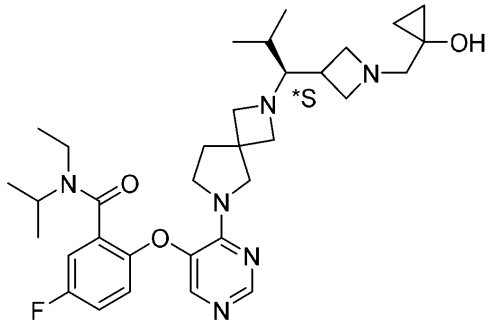
【０４７６】
【表７－１】

 化合物５	 化合物６
 化合物７	 化合物８
 化合物９	 化合物１０
 化合物１１	 化合物１２
 化合物１３	 化合物１４

【０４７７】

【表７－２】

（上記表の続き）

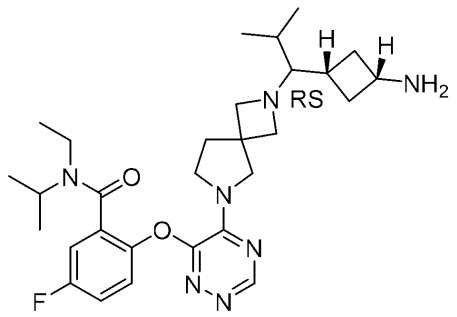
 化合物１５	 化合物１６
 化合物１７	 化合物１８
 化合物１９	 化合物２０
 化合物２１	

【０４７８】

化合物２２の調製：

【０４７９】

【化１１７】



【０４８０】

０℃で、ＴＦＡ（３．２ｍＬ；４２．２ｍｍｏｌ）を、中間体２２（１．３５ｇ；２．１１ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３２ｍＬ）に添加した。次いで、反応物を室温に加温し、室温で１５時間撹拌した。

【０４８１】

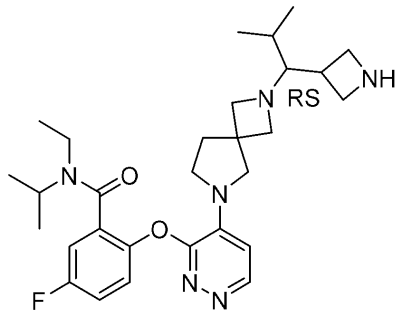
反応混合物を濃縮し、残渣を水４０ｍＬに溶解した。溶液をＮａＯＨの１Ｍ溶液でｐＨ＝８～９になるまで塩基性化した。室温で１０分間撹拌した後、得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて、０．８４ｇ（７４％）の化合物２２を得た。

【０４８２】

化合物３２の調製：

【０４８３】

【化１１８】



【０４８４】

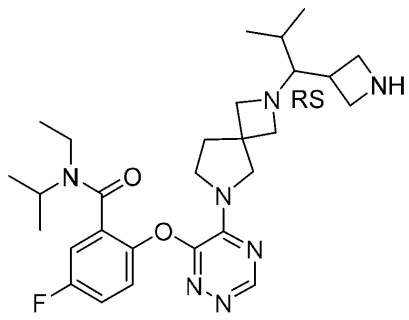
中間体４５（１００ｍｇ；０．１６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．２５ｍＬ；３．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．５ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。ＴＦＡを蒸発によって除去した。残渣を水に溶解し、NH_4OH水溶液で塩基性化した。有機層をＤＣＭで抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発乾固させて、８４ｍｇの化合物３２（定量的）を得た。

【０４８５】

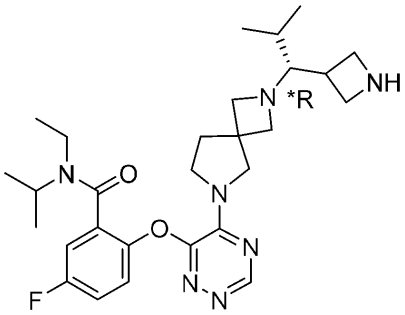
化合物３３の調製：

【０４８６】

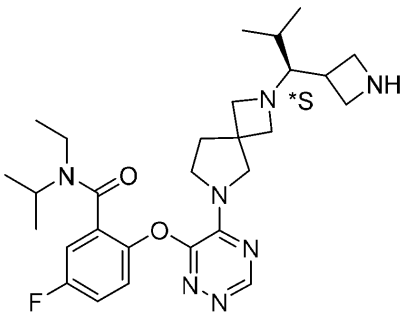
【化１１９】



【０４８７】
０℃で、ＴＦＡ（０．４９ｍＬ；６．４ｍｍｏｌ）を、中間体５０（２００ｍｇ；０．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。残渣を乾燥するまで蒸発させた。残渣（４２０ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　１２ｇ、移動相：９０％ＤＣＭ、１０％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から８５％ＤＣＭ、１５％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、１４４ｍｇ（収率８５％）の化合物３３を得た。
【０４８８】
化合物３４の調製：
【０４８９】
【化１２０】

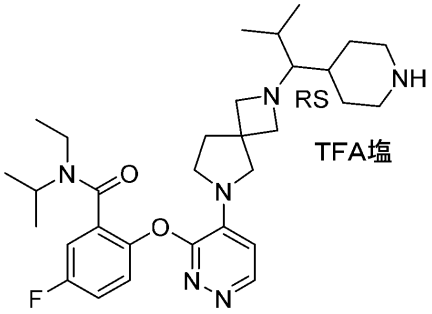


【０４９０】
０℃で、ＴＦＡ（０．４２ｍＬ；５．５ｍｍｏｌ）を、中間体５１（１７３ｍｇ；０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を水に溶解した。次いで、溶液をＮａＯＨ　１Ｍ溶液でｐＨ＝９～１０になるまで塩基性化した。室温で１０分間撹拌した後、得られた混合物をジクロロメタン（３×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて、１５０ｍｇ（定量的）の化合物３４を得た。
【０４９１】
化合物３５の調製：
【０４９２】
【化１２１】



【０４９３】
化合物３５を、中間体５２から出発する化合物３４にしたがって調製した。
【０４９４】
化合物３６の調製：
【０４９５】

【化１２２】



【０４９６】

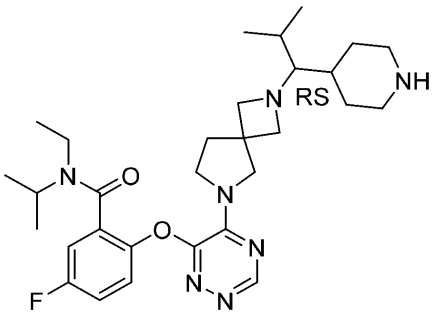
搅拌棒、中間体５９（１３０ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）及び乾燥ジクロロメタン（１ｍＬ）を２５ｍＬ丸底フラスコに添加した後、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、化合物３６（１３０．０ｍｇ、粗）を無色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【０４９７】

化合物３７の調製：

【０４９８】

【化１２３】



【０４９９】

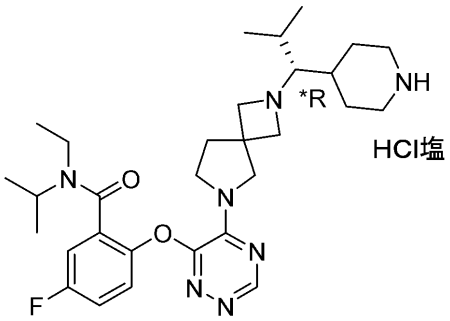
中間体６０（４０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ、４Ｍ）を１０ｍＬ丸底フラスコに添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固すると、標記化合物が得られ、これをH_2O（１０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を固体$NaHCO_3$でｐＨ＝８に塩基性化し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。残渣を水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥させて、化合物３７（３０ｍｇ、粗）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【０５００】

化合物７８の調製：

【０５０１】

【化１２４】



【０５０２】

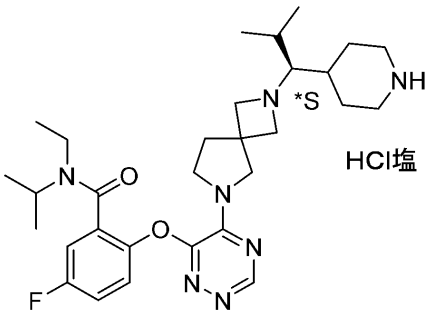
ＨＣｌ／ジオキサン（２００ｕＬ、０．４００ｍｍｏｌ、２Ｍ）を、ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体６０ａ（１５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）からなる溶液に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。白色固体が沈殿した。溶媒をシリンジで除去し、白色固体を減圧下で濃縮乾固すると、標記化合物が得られ、これを水（１０ｍＬ）に懸濁し、ドライアイス／エタノールを使用して凍結し、次いで凍結乾燥乾固すると、化合物７８（６．４７ｍｇ、収率４７％）が白色固体として得られた。

【０５０３】

化合物７９の調製：

【０５０４】

【化１２５】



【０５０５】

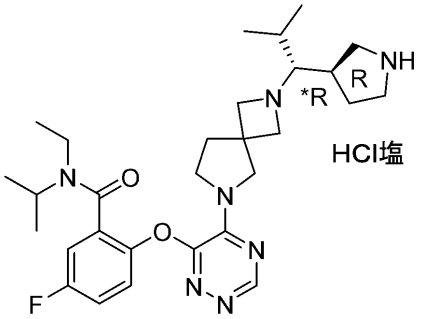
ＨＣｌ／ジオキサン（２００ｕＬ、０．４００ｍｍｏｌ）を、中間体６０ｂ（１９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１ｍＬ）からなる溶液に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。白色固体が沈殿した。溶媒をシリンジで除去し、白色固体を減圧下で濃縮乾固して、表題化合物を得、これを水（１０ｍＬ）に懸濁し、ドライアイス／エタノールを用いて凍結し、次いで、凍結乾燥乾固して、化合物７９（７．３２ｍｇ、収率４２％）を白色固体として得た。

【０５０６】

化合物４５の調製：

【０５０７】

【化１２６】



【０５０８】

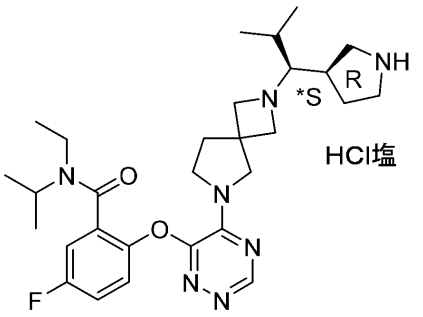
ＨＣｌ／ジオキサン（１５０ｕＬ、０．３００ｍｍｏｌ、２Ｍ）を、中間体６３（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１ｍＬ）からなる溶液に添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。白色固体が沈殿した。溶媒（ジオキサン）をシリンジで除去し、白色固体を減圧下で濃縮乾固すると、標記化合物が得られ、これを水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／エタノールを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、化合物４５（３．１７ｍｇ、収率１７％）を白色固体として得た。

【０５０９】

化合物４６の調製

【０５１０】

【化１２７】



【０５１１】

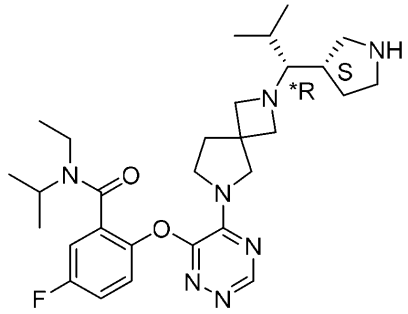
ＨＣｌ／ジオキサン（１５０ｕＬ、０．３００ｍｍｏｌ、２Ｍ）を、中間体６４（１９ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１ｍＬ）からなる溶液に添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。白色固体が沈殿した。溶媒（ジオキサン）をシリンジで除去し、白色固体を減圧下で濃縮乾固すると、標記化合物が得られ、これを水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／エタノールを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、化合物４６（８．０１ｍｇ、収率４６％）を白色固体として得た。

【０５１２】

化合物４９の調製：

【０５１３】

【化１２８】



【０５１４】

ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ）を、中間体６７（２５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１ｍＬ）からなる混合物に０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して粗生成物を得、これをＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１０μｍカラム（溶離液：０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3を含む４５％～７５％（ｖ／ｖ）CH_3CN）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して純粋な生成物を得た。生成物を水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／エタノールを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、化合物４９（３．８８ｍｇ、８９％。ＬＣ／ＭＳに基づく純度、収率１６％）を白色固体として得た。

【０５１５】

化合物４９の調製のための代替手順：

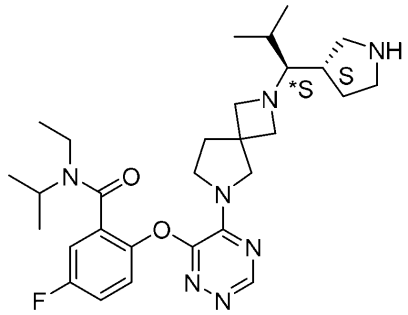
撹拌棒、中間体６７（７０．０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）及び塩酸／ジオキサン（２ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ、ジオキサン中４Ｍ）を１０ｍＬ丸底フラスコに添加した後、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、７０ｍｇの粗化合物４９（ＨＣｌ塩）を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【０５１６】

化合物５０の調製：

【０５１７】

【化１２９】



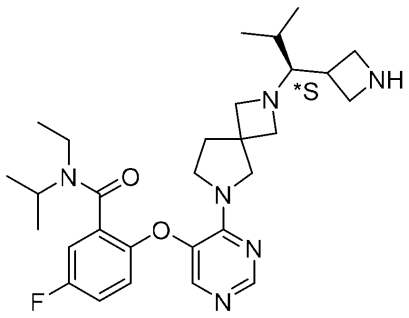
【０５１８】

中間体６８（４０．０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）のジオキサン１ｍＬ中の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）を添加した。添加後、反応混合物を１０℃で４５分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、４５％Ｂから７５％への勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させた。水層を凍結乾燥させて、化合物５０（１２ｍｇ、収率３４％）を白色固体として得た。

【０５１９】

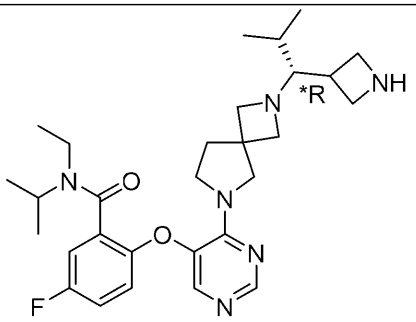
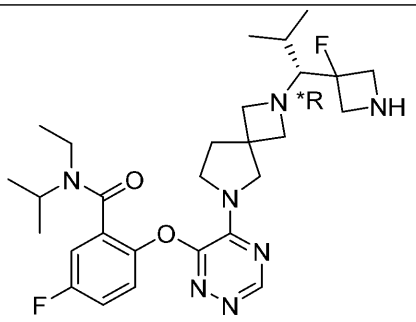
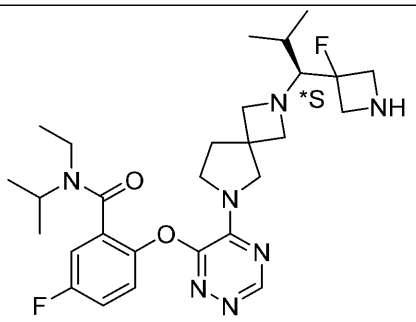
化合物７６の調製：

【０５２０】
【化１３０】

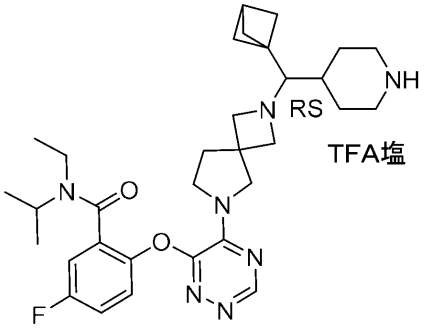


【０５２１】
丸底フラスコ中、０℃で、ＴＦＡ（１２．７ｍＬ；１６６ｍｍｏｌを中間体７１（５．１８ｇ；８．２９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１７５ｍＬ）中に添加した。次いで、反応物を室温に加温し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。残渣を２０ｍＬの水に溶解した。次いで、溶液をＮａＯＨ　１Ｍ溶液（７０ｍＬ）でｐＨ＝８～９になるまで塩基性化した。室温で１０分間撹拌した後、得られた混合物をジクロロメタン（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させて、４ｇ（収率９２％）の化合物７６を得た。
【０５２２】
以下の表に列挙される化合物を、対応する出発物質から出発する化合物７６の調製について報告されたのと同様の反応プロトコルに従って調製した。
【０５２３】

【表８】

化合物番号	化合物構造
77	 中間体７２から
88	 中間体１８及び中間体７４から
89	 中間体１８及び中間体７４から

【０５２４】
化合物８０の調製：
【０５２５】
【化１３１】

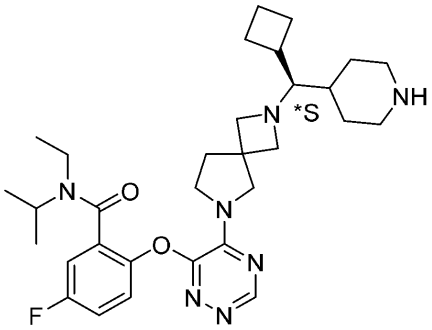


【０５２６】
３ｍＬのＤＣＭ中の中間体７６（３８０ｍｇ、０．５６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を添加した。添加後、反応混合物を２７℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、化合物８０（３５０ｍｇ、粗ＴＦＡ塩）が得られ、これを精製することなく次のステップに使用した。
【０５２７】

化合物１１２の調製：

【０５２８】

【化１３２】



【０５２９】

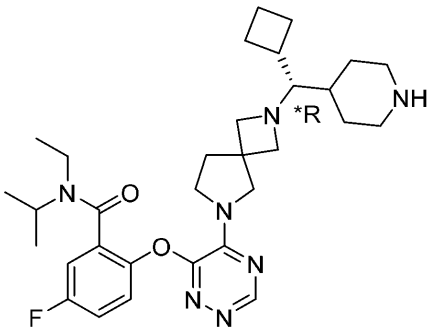
バイアル中で、中間体８０（２０８ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３．００ｍＬ、４６．９ｍｍｏｌ）に溶解し、０℃に冷却した。混合物をＴＦＡ（０．４７８ｍＬ、６．２５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、冷却浴を除去した。一晩撹拌した後、飽和炭酸ナトリウム溶液並びにＤＣＭを添加した。水相を更に１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１３に塩基性化した。水相をＤＣＭで、次いで酢酸エチルで複数回抽出した。集めた有機溶媒を$MgSO_4$で乾燥し、濾過した後、溶媒を除去して化合物１１２（１５０ｍｇ、収率８５％）を白色固体として得た。

【０５３０】

化合物１１３の調製：

【０５３１】

【化１３３】



【０５３２】

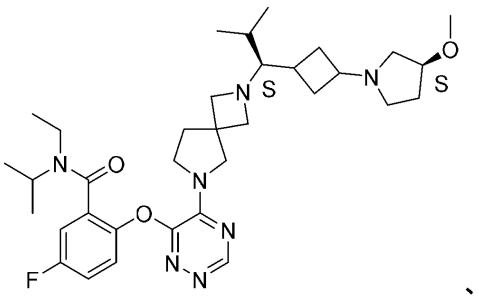
バイアル中で、中間体７９（２２４ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３．２３ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）に溶解し、０℃に冷却した。混合物をＴＦＡ（０．５１５ｍＬ、６．７３ｍｍｏｌ）で処理した。冷却浴を除去した。一晩撹拌した後、飽和炭酸ナトリウム溶液並びにＤＣＭを添加した。水相を更に１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１３に塩基性化した。水相をＤＣＭ及び酢酸エチルで複数回抽出した。収集した有機溶媒をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、次いで、溶媒を除去して粗化合物１１３（２３９ｍｇ）を得た。３５ｍｇの粗化合物１１３を使用し、分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：水中０．２５％NH_4HCO_3溶液、CH_3CN）を介して精製すると、１６ｍｇの化合物１１３が白色固体として得られた。

【０５３３】

化合物５４：

【０５３４】

【化１３４】

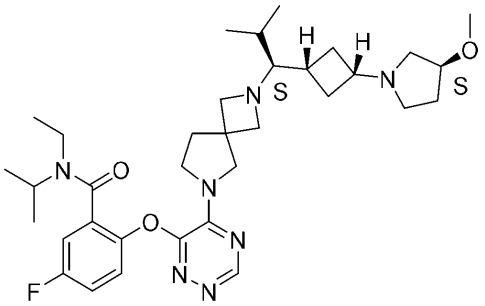


、

化合物５５：

【０５３５】

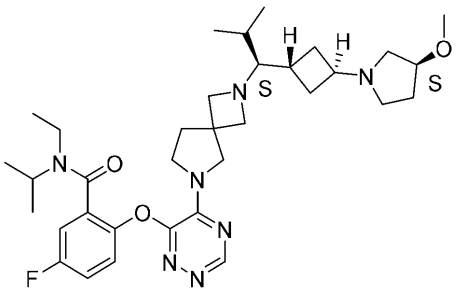
【化１３５】



及び化合物５６の調製

【０５３６】

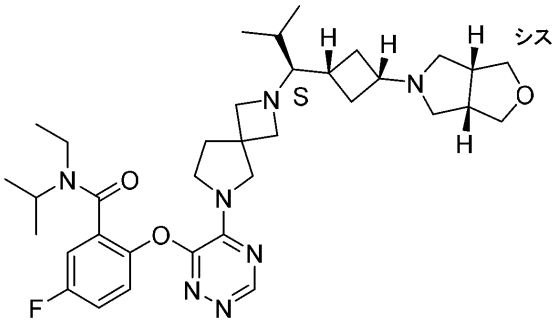
【化１３６】



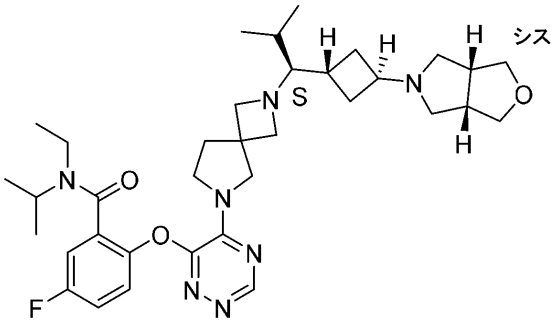
【０５３７】

密閉管中で、$NaBH_3CN$（４５．８ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）を、メタノール（４ｍＬ）中の中間体２９（１５７ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－メトキシピロリジン（８８．４ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）及び酢酸（１６．７μＬ、０．２９１ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液及びＥｔＯＡｃを添加した。層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（不規則ＳｉＯＨ　４０μｍ、１２ｇ、液体負荷（ＤＣＭ）、移動相勾配：ＤＣＭ／（ＭｅＯＨ／NH_3水溶液：９／１）：９９／１～９０／１０）によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させて、１６４ｍｇの化合物５４を得、これを逆相（固定相：ＹＭＣ－ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１０μｍ　３０＊１５０ｍｍ、移動相：勾配：（NH_4HCO_3水溶液０．２％、ｐＨ＝９．５）／（ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ：１／１）：４０／６０～１０／９０）によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、ＭｅＣＮに可溶化し、水で延長し、凍結乾燥させると、８１ｍｇ（収率４５％）の化合物５５が白色綿毛状固体として得られ、２２ｍｇ（収率１２％）の化合物５６が白色綿毛状固体として得られた。

【０５３８】
化合物５７：
【０５３９】
【化１３７】

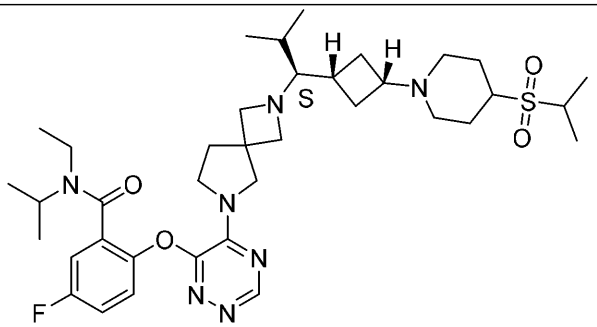
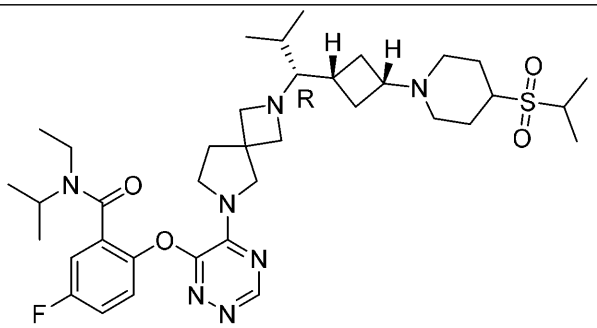
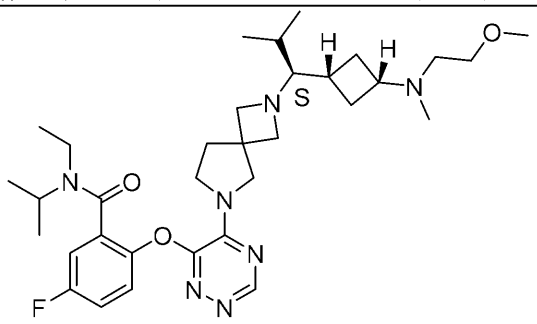
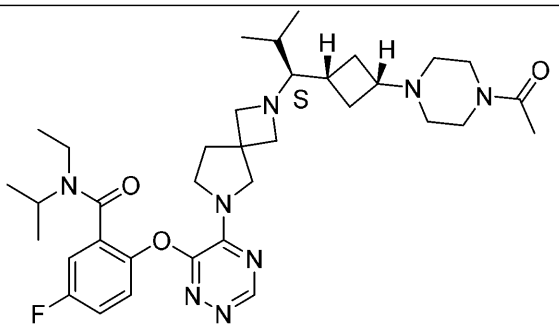


及び化合物５８
の調製：
【０５４０】
【化１３８】



【０５４１】
ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（４７ｍｇ；０．７５ｍｍｏｌ）を、中間体２９（２００ｍｇ；０．３７ｍｍｏｌ）、（シス）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール（０．１３ｍＬ；１．１２ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（２１μＬ；０．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中混合物に添加し、反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$及びＥｔＯＡｃの１０％水溶液に注いだ。有機層をデカントし、分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した（ｇ）。粗生成物（３４０ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則な裸シリカ１２ｇ、移動相：９９％ＤＣＭ、１％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）から９０％ＤＣＭ、１０％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、中間画分（２２０ｍｇ）を得、これを逆相（固定相：ＹＭＣ－ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１５μｍ　３５＊２２０ｍｍ、移動相：４０％からの勾配（水溶液ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２％ｐＨ＝９．５）／ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨから４０／３０／３０から２０／４０／４０）によって精製した。１３５ｍｇの化合物５７をアセトニトリル／水２０／８０で凍結乾燥して、１２０ｍｇ（収率５５％）の化合物５７を白色粉末として得、４０ｍｇの化合物５８をアセトニトリル／水２０／８０で凍結乾燥して、３８ｍｇ（収率１６％）の化合物５８を白色粉末として得た。
【０５４２】
以下の表に列挙される化合物を、対応する出発物質から出発する化合物５４、５５及び５６の調製について報告されたのと同じ手順に従って調製した。
【０５４３】

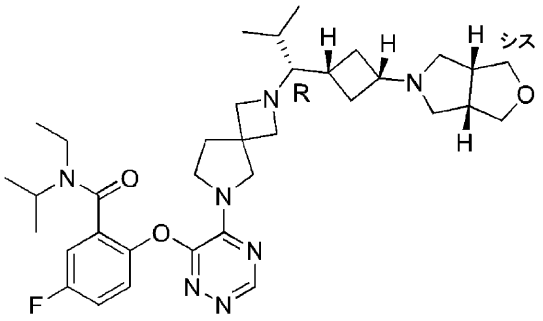
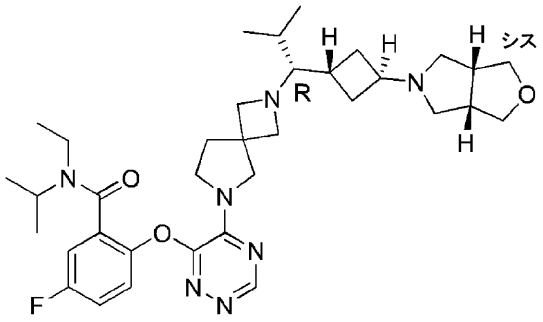
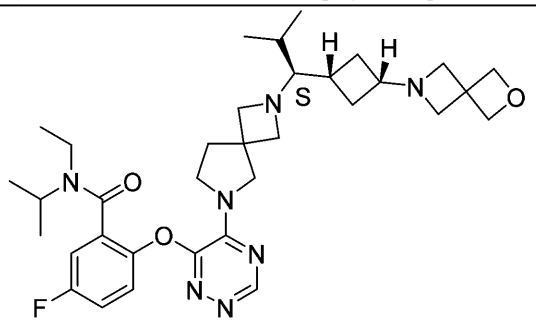
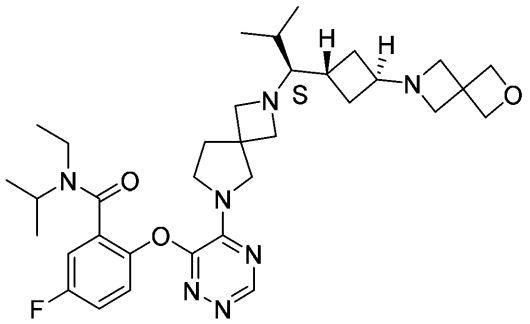
【表９－１】

化合物番号	化合物構造
59	 中間体２９及び４－（イソプロピルスルホニル）ピペリジンから
60	 中間体２８及び４－（イソプロピルスルホニル）ピペリジンから
61	 中間体２９及び２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンから
62	 中間体２９及び１－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オンから

【０５４４】

【表９－２】

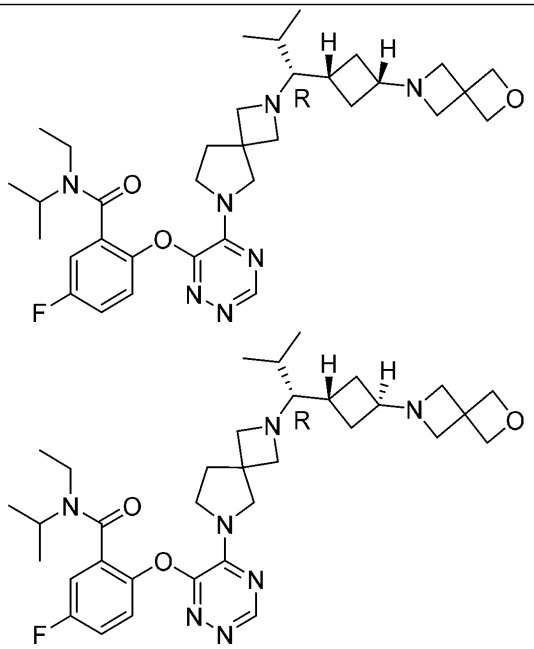
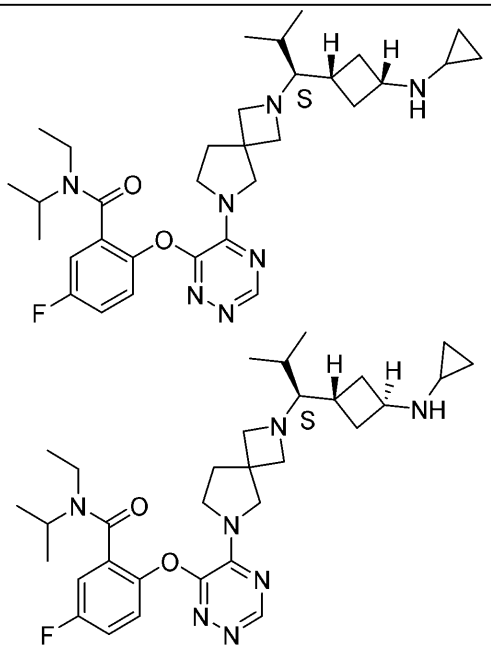
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
63	
64	 中間体２８及び （シス）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロールから
65	
66	 中間体２９から及び ２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン

【０５４５】

【表９－３】

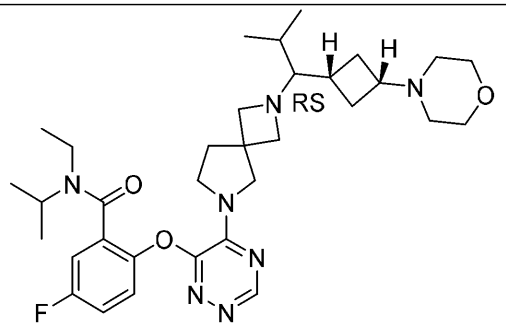
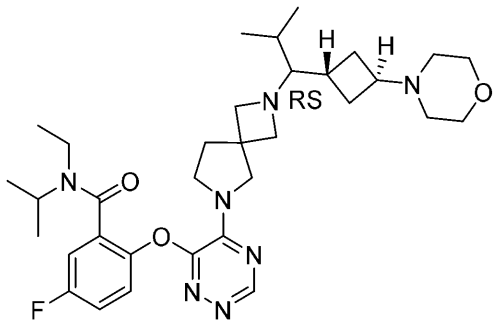
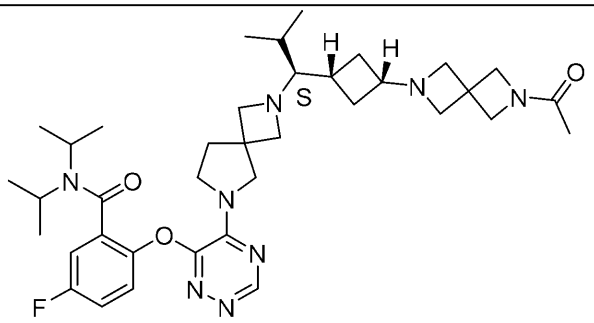
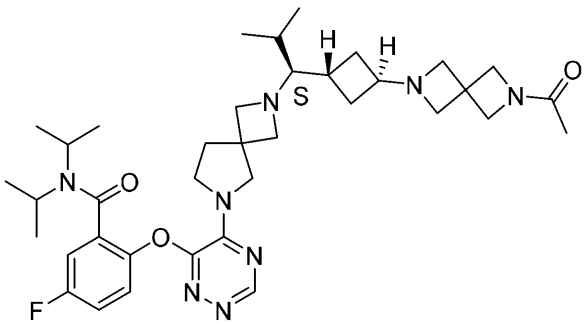
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
67 68	 中間体２８及び ２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン
69 70	 中間体２９から及び シクロプロパンアミン

【０５４６】

【表９－４】

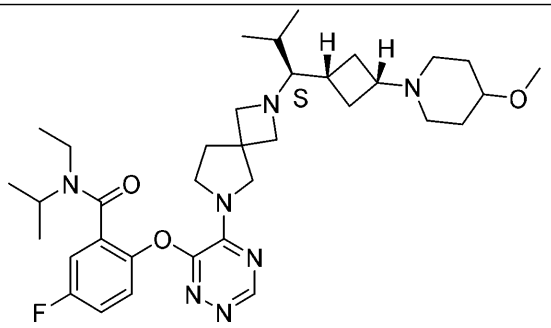
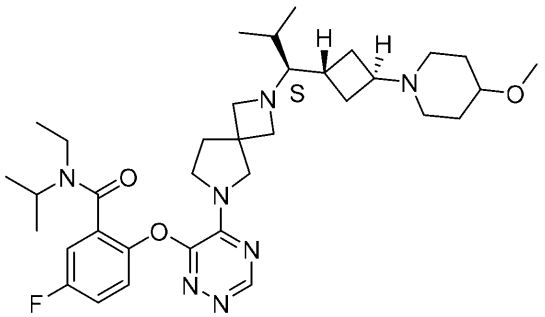
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
74 75	  中間体２９ａ及び モルホリンから
127 128	  中間体１２、中間体３４及び １－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプター２－イル）エテノン、ＴＦＡ塩から

【０５４７】

【表９－５】

（上記表の続き）

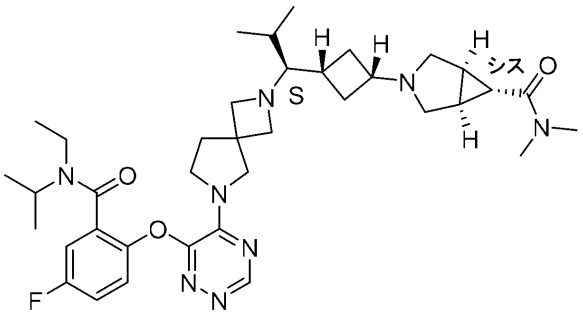
化合物番号	化合物構造
129	
130	 中間体２９及び４－メトキシピペリジンから

【０５４８】

化合物１３１：

【０５４９】

【化１３９】

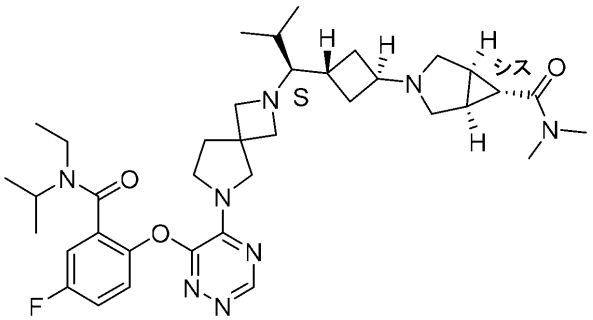


及び化合物１３２

の調製：

【０５５０】

【化１４０】



【０５５１】

中間体２９（１２０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）中溶液に、シス

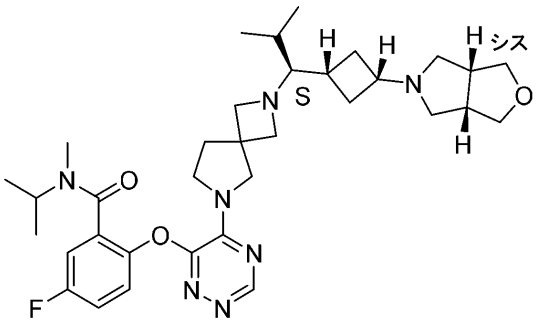
－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。５０℃で一晩撹拌した後、得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、以下の条件を用いて分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で３０％Ｂから６０％Ｂ；２２０ｎｍ；保持時間１：６．３５分；保持時間２：６．９０分。純粋な画分を混合し、凍結乾燥させると、４６．５ｍｇ（収率３０．６％、保持時間１：６．３５分）の化合物１３１が白色固体として得られ、３ｍｇ（収率１．９％、保持時間２：６．９０分）の化合物１３２が白色固体として得られた。

【０５５２】

化合物１２０：

【０５５３】

【化１４１】

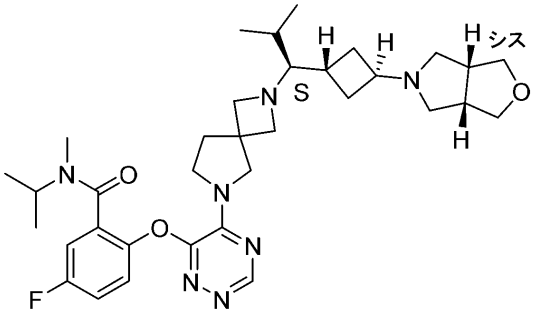


及び化合物１２１

の調製：

【０５５４】

【化１４２】



【０５５５】

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の中間体８４（２．５ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、純度６２．８％）の溶液に、シス－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール塩酸塩（１．０７ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、$NaBH_3CN$（５９９ｍｇ、９．５３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。得られた反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８００ｍｇの粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％NH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４０％Ｂから６０％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ１：６．９５分；

ＲＴ２：８．２７分）によって精製した。生成物を含む画分を混合した。溶媒を濃縮し、両方の化合物を凍結乾燥させて、１０２．６ｍｇの化合物１２０を白色固体として得、２３．１ｍｇの化合物１２１を白色固体として得た。

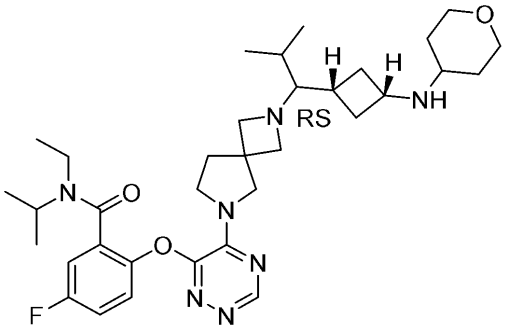
【０５５６】

変換

化合物２３：

【０５５７】

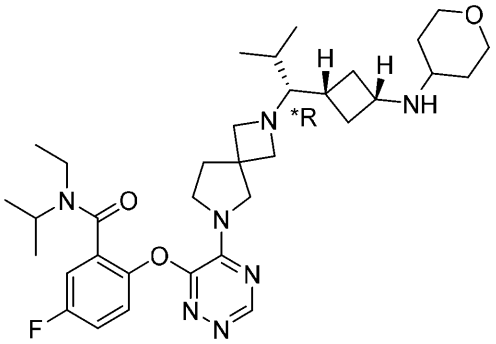
【化１４３】



化合物２４：

【０５５８】

【化１４４】

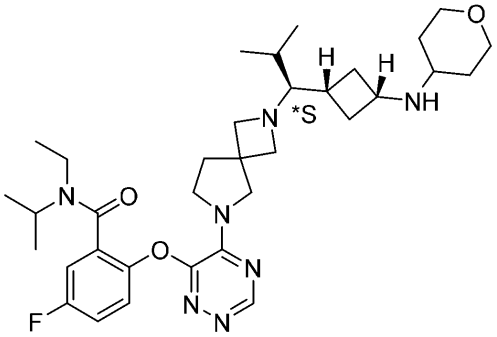


及び化合物２５

の調製：

【０５５９】

【化１４５】



【０５６０】

室温で、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１４４ｍｇ；０．６８ｍｍｏｌ）を化合物２２（２４０ｍｇ；０．４４５ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（４８μＬ；０．５３ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（６ｍＬ）中溶液に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を冷却し、冷水に注ぎ、K_2CO_3粉末で塩基性化し、生成物をＤＣＭで抽

出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、３８０ｍｇの化合物２３を得た。

【０５６１】

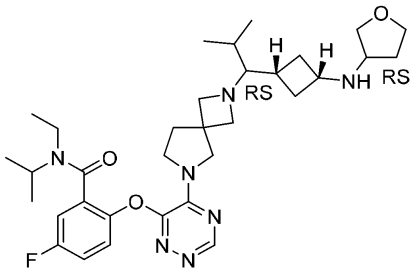
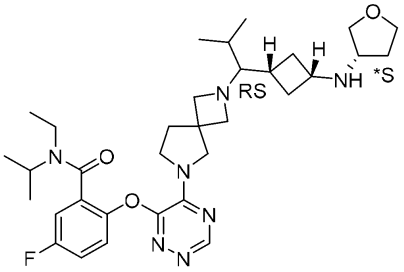
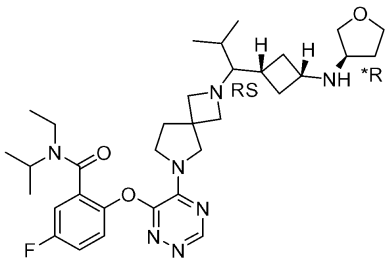
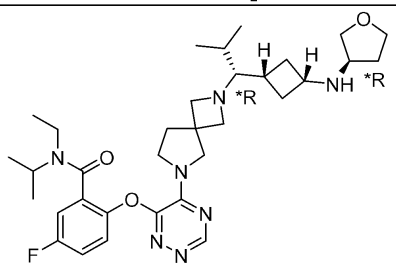
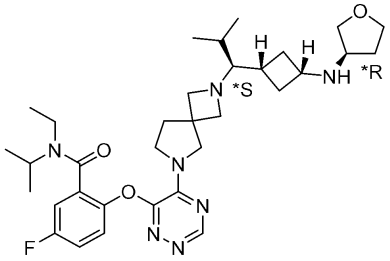
エナンチオマー（３８０ｍｇの化合物２３）の分離は、キラルＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ　５μｍ　２５０＊２０ｍｍ、移動相：５０％CO_2、５０％ＥｔＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））を介して行った。生成物を含有する画分を混合し、濃縮し、アセトニトリル／水（２０／８０）の混合物で凍結乾燥すると、９０ｍｆ（収率３２％）の化合物２４が白色粉末として得られ、９８ｍｇ（収率３５％）の化合物２５が白色粉末として得られた。

【０５６２】

以下に列挙する化合物は、それぞれの出発物質から出発して、化合物２３について報告されたのと同様の反応プロトコルを使用することによって調製した。

【０５６３】

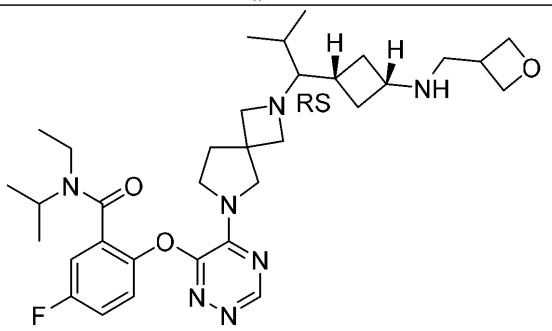
【表１０－１】

化合物番号	構造
化合物26	 化合物22及びジヒドロ－3（2H）－フラノンから
化合物27	
化合物28	 化合物26のキラルSFC分離から：固定相：Chiralpak IG 5μm 250*30mm、移動相：55%CO_2、EtOH／DCMの45%混合物80／20v／v＋0.3%$iPrNH_2$
化合物29	
化合物30	 化合物28のキラルSFC分離から：固定相：CHIRALPAK AD－H 5μm 250*21.2mm、移動相：85%CO_2、15%EtOH 0.3%$iPrNH_2$

【０５６４】

【表１０－２】

（上記表の続き）

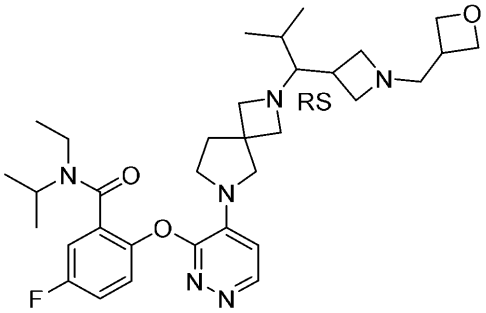
化合物番号	構造
化合物３１	 NaBH$_3$CNを還元剤として使用する化合物２２及びオキセタン－３－カルバルデヒドから

【０５６５】

化合物３８の調製：

【０５６６】

【化１４６】



【０５６７】

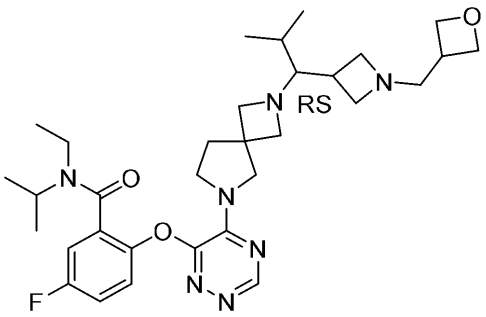
酢酸（１６μＬ；０．２８ｍｍｏｌ）を室温で化合物３２（８８ｍｇ；０．１７ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（２４μＬ；０．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１０７ｍｇ；０．５１ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、氷水に注ぎ、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$の１０％水溶液で塩基性化した。ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。得られた残渣（９８ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ４０μｍ　４ｇ、移動相：１００％ＤＣＭから８０％ＤＣＭ、２０％ＭｅＯＨ（＋１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、６０ｍｇの化合物３８を得、これを逆相（固定相：ＹＭＣ－ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１０μｍ　３０＊１５０ｍｍ、移動相：４０％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２％、６０％ＭｅＯＨから２０％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２％、８０％ＭｅＯＨへの勾配）を介して更に精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、２６ｍｇの化合物３８を得、これをアセトニトリル／水（２０／８０）で凍結乾燥して、２４ｍｇ（収率２５％）の化合物３８を白色粉末として得た。

【０５６８】

化合物３９の調製：

【０５６９】

【化１４７】



【０５７０】

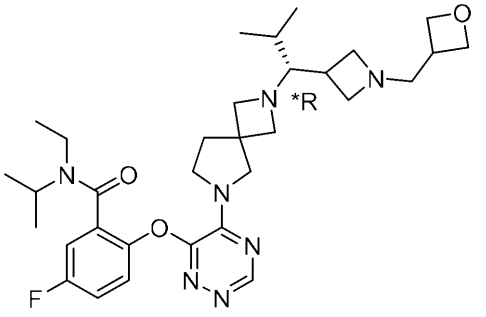
酢酸（２４μＬ；０．４２ｍｍｏｌ）を室温で化合物３３（１４４ｍｇ；０．２７ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（３８μＬ；０．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１７７ｍｇ；０．８３ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２４時間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。水層をK_2CO_3粉末で塩基性化し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。残渣（１３７ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　１２ｇ、移動相：９７％ＤＣＭ、３％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から９０％ＤＣＭ、１０％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、９０ｍｇの中間不純分を得、これを逆相（固定相：ＹＭＣ－ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１０μｍ　３０＊１５０ｍｍ、移動相：６５％NH_4HCO_3　０．２％、３５％ＡＣＮから２５％NH_4HCO_3　０．２％、７５％ＡＣＮへの勾配）によって更に精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮し、得られた残渣（４４ｍｇ）をアセトニトリル／水（２０／８０）で凍結乾燥すると、４２ｍｇ（収率２６％）の化合物３９が得られた。

【０５７１】

化合物４０の調製：

【０５７２】

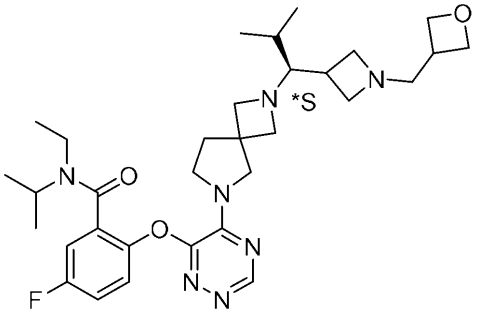
【化１４８】



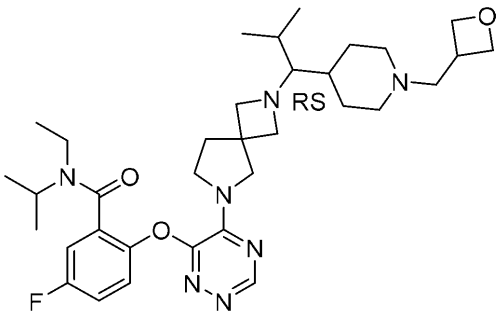
【０５７３】

ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９１ｍｇ；０．４３ｍｍｏｌ）を、化合物３４（１５０ｍｇ；０．２８ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（２１μＬ；０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中溶液に滴下した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、K_2CO_3　１０％の溶液で塩基性化し、ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣（１４３ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　１２ｇ、移動相：９７％ＤＣＭ、３％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から８５％ＤＣＭ、１５％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮し、得られた残渣（５４ｍｇ）をアセトニトリル／水（２０／８０）で凍結乾燥すると、化合物４０５０ｍｇ（収率２９％）が得られた。

【０５７４】
化合物４１の調製：
【０５７５】
【化１４９】

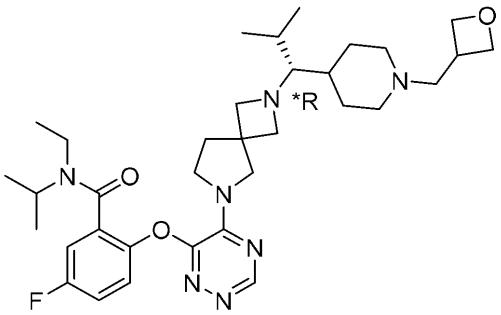


【０５７６】
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８２ｍｇ；０．３９ｍｍｏｌ）を、化合物３５（１３５ｍｇ；０．２５ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（１９μＬ；０．２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に滴下した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、K_2CO_3　１０％の溶液で塩基性化し、ＥｔＯＡｃを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣（１３０ｍｇ）をシリカゲルクロマトグラフィ（固定相：不規則ＳｉＯＨ　１５～４０μｍ　１２ｇ、移動相：９５％ＤＣＭ、５％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）から９２％ＤＣＭ、８％ＭｅＯＨ（＋１０％NH_4OH）への勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、８４ｍｇの画分を得、これをEt_2Oと共に溶解し、乾燥するまで蒸発させて、７０ｍｇ（収率４５％）の化合物４１を得た。
【０５７７】
化合物４２の調製：
【０５７８】
【化１５０】

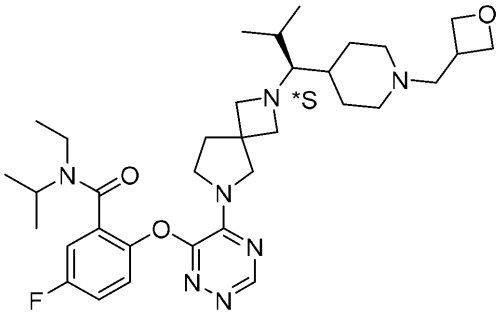


【０５７９】
撹拌棒、化合物３７（１３０ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－カルバルデヒド（１６．８ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９８．７ｍｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）及び乾燥ジクロロメタン（４ｍＬ）を８ｍＬガラス瓶に加えた後、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（３６．７ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。得られた混合物を２５℃で更に１時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（４０ｍＬ）に希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　ｗ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、勾配条件４３％Ｂから７１％Ｂ）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させて残渣を得た。残渣をアセトニトリル（２ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。溶液を凍結乾燥して乾燥させて

、化合物４２（２４．３４ｍｇ、収率１９％）を白色粉末として得た。
【０５８０】
化合物４３：
【０５８１】
【化１５１】

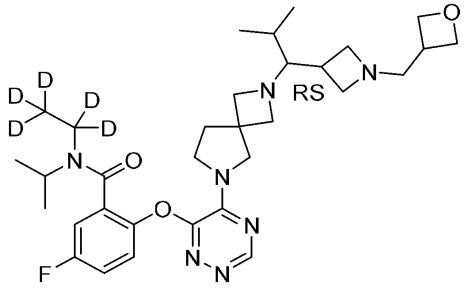
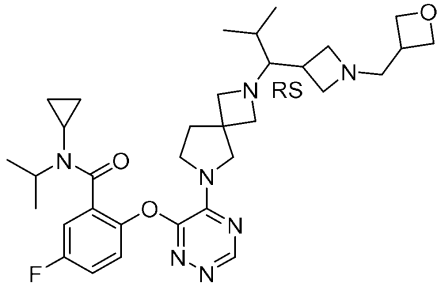
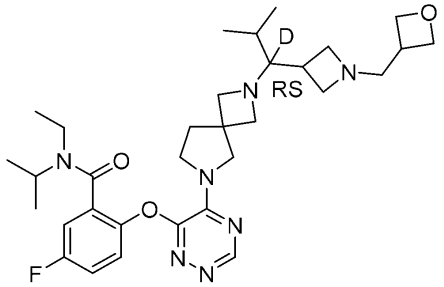
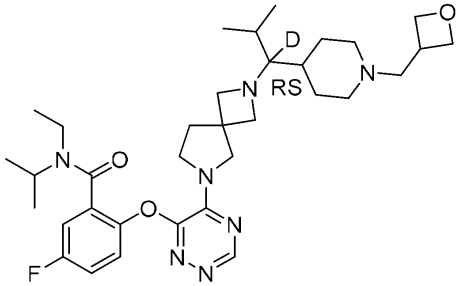


及び化合物４４
の調製：
【０５８２】
【化１５２】



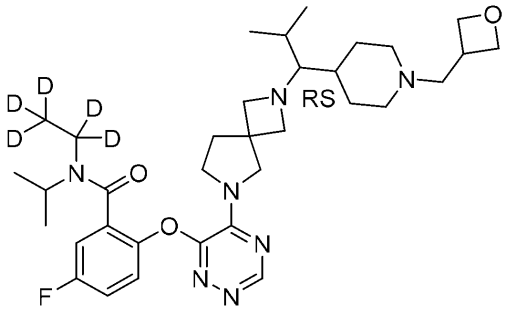
【０５８３】
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１２０ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）を、化合物３７（１００ｍｇ、粗）、オキセタン－３－カルバルデヒド（３０．０ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（１００ｕＬ、０．７１９ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）からなる０℃（氷／水）溶液に分割して添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをＷｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５　ｕｍ（溶離液：３８％～６８％（ｖ／ｖ）ＣＨ$_3$ＣＮ及び０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$を含むＨ$_2$Ｏ）を使用する分取ＨＰＬＣによって精製して純粋な生成物を得て、これを水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、白色固体（８０ｍｇ）を得、これをＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ，５ｕｍ）、定組成溶出：ｉ－ＰｒＯＨ（０．１％の２５％水溶液を含有する）によって更に精製した。ＮＨ$_3$水溶液を含む）：超臨界ＣＯ$_2$、３０％：７０％～３０％：７０％（ｖ／ｖ））で精製した。純粋画分を回収し、減圧下で揮発物を除去した。生成物を水（１０ｍＬ）に懸濁した。ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで、凍結乾燥して乾燥させて、化合物４３（３７．００ｍｇ、収率４１％）を白色固体として、化合物４４（３３．９６ｍｇ、収率３８％）を淡黄色固体として得た。
【０５８４】
以下の表に列挙される化合物を、対応する出発物質から出発する化合物３９又は４２の調製について報告されたのと同様の反応プロトコルに従って調製した。
【０５８５】

【表１１－１】

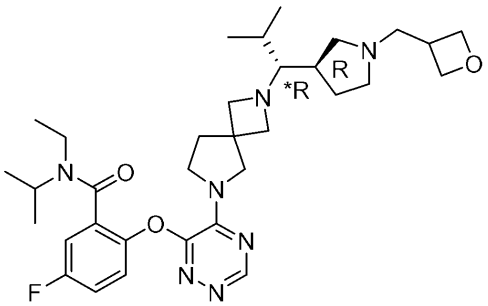
化合物番号	化合物構造
122	 Ｎ－（エチル－ｄ５）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド、中間体１３及び１－アゼチジンカルボン酸、３－（２－メチル－１－オキソプロピル）－、１，１－ジメチルエチルエステルから
123	 Ｎ－シクロプロピル－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド、中間体１３及び１－アゼチジンカルボン酸、３－（２－メチル－１－オキソプロピル）－、１，１－ジメチルエチルエステルから
124	 還元剤としてシアノホウ重水素化ナトリウムを使用して、中間体１８及び１－アエチジンカルボン酸、３－（２－メチル－１－オキソプロピル）－、１，１－ジメチルエチルエステルから
125	 還元剤としてシアノホウ重水素化ナトリウムを使用して中間体１８及び中間体５８から

【０５８６】

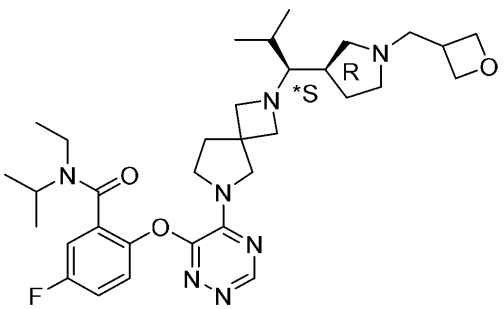
【表１１－２】
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
126	 N－（エチル－d5）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド、中間体１３及び中間体５８から

【０５８７】
化合物４７の調製：
【０５８８】
【化１５３】



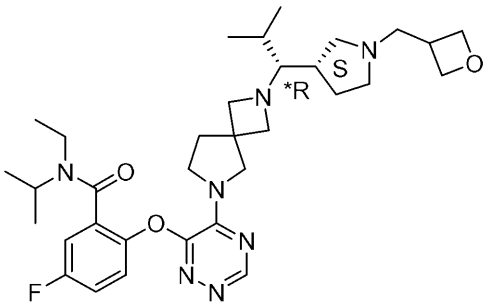
【０５８９】
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物４５（７０．０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルバルデヒド（５０ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（８０．０ｍｇ、０．７９１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで、$NaBH_3CN$（１００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、勾配条件：４５％Ｂから７５％Ｂ）によって精製して、化合物４７（２０．０ｍｇ、収率２４％）を白色固体として得た。
【０５９０】
化合物４８の調製：
【０５９１】
【化１５４】



【０５９２】
化合物４６（７５．０ｍｇ、粗）、オキセタン－３－カルバルデヒド（３５．９ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７０．３ｍｇ、０．６９５ｍｍｏｌ）を含む５ｍＬのＤＣＭの溶液に、$NaBH_3CN$を添加した。添加後、反応混合物を１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８ １５０×３０ｍｍ×５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、４５％Ｂから７５％への勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、凍結乾燥させて、化合物４８（７．０ｍｇ）を白色粉末として得た。

【０５９３】
化合物５１の調製：

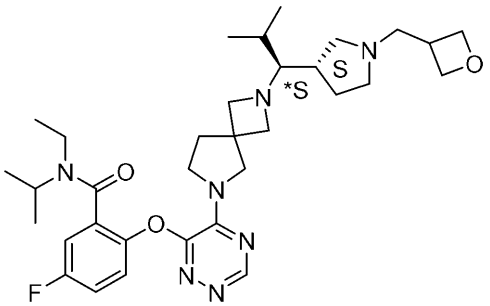
【０５９４】
【化１５５】



【０５９５】
撹拌棒、化合物４９塩酸塩（７０．０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－カルバルデヒド（１５．７ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５．３ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６１．５ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）及び乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）を１０ｍＬ丸底フラスコに添加した後、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８ １５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％NH_3H_2O １０ｍＭ NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、４０％Ｂから７０％への勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させて残渣を得た。残渣をアセトニトリル（２ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。溶液を凍結乾燥して乾燥させて、化合物５１（１４．３ｍｇ、収率１９％）を白色粉末として得た。

【０５９６】
化合物５２の調製：

【０５９７】
【化１５６】



【０５９８】
化合物５０（５０．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、オキセタン－２－カルバルデヒド（２３．９ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１８．８ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ

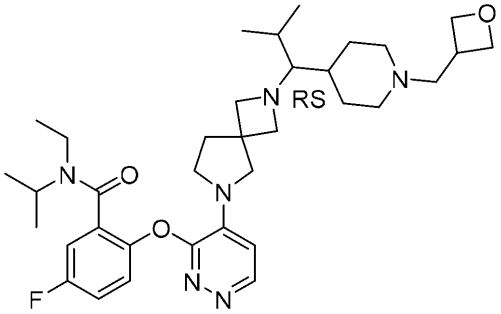
）を含む５ｍＬのＤＣＭの溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２９．１ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８ １５０×３０ｍｍ×５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、４５％Ｂから７５％Ｂへの勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、凍結乾燥させて、化合物５２（８．３８ｍｇ、収率１ １５％）を白色固体として得た。

【０５９９】

化合物５３の調製：

【０６００】

【化１５７】



【０６０１】

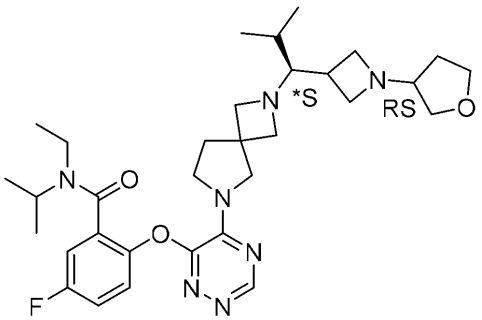
撹拌棒、化合物３６（１３０ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－カルバルデヒド（１６．８ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９８．７ｍｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）及び乾燥ジクロロメタン（４ｍＬ）を８ｍＬガラス瓶に加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３６．７ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、これを２５℃で更に１時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（４０ｍＬ）に希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ １５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、勾配条件４３％Ｂから７１％）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させて残渣を得、これをアセトニトリル（２ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。溶液を凍結乾燥して乾燥させて、化合物５３（２４．３ｍｇ、１９収率）を白色粉末として得た。

【０６０２】

化合物７１の調製：

【０６０３】

【化１５８】



【０６０４】

ナトリウムトリアセトキシホウ水和物（５０ｍｇ；０．２４ｍｍｏｌ）を室温で化合物３５（６０ｍｇ；０．１１ｍｍｏｌ）及びジヒドロ－３（２Ｈ）－フラノン（１８μＬ；

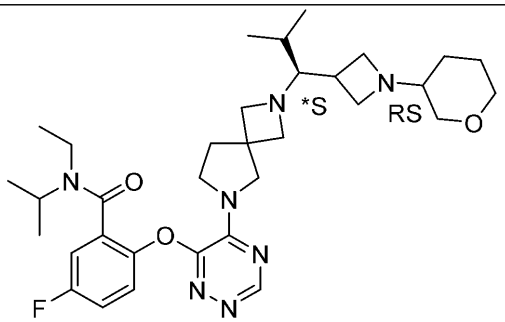
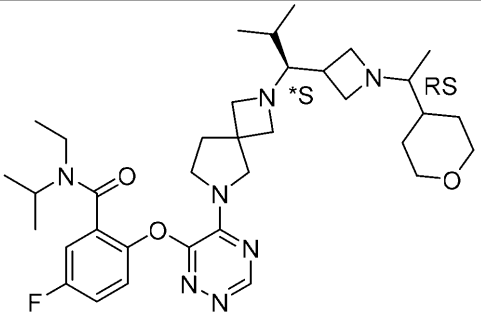
０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（８ｍＬ）中溶液に添加した。混合物を室温で２．５時間撹拌した。溶液を冷水に注ぎ、K_2CO_3粉末で塩基性化し、生成物をＤＣＭで抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物（７９ｍｇ）を逆相（固定相：ＹＭＣ－ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１０μｍ　３０＊１５０ｍｍ、移動相：６５％NH_4HCO_3　０．２％，３５％ＡＣＮから３５％NH_4HCO_3　０．２％、６５％ＡＣＮへの勾配）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、４８ｍｇの中間体画分を得、これをアセトニトリル／水（２０／８０）で凍結乾燥すると、４０ｍｇ（収率５９％）の化合物７１が白色粉末及び２つのジアステレオ異性体の混合物として得られた。

【０６０５】

以下の表に列挙される化合物を、対応する中間体から出発した化合物７１に応じて調製した。

【０６０６】

【表１２】

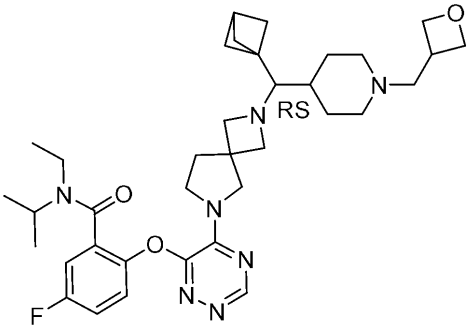
化合物番号	構造
化合物72	 化合物35及びジヒドロ－2Ｈ－ピラン－3（4H）－オンから
化合物73	 化合物35及び1－（テトラヒドロ－2Ｈ－ピラン－4－イル）エタノンから

【０６０７】

化合物８１の調製：

【０６０８】

【化１５９】



【０６０９】

化合物８０（３５０ｍｇ、ＴＦＡ塩、０．５０６ｍｍｏｌ）、オキセタン－２－カルバ

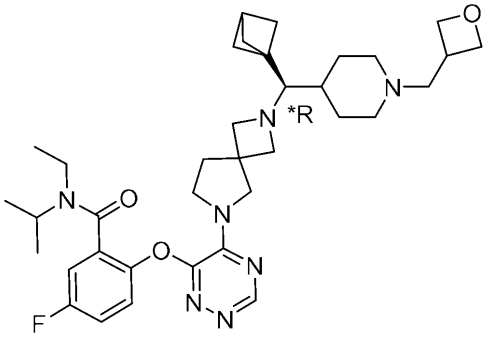
ルデヒド（２００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５００ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を含む５０ｍＬのＤＣＭの溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２００ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を２８℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８　１５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、５０％Ｂから８０％Ｂへの勾配条件）によって精製した。純粋な画分を回収し、凍結乾燥させて、化合物８１（１７０ｍｇ、収率４５％）を白色固体として得た。

【０６１０】

化合物８２：

【０６１１】

【化１６０】

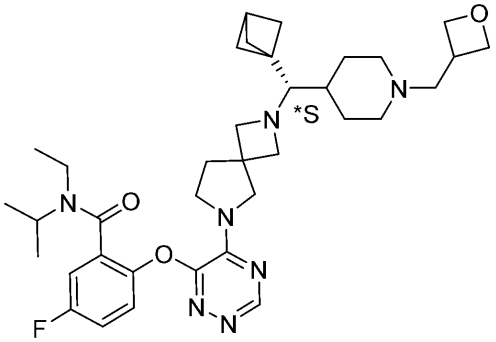


及び化合物８３

の調製：

【０６１２】

【化１６１】



【０６１３】

１７０ｍｇの化合物８１を超臨界流体クロマトグラフィ（分離条件：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ－Ｈ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：Ａ：超臨界ＣＯ$_2$、Ｂ：０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ－ＥＴＯＨ、Ａ：Ｂ＝８０ｍＬ／分で５５：４５）により精製して、純粋でない化合物８２（６０ｍｇ、ＬＣＭＳに基づく純度９１．５％）及び純粋でない化合物８３（６０ｍｇ、ＬＣＭＳに基づく純度９４．５％）の両方を白色固体として得た。化合物８２（６０ｍｇ、ＬＣＭＳに基づく純度９１．５％）を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８　１５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、５０％Ｂから８０％Ｂへの勾配条件）によって更に精製して、化合物８２（４０．０ｍｇ、収率２７％）を白色固体として得た。化合物８３（６０ｍｇ、ＬＣＭＳに基づく純度９４．５％）を分取ＨＰＬＣ（カラムＢｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８　１５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、５０％Ｂから８０％Ｂへの

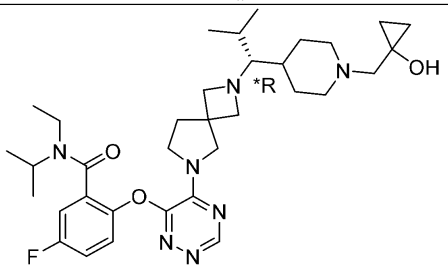
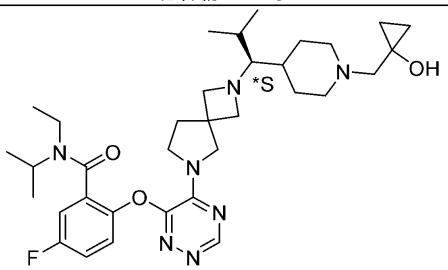
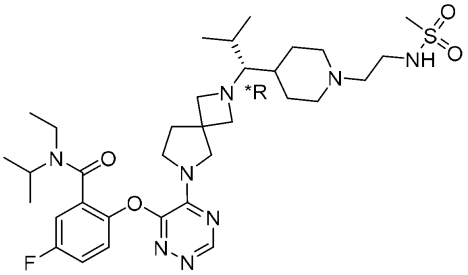
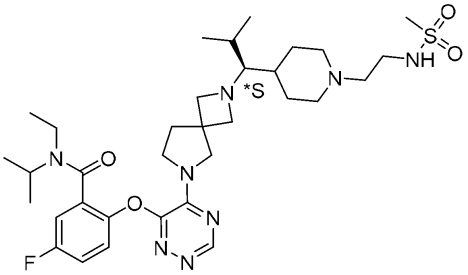
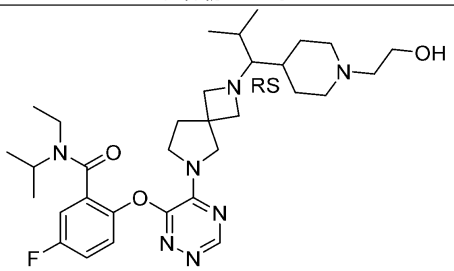
勾配条件）によって更に精製して、化合物８３を白色固体として得た。

【０６１４】

以下の表に列挙される化合物を、対応する出発物質から出発する化合物８１、８２及び８３の調製について報告されたのと同様の反応プロトコルに従って調製した。当業者であれば、場合によっては、最終化合物を得るために追加の脱保護工程が必要とされ得ることを理解するであろう。

【０６１５】

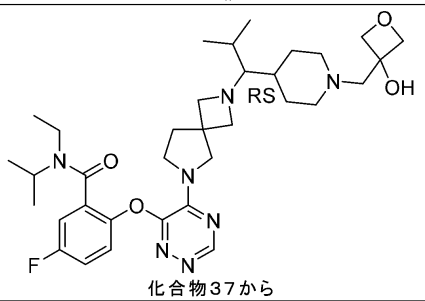
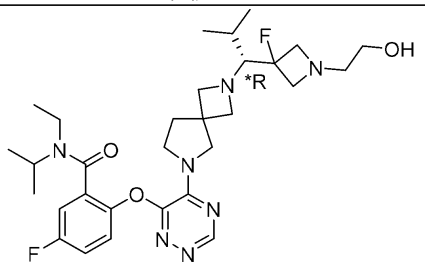
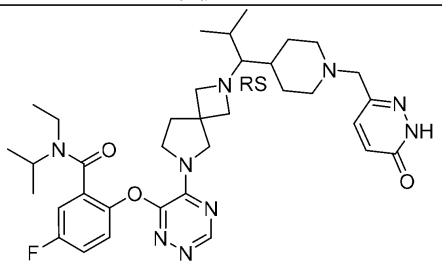
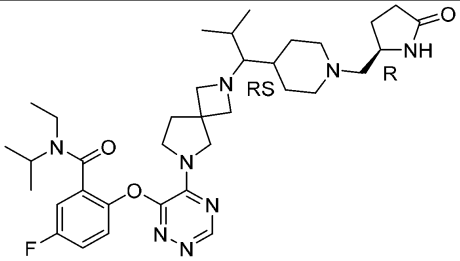
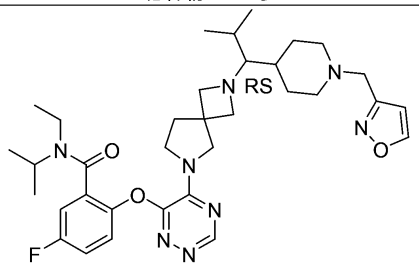
【表１３－１】

化合物番号	化合物構造
84	 化合物78から
85	 化合物79から
86	 化合物78から
87	 化合物79から
90	 化合物37から

【０６１６】

【表１３－２】

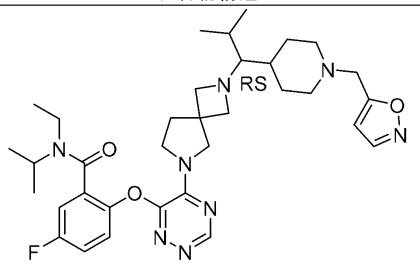
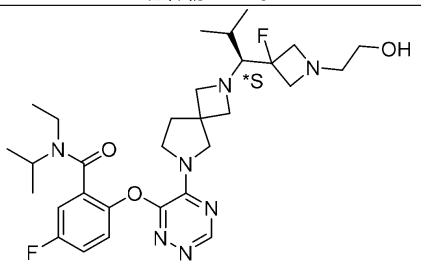
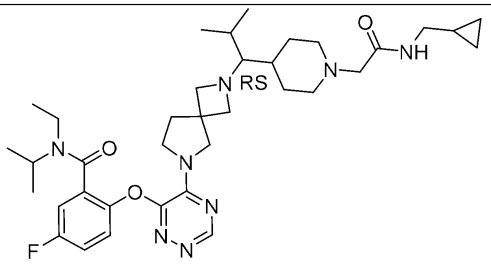
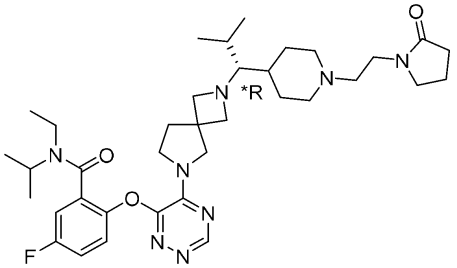
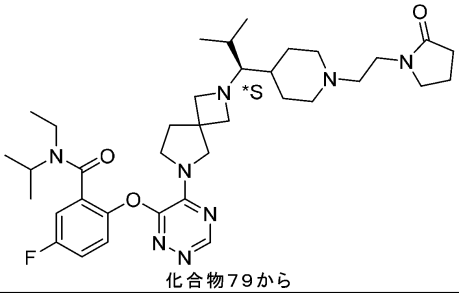
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
91	 化合物３７から
92	 化合物８８から
93	 化合物３７から
94	 化合物３７から
95	 化合物３７から

【０６１７】

【表１３－３】

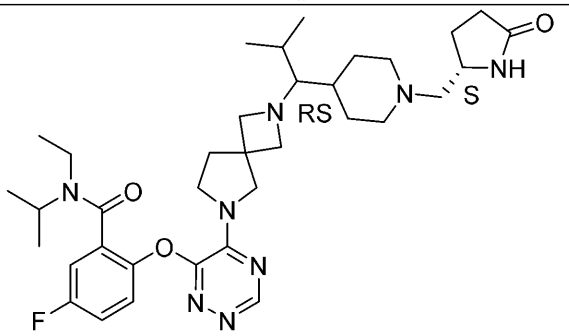
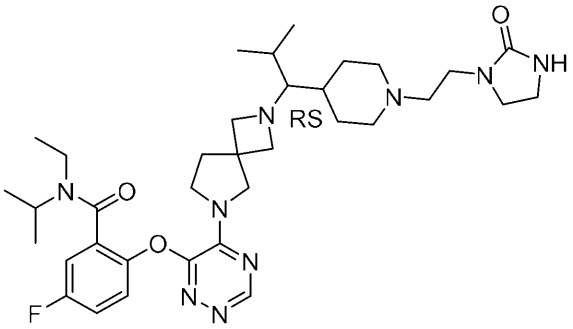
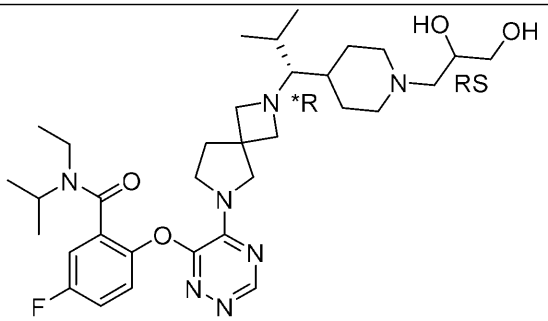
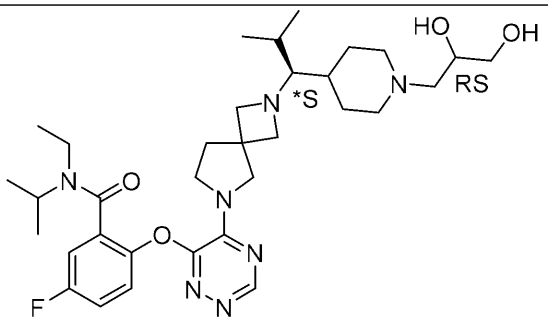
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
96	 化合物37から
97	 化合物89から
98	 化合物37から
99	 化合物78から
100	 化合物79から

【０６１８】

【表１３－４】

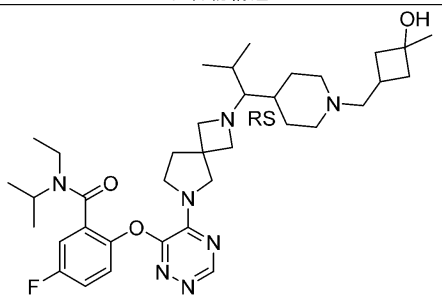
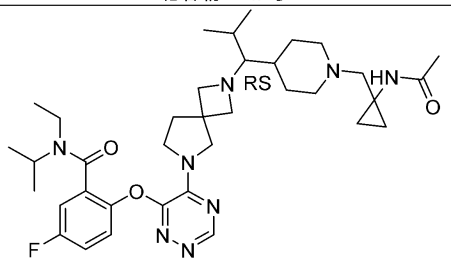
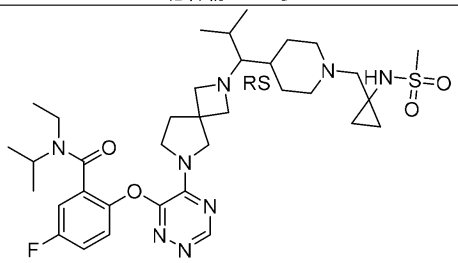
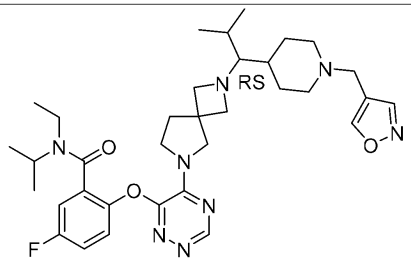
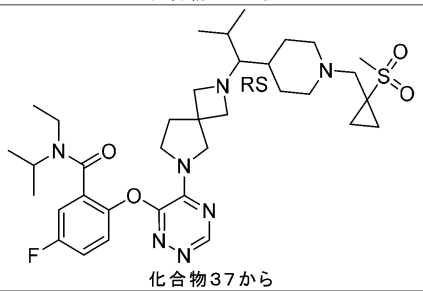
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
１０１	 化合物３７から
１０２	 化合物３７から
１０３	 化合物７８から
１０４	 化合物７９から

【０６１９】

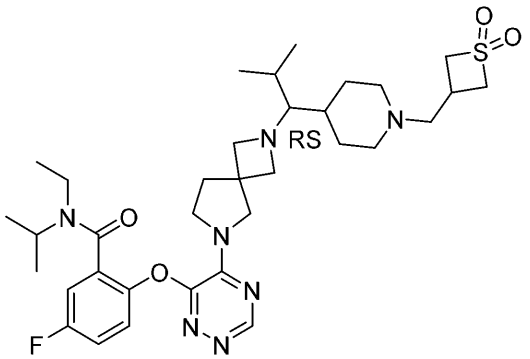
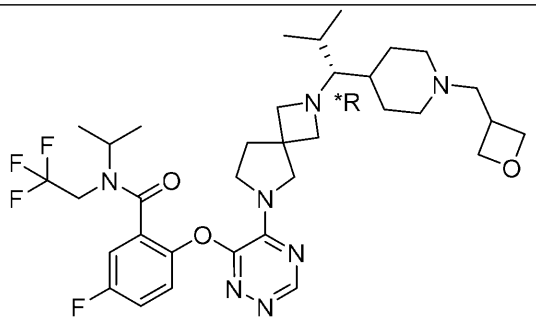
【表１３－５】

（上記表の続き）

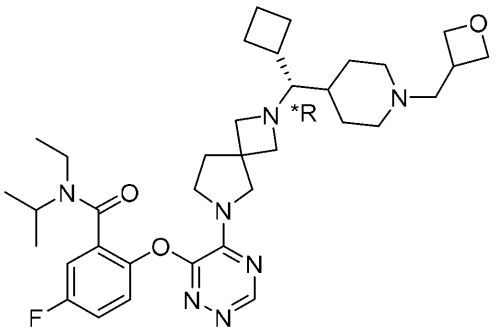
化合物番号	化合物構造
105	 化合物37から
106	 化合物37から
107	 化合物37から
108	 化合物37から
109	 化合物37から

【０６２０】

【表１３－６】
（上記表の続き）

化合物番号	化合物構造
１１０	 化合物３７から
１１１	 中間体１３、中間体５８及び５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－（２，２，２トリフルオロエチル）ベンズアミドから

【０６２１】
化合物１１４の調製：
【０６２２】
【化１６２】



【０６２３】
フラスコ内で、化合物１１３（５９ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）をメタノール（１．２７ｍＬ、３１．３ｍｍｏｌ）に溶解し、オキセタン－３－カルバルデヒド（３５．９ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３２．８ｍｇ、０．５２１ｍｍｏｌ）及び２滴のＡｃＯＨで処理した。混合物を６０℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、次いで、飽和炭酸ナトリウム溶液をＤＣＭと共に添加した。次いで、水相を１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１３まで更に塩基性化した。水相をＤＣＭ及び酢酸エチルで複数回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させると、粗物質が得られ、これを精製した。精製を分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：水中０．２５％NH_4HCO_3溶液、CH_3CN）によって実施して、４２ｍｇ（収率６３％）の化合物１１４を白色固体と

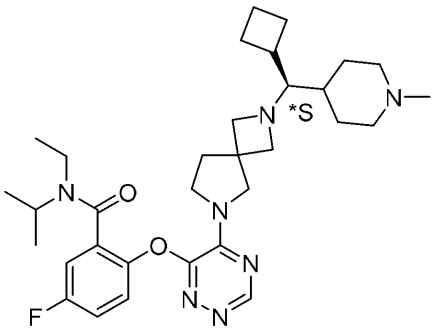
して得た。

【０６２４】

化合物１１５の調製：

【０６２５】

【化１６３】



【０６２６】

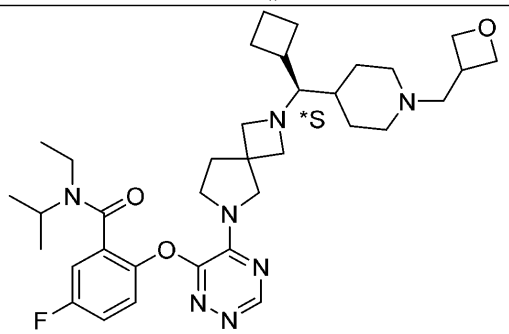
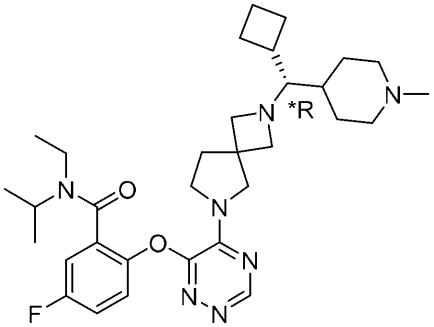
フラスコ内で、化合物１１２（５０ｍｇ、０．０８８４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．０７ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）に溶解し、３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．１３２ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｃ　２滴、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２７．８ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を６０℃で２時間にわたって加熱した。溶媒を蒸発させた。その後、飽和炭酸ナトリウム溶液をＤＣＭと共に添加した。水相を１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１３に塩基性化した。水相をＤＣＭ及び酢酸エチルで複数回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させると、粗生成物（６０ｍｇ）が得られた。精製を分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：水中０．２５％NH_4HCO_3溶液、CH_3CN）によって行うと、化合物１１５が白色固体として得られた。

【０６２７】

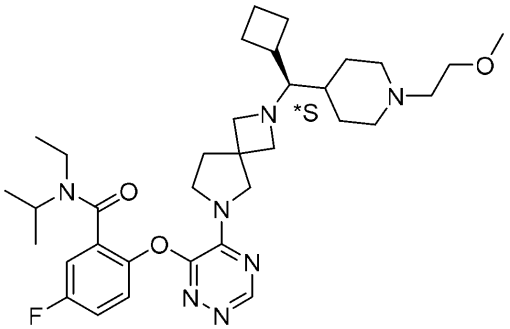
以下に列挙する化合物を、化合物１１４及び１１５の調製について報告されたのと類似の反応プロトコルに従って調製した。

【０６２８】

【表１４】

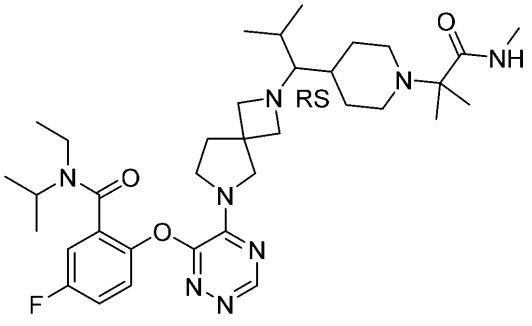
化合物番号	化合物構造
１１７	 化合物１１２及びオキセタン－３－カルバルデヒドから
１１８	 化合物１１３及びホルムアルデヒド３７％水溶液から

【０６２９】
化合物１１６の調製：
【０６３０】
【化１６４】



【０６３１】
フラスコ内で、化合物１１２（４５ｍｇ、０．０７９５ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（１．２３ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（０．０４１１ｍＬ、０．２３９ｍｍｏｌ）及びブロモメトキシエタン（１２．２ｍｇ、０．０８７５ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を８０℃で３時間撹拌した。飽和炭酸ナトリウム溶液をＤＣＭと共に添加した。次いで、水相を１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１３に塩基性化した。水相をＤＣＭ及び酢酸エチルで複数回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られた。精製を分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：水中０．２５％NH_4HCO_3溶液、CH_3CN）によって実施して、１９ｍｇ（収率３８％）の化合物１１６を白色固体として得た。
【０６３２】
化合物１１９の調製：
【０６３３】

【化１６５】



【０６３４】

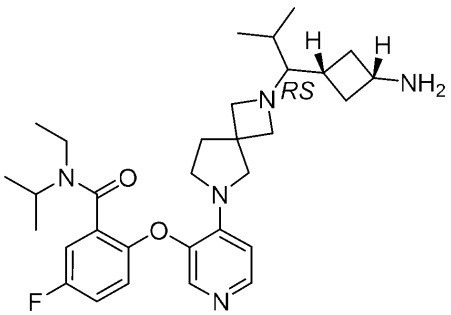
ＡＣＮ（５ｍＬ）中の化合物３７（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモ－Ｎ，２－ジメチルプロパンアミド（９８ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を加えた。７０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１０）によって精製した。得られた粗生成物（２００ｍｇ；白色固体）を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：７分で５５％Ｂから６５％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ：５．９３分）によって精製した。生成物を含有する画分を混合し、濃縮して、４０．４ｍｇ（収率１６％）の化合物１１９を白色固体として得た。

【０６３５】

化合物１３３の調製：

【０６３６】

【化１６６】



【０６３７】

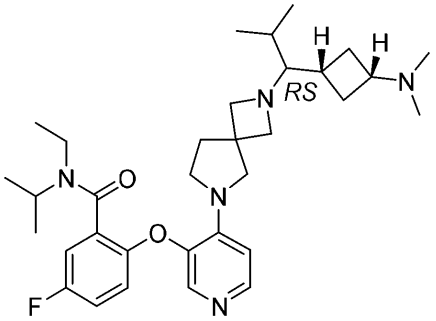
中間体８８（１００ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を２Ｍ ＮａＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、化合物１３３（８４ｍｇ、収率９９．６％）を黄色固体として得た。

【０６３８】

化合物１３４の調製：

【０６３９】

【化１６７】



【０６４０】

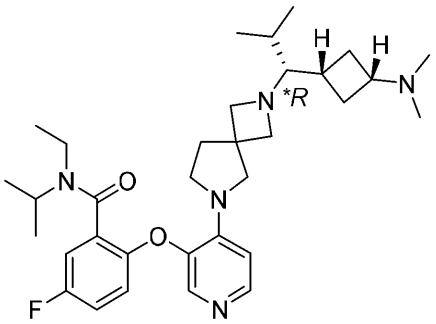
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の化合物１３３（８４ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）の混合物に、ホルムアルデヒド（２５７ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ、水中３７％）及び酢酸（２０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（２０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去した。残渣を２Ｍ　ＮａＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊３０ｍｍ＊５μｍ、移動相Ａ：水（０．０５％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：３０ｍＬ／分、５５％Ｂから８５％の勾配条件）によって精製して２つの分画を得た。純粋な所望の画分を回収し、揮発性溶媒を蒸発によって除去した。水性残渣を凍結乾燥させて、化合物１３４（４０ｍｇ、純度９９．５２％、収率４５％）を白色粉末として得た。不純な所望の画分を回収し、揮発性溶媒を蒸発によって除去した。水性残渣を凍結乾燥させて、化合物１３４（１２ｍｇ、収率１４％、ＮＭＲによる純度約９５％）を白色粉末として得た。

【０６４１】

化合物１３５：

【０６４２】

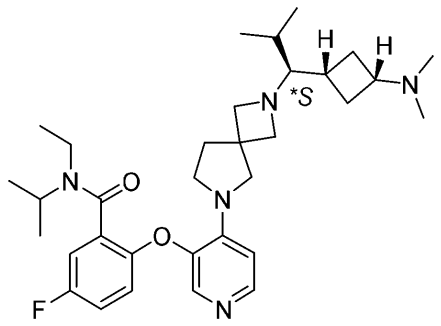
【化１６８】



及び化合物１３６の調製

【０６４３】

【化１６９】



【０６４４】

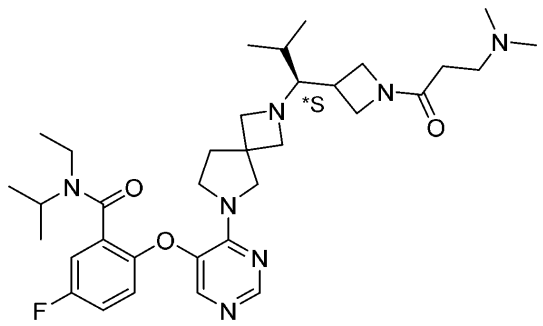
化合物１３４（４０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ，５ｕｍ）、移動相：Ａ：超臨界ＣＯ$_2$、Ｂ：０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ　ＩＰＡ；アイソクラティック：Ａ：Ｂ＝７５：２５；流速：８０ｍＬ／分）によって精製して、二つの画分を得た。第１のピークの純粋な画分を回収し、揮発性溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）で処理した。混合物を凍結乾燥させて、化合物１３５（１１ｍｇ、純度９８．１７％、収率２７％）を白色粉末として得た。第２のピークの純粋な画分を回収し、揮発性溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）で処理した。混合物を凍結乾燥させて、化合物１３６（１０ｍｇ、純度９６．２８、収率２４％）を白色粉末として得た。

【０６４５】

化合物１３７の調製：

【０６４６】

【化１７０】



【０６４７】

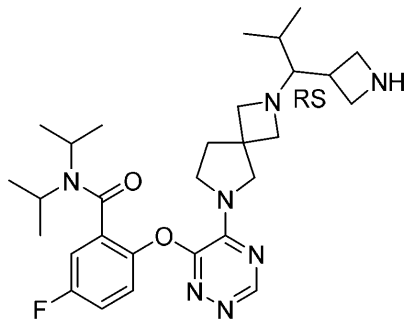
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の化合物７６（２００ｍｇ、粗）及び３－（ジメチルアミノ）プロパン酸塩酸塩（４９．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１２１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。２０ｍＬのＤＣＭ及び２０ｍＬのＨ$_2$Ｏを混合物溶液に添加した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、勾配条件４５％Ｂから７５％）によって精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を凍結乾燥させて、表題化合物化合物１３７（２０ｍｇ、純度９６．７％、収率１２％）を淡黄色固体として得た。

【０６４８】

化合物１３８の調製：

【０６４９】

【化１７１】



【０６５０】

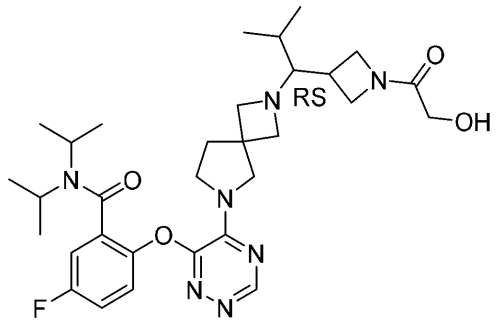
中間体８９（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）中溶液に、トリフルオロ酢酸（１．７ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、１５０ｍｇの化合物１３８（トリフルオロアセタートとして純度９７．５％）を無色油状物として得た。

【０６５１】

化合物１３９の調製：

【０６５２】

【化１７２】



【０６５３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の化合物１３８（１５０ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ、純度８６．６３％）、グリコール酸（２２ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．７２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１１０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を分割して０℃で添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（４×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過、濃縮及び残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．１％NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：１１分で１５％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；Ｒｔ：９．１２分で、４６．９ｍｇの化合物１３９を白色固体として得た。

【０６５４】

ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィ／質量分析）

一般的な手順

高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）測定は、それぞれの方法で指定されたＬＣポンプ、ダイオードアレイ（diode-array、ＤＡＤ）又はＵＶ検出器及びカラムを使用して実行した。必要に応じて、追加の検出器が含まれた（以下の方法の表を参照）。

【０６５５】

カラムからの流れは、大気圧イオン源で構成された質量分析計（Mass Spectrometer、ＭＳ）にもたらされた。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の同定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアでデータ収集を実行した。

【０６５６】

化合物は、それらの実験的保持時間（R_t）及びイオンによって記載される。データの表において別様に指定されない場合、報告された分子イオンは、$[M+H]^+$（プロトン化分子）及び／又は$[M-H]^-$（脱プロトン化分子）に相当する。化合物が直接イオン化不可能であった場合、付加物の種類は、特定される（すなわち、$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$、など）。複数の同位体パターン（Ｂｒ、Ｃｌ）を有する分子については、報告された値は、最も低い同位体質量に関して得られたものである。全ての結果は、使用される方法と一般的に関連する実験的不確定性を伴って得られた。

【０６５７】

以下、「ＳＱＤ」は、シングル四重極質量分析計、「ＲＴ」は、室温、「ＢＥＨ」は、架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッド、「ＨＳＳ」は、高強度シリカ、「ＤＡＤ」は、ダイオードアレイ検出器を意味する。

【０６５８】

【表１５－１】

表１ａ：ＬＣＭＳメソッドコード（ｍＬ／分で表される流量；℃で表されるカラム温度（Ｔ）；分で表されるランタイム）。「ＴＦＡ」はトリフルオロ酢酸を意味する

方法コード	器具	カラム	移動相	勾配	流量 －－－－ カラムT	ランタイム
1	Waters:Acquity UPLC(登録商標)－DAD及びQuattro Micro(商標)	Waters:BEH C18(1.7μm、2.1×100mm)	A:95%$CH_3COONH_4$7mM／5%CH_3CN、B:CH_3CN	0.49分間にわたり84.2%Aにして、2.18分で10.5%Aにして、1.94分間にわたり保持し、0.73分で84.2%Aに戻し、0.73分間保持する。	0.343 －－－－ 40	6.2
2	Agilent	Waters XBridge Shield RP18 2.1*50mm,5um	A:0.05%NH_3.H_2Oを含む水; B:アセトニトリル	まず、100%Aを1分間保持した。次いで、勾配を40%A及び60%Bに4分で適用し、次いで5%A及び95%Bに2.5分で適用した。最後に2分で100%Aに戻し、0.5分間保持する。ポスト時間は0.5分である。	0.8 －－－－ 40	10
3	Agilent	Waters Xbridge－C18 2.1*50mm、5um	A:0.04%TFAを含む水;移動相、B:0.02%TFAを含むアセトニトリル	100%Aを1分間保持し、100%Aから40%AまでのA勾配を4分で適用し、40%Aを2.5分で15%Aまで低下させる。その後、2分で100%Aに戻り、0.5分間保持する。ポスト時間は0.5分である。	0.8 －－－－ 50	10
4	Agilent	Waters Xbridge－C18 2.1*50mm、5um	移動相A:0.04%TFAを含む水;移動相B:0.02%TFAを含むアセトニトリル	まず、90%Aを0.8分間保持した。次いで、勾配を3.7分で20%A及び80%Bに適用し、3分間保持した。その後、2分で90%Aに戻り、0.5分間保持する。ポスト時間は0.5分である。	0.8 －－－－ 50	10
5	Waters:Acquity UPLC(登録商標)H－Class－DAD及びQDa	Waters BEH(登録商標)－C18(1.7μm, 2.1x100mm)	A:95%$CH_3COONH_4$7mM／5%CH_3CN、B:CH_3CN	85%A／15%Bから10%Aまで2.1分間、2分間保持、85%A／15%Bまで0.8分間、0.7分間保持。	0.5 －－－－ 40	3.3
6	Shimadzu LCMS－2020	Poroshell HPH－C18	ACN－水－6.5mM NH_4HCO_3＋NH_3H_2O	0.0分10%B→2.0分95%B→2.6分95%B→2.75分10%B→3.00分コントローラー	1.2 －－－－ －－－－ －－－ 40	3.00
7	Shimadzu LCMS－2020	Ascentis Express C18	ACN－水－0.05%TFA	0.0分5%B→2.0分95%B→2.7分95%B→2.8分5%B→3.00分コントローラー	1.5 －－－－ －－－－ －－－ 40	3.00
8	Shimadzu LCMS－2020	Kinetex EVO C18	ACN－水－0.03%NH_3H_2O	0.0分5%B→2.0分95%B→2.7分95%B→2.75分5%B→3.00分コントローラー	1.2 －－－－ －－－－ －－－ 40	3.00
9	Shimadzu LCMS－2020	Poroshell HPH－C18	ACN－水－5mM NH_4HCO_3	0.0分5%B→2.0分95%B→2.7分95%B→2.75分5%B→3.00分コントローラー	1.2 －－－－ －－－－ －－－ 40	3.00

【０６５９】

【表１５－２】

（表１ａの続き）

方法コード	器具	カラム	移動相	勾配	流量 －－－－ カラムT	ランタイム
10	Shimadzu LCMS－2020	Poroshell HPH－C18	ACN－水－5mM NH_4HCO_3	0．0分10%B→2．0分95%B→2．7分95%B→2．75分10%B→2．85分コントローラー	1．2 －－－－ －－－－ －－－ 40	2．85
11	Shimadzu LCMS－2020	Ascentis Express C18	ACN－水－0．05%TFA	0．0分5%B→2．0分100%B→2．7分100%B→2．75分5%→3．00分コントローラー	1．5 －－－－ －－－－ －－－ 40	3．00
12	Shimadzu LCMS－2020	Kinetex EVO C18 100A	ACN－水－5mM NH_4HCO_3	0．0分10%B→2．0分95%B→2．7分95%B→2．75分10%B→2．85分コントローラー	1．2 －－－－ －－－－ －－－ 40	2．85
13	Shimadzu LCMS－2020	Gemini NX－C18	ACN－水－5mM NH_4HCO_3	0．0分5%B→1．0分95%B→2．7分95%B→2．75分5%B→3．00分コントローラー	1．5 －－－－ －－－－ －－－ 40	3．00
14	Shimadzu LCMS－2020	Poroshell HPH－C18	ACN－水－6．5mM NH_4HCO_3＋NH_3H_2O	0．0分10%B→2．0分95%B→2．7分95%B→2．75分10%B→コントローラー	1．2 －－－－ －－－－ －－－ 40	3．00
15	Waters：Acquity（登録商標）UPLC（登録商標）－DAD及びSQD	水：BEH C18 （1．7μm、2．1*50mm）	A：10mM CH_3COONH_4 95% H_2O＋5% CH_3CN 中 B：CH_3CN	95%Aから 1．3分で5%A、 0．7分間保持	0．8 －－－－ 55	2．00
16	Waters：Acquity（登録商標）UPLC（登録商標）－DAD及びSQD2	Waters：BEH （1．8μm、2．1*100mm）	A：10mM NH_4HCO_3 95% H_2O＋5% CH_3CN 中 B：MeOH	2．10分で100%Aから 5%A、 1．4分で0%Aまで	0．6 －－－－ 55	3．50
17	Waters：Acquity（登録商標）UPLC（登録商標）－DAD及びSQD2	Waters：BEH （1．8μm、2．1*100mm）	A：0．1%NH_4HCO_3 95% H_2O＋5% CH_3CN 中 B：CH_3CN	2．10分で100%Aから 5%A、 1．4分で0%Aまで	0．6 －－－－ 55	3．50
18	SQD検出器を備えたACQUITY UPLC System	Aquity UPLC BEH C18 1．7μm 2．1×50mm カラム	A：CH_3OH B：90%H_2O及び10%CH_3CN中の10mM NH_4Ac	1．20分間で5%A～95%A、0．2分間保持、0．20分間で5%A。	0．7 －－－－ －－－ 70	2．0
19	Waters：Acquity H－Class－DAD及びSQD2	Waters BEH C18（1．7μm、2．1x50mm）	A：CH_3COONH_4 7mM 95%／CH_3CN 5%，B：CH_3CN	95%A／5%Bから、1分で5%Aにして、1．6分間保持し、0．2分で95%A／5%Bに戻し、0．5分間保持する。	0．5 －－－－ 40	3．5

【０６６０】

【表１６－１】

表１ｂ：ＬＣＭＳ及び融点データ。Ｃｏ．Ｎｏ．は化合物の数を意味する。R_tは分単位の保持時間を意味する。

Co. No.	Rt(分)	[M＋H]$^+$	[M＋CH3COO]$^-$	LCMS法
1	2.32	581.5	639.7	1
2	2.47	595.7	653.7	1
3	2.38	595.7	653.8	1
4	2.38	595.7	653.9	1
5	2.46	609.6	667.8	1
6	2.46	607.6	665.6	1
7	2.61	607.6	665.8	1
8	2.52	607.6	665.8	1
9	2.59	623.6	681.7	1
10	2.61	623.6	681.7	1
11	2.62	623.6	681.7	1
12	2.59	623.6	681.8	1
13	2.46	609.6	667.6	1
14	2.50	609.6	667.8	1
15	2.50	609.6	667.8	1
16	2.46	609.6	667.6	1
17	5.109	623.4		2
18	4.952	612.5		2
19	2.055	609.5		4
20	5.195	609.4		2
21	2.956	595.4		3
22	2.10	540.5	598.6	1
24	2.18	624.6	682.8	1
25	2.18	624.6	682.7	1
27	2.21	610.6	668.5	1
29	2.23	610.6	668.7	1
30	2.22	610.6	668.7	1
31	2.19	610.6	668.7	1
34	2.91	526.2		3
35	2.93	526.4		3
38	2.31	595.5	653.7	1
39	2.31	596.6	654.7	1
40	2.32	596.6	654.7	1
41	2.33	596.6	654.7	1
42	2.999	624.3		3
43	3.040	624.3		3
44	3.032	624.3		3
45	2.935	540.4		3
46	2.953	540.4		3
47	4.635	610.4		2
48	4.688	610.4		2
49	2.950	540.4		3

【０６６１】

【表１６－２】

（表１ｂの続き）

Co. No.	Rt(分)	[M＋H]$^+$	[M＋CH3COO]$^-$	LCMS法
50	3.008	540.4		3
51	3.031	610.4		3
52	3.081	610.4		3
53	2.99	623.5		3
55	2.40	624.7	682.5	1
56	2.58	624.6	682.5	1
57	2.37	636.7	694.8	1
58	2.53	636.7	694.7	1
59	2.50	714.8	772.8	1
60	1.27	714.5		19
61	2.40	612.6	670.5	1
62	2.29	651.7	709.8	1
63	2.33	636.7	694.7	1
64	2.53	636.7	694.7	1
65	2.26	622.7	680.7	1
66	2.38	622.7	680.8	1
67	2.14	622.5		5
68	2.28	622.4		5
69	2.46	580.6	638.6	1
70	2.52	580.6	638.6	1
71	2.43	596.6	654.7	1
72	2.44; 2.50	610.6	668.7	1
73	2.47	638.6	696.8	1
74	2.41	610.6	668.6	1
75	2.50	610.6	669.4	1
76	1.09	525.4	583.4	19
77	1.15	525.5	583.6	19
78	2.979	554.4		3
79	2.989	554.4		3
82	4.710	648.3		2
83	4.711	648.3		2
84	3.053	624.5		3
85	3.079	624.5		3
86	3.096	675.4		3
87	4.852	675.4		2
88	2.976	544.4		3
89	2.959	544.4		3
90	3.028	598.5		3
91	3.006	640.5		3
92	3.053	588.4		3
93	3.000	662.4		3
94	3.035	651.5		3

【０６６２】

【表１６－３】

（表１ｂの続き）

Co. No.	Rt(分)	[M＋H]$^+$	[M＋CH3COO]$^-$	LCMS法
95	3.197	635.4		3
96	3.093	635.4		3
97	3.058	588.4		3
98	2.208	665.5		4
99	3.101	665.5		3
100	3.094	665.5		3
101	4.632	651.5		2
102	4.736	666.5		2
103	4.756	628.4		2
104	4.699	628.5		2
105	3.119	652.5		3
106	3.094	665.5		3
107	3.136	701.5		3
108	4.871	635.4		2
109	3.153	686.4		3
110	3.092	672.3		3
111	3.241	678.3		3
112	0.82	566.4		15
113	2.10	566.7		16
114	2.39	636.8		16
115	0.86	580.5		15
116	0.89	624.5		15
117	0.86	636.5		15
118	1.84	580.5		17
119	2.026	653.25		9
120	1.406	622.45		12
121	1.497	622.45		12
122	1.413	601.50		6
123	4.484	608.45		6
124	0.794	597.65		7
125	1.851	625.10		8
126	1.688	629.55		8
127	1.397	677.45		10
128	0.825	677.40		11
129	1.185	638.35		13
130	1.809	638.35		14
131	1.596	677.35		14
132	1.654	677.40		9
134	2.884	566.3		3
135	2.872	566.6		3
136	2.868	566.4		3
137	3.042	624.5		3
139	1.090	598.4		18

【０６６３】

ＳＦＣ法

ＳＦＣ法の一般的手順

二酸化炭素（CO_2）を送達するためのバイナリポンプ及び改質剤によって構成される分析超臨界流体クロマトグラフィ（ＳＦＣ）システム、オートサンプラー、カラムオーブン、最大４００バールに耐える高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器を使用してＳＦＣ測定を実行した。質量分析計（ＭＳ）と構成された場合、カラムからの流れは（ＭＳ）にもたらされた。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の同定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間など）を設定す

ることは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアでデータ収集を実行した。

【０６６４】

【表１７】

表２ａ．分析ＳＦＣ法（ｍＬ／分で表される流量；℃で表されるカラム温度（Ｔ）；分で表されるランタイム、背圧（ＢＰＲ）、「ＤＥＡ」はジエチルアミンを意味する。

方法コード	カラム	移動相	勾配	流量	ランタイム
				Col T	BPR
1	AD、3μm、4.6*100(CHIRALPAK))	CO_2／EtOH／iPrNH2 90／10／0.3		3.5	10
				35	103バール
2	Chiralpak AD－3 50×4.6mm I.D.，3um	A:CO_2 B:イソプロパノール(0.05%DEA)	5%～40%のBを2分間、40%を1.2分間保持、次いで5%のBを0.8分間	4	4
				35	1500(PSI)
3	ChiralPak AD－3 150×4.6mm I.D.，3um	A:CO_2 B:エタノール(0.05%DEA)	5.5分で5%から40%のB、次いで5%のB 1.5分間	2.5 ――― ――― ― 40	7バール ―――――――100バール
4	Chiralcel OJ－3 100×4.6mm I.D.，3um	A:CO_2 B:エタノール(0.05%DEA)	5%～40%のBを4分間、40%を2.5分間保持し、次いで5%のBを1.5分間	4	4
				35	1500(PSI)
				35	100バール
5	ChiralPAK IC－3 100×4.6mm I.D.，3um.	CO_2／EtOH／iPrNH2 45／55／0.3		3.5	6
				35	103バール
6	ChiralPAK IG－3 100×4.6mm I.D.，3um.	CO_2／EtOH／iPrNH2 60／40／0.3		3.5	6
				35	103バール
7	ChiralPAK AD－3 100×4.6mm I.D.，3um.	CO_2／EtOH／iPrNH2 85／15／0.3		3.5	6
				35	103バール
8	AD、3μm、4.6*100(CHIRALPAK))	CO_2／EtOH／iPrNH2 45／55／0.3		3.5	6
				35	103バール
9	機器:PDA検出器を備えたWaters UPCC カラム: Chiralpak AD－3 150×4.6mm I.D.，3um	A:超臨界CO_2, 移動相B:イソプロパノール(0.05%DEA)	5%～40%のBを5分間、40%を2.5分間保持し、次いで5%のBを2.5分間	2.5	10
				35	1500(PSI)
10	機器: PDA検出器カラムを備えたShimadzu LC－20AB: Chiralcel OD 150*4.6mm 3um	A:ヘキサン(0.1%DEA)B:EtOH(0.1%DEA)	90%B保持10分間	1.5	10
				25	7.40MPa
11	機器: PDA検出器カラムを有するWaters UPCC: Chiralcel OD－3 100×4.6mm I.D.，3um	A:CO_2 B:エタノール(0.05%DEA)	15%で10分間保持する	2.8	10
				35	1500(PSI)

【０６６５】

【表１８】

表２ｂ．ＳＦＣデータ。

Co. No.	R_t（分）	UV%面積	異性体溶出順序	SFC 方法
3	5．28	100	1	1
4	7．46	97．26	2	1
7	2．14	100	1	7
8	2．59	100	2	7
9	3．49	100	3	5
10	4．36	100	4	5
11	3．03	100	2	5
12	2．75	100	1	5
13	3．50	100	3	6
14	3．04	100	2	6
15	2．69	100	1	6
16	4．02	100	4	6
17	1．37／1．43	46．25／53．75	ラセミ体	2
19	1．53／2．02	99．66／0．34	1	4
20	3．82／4．09	49．225／50．775	ラセミ体	3
21	1．42／1．53	87．43／12．57	1	2
40	3．35	100	2	8
41	2．96	100	1	8
43	4．806	100	1	9
44	5．253	100	2	9
45	6．86	100	2	10
46	6．14	99．19	1	10
47	4．953	93．671	2	3
48	4．682	90．26	1	3
49	7．048	99．11	2	11
50	5．929	97．40	1	11

【０６６６】

旋光度（ＯＲ）

旋光度（Optical Rotation）は、偏光計３４１　Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒで測定される。偏光は、１デシメートルの経路長及び１００ミリリットル当たり０．２～０．４グラムの試料濃度を有する試料を通過する。生成物の重量がバイアル内で２～４ｍｇである場合、１～１．２ｍＬの分光法溶媒（例えば、ＤＭＦ）で溶解する。セルを、溶液で充填し、温度２０℃で偏光計に入れる。ＯＲは、０．００４°の精度で読み取られる。

【０６６７】

濃度の計算：グラムでの重量×１００／ｍＬでの体積

［α］$_d^{20}$：（読み取り回転値×１００）／（１．０００ｄｍ×濃度）。

^{d}は、ナトリウムＤ（５８９ナノメートル）線である。

【０６６８】

【表１９】

表３．ＯＲデータ：波長：５８９ｎｍ（異なる場合は指定）；溶媒：ＤＭＦ（異なる場合は指定）；温度：２０℃；「ｃｏｎｃ」は濃度（ｇ／１００ｍＬ）を意味する。「ＯＲ」は、旋光度を意味する。

Co. No.	OR(°)	Conc.
3	−15. 14	0. 284
4	+8. 3	0. 265
7	−10. 38	0. 26
8	+12. 6	0. 262
24	+15. 72	0. 318
25	−16. 59	0. 416
27	+14. 22	0. 228
29	−18. 04	0. 316
30	−16. 67	0. 228
40	−12. 5	0. 26
41	+13. 67	0. 256
55	+12. 75	0. 251
56	−4. 43	0. 271
62	+10. 4	0. 25

【０６６９】

ＮＭＲ

いくつかのＮＭＲ実験は、ｚ勾配を有するＢｒｕｋｅｒ　５ｍｍ　ＢＢＦＯプローブヘッドを備え、プロトンについては５００ＭＨｚ、炭素については１２５ＭＨｚで動作するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　５００分光計を使用して行った。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【０６７０】

ＮＭＲ実験は、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　４００分光計を使用して、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有する逆二重共鳴（^{1}Ｈ，^{13}Ｃ，ＳＥＩ）プローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して行った。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【０６７１】

いくつかのＮＭＲ実験は、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　４００分光計を使用して周囲温度（２９８．６Ｋ）で、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＢＢＯ　４００ＭＨｚ　Ｓ１　５ｍｍプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【０６７２】

いくつかのＮＭＲ実験は、周囲温度（２９８．６Ｋ）でＶａｒｉａｎ　４００－ＭＲ分光計を使用し、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＶａｒｉａｎ　４００　４ＮＵＣ　ＰＦＧプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【０６７３】

いくつかのＮＭＲ実験は、周囲温度（２９８．６Ｋ）でＶａｒｉａｎ　４００－ＶＮＭＲＳ分光計を使用し、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＶａｒｉａｎ　４００　ＡＳＷ　ＰＦＧプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素につい

ては１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【０６７４】

化合物４

主要異性体（７５％）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　８．３０（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．８８－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．１２－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８６（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９８－１．１５（ｍ，７Ｈ），０．７２－０．８０（ｍ，６Ｈ）

【０６７５】

微量異性体（２５％）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．８８－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４１（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．１２－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８６（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９８－１．１５（ｍ，７Ｈ），０．７２－０．８０（ｍ，６Ｈ）

【０６７６】

化合物３８

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　８．４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２－７．４（ｍ，３Ｈ），６．５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２（ｔｄ，Ｊ＝６．０，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３－３．８（ｍ，７Ｈ），３．０－３．１（ｍ，５Ｈ），２．９（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７－２．８（ｍ，１Ｈ），２．５－２．６（ｍ，３Ｈ），２．３－２．４（ｍ，１Ｈ），２．２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５－１．６（ｍ，１Ｈ），１．０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），０．９－１．０（ｍ，４Ｈ），０．８（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，６．９Ｈｚ，６Ｈ），０．６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）

【０６７７】

化合物４１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　８．４８（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．５２（ｍ，３Ｈ），４．５６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８７－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．２０（ｍ，６Ｈ），２．８８（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１７

（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．６６（ｍ，１Ｈ），０．９２－１．１５（ｍ，８Ｈ），０．６５－０．８４（ｍ，９Ｈ）

【０６７８】

化合物４２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　８．４３－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．３３－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ，６Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．５０－０．９８（ｍ，１２Ｈ），０．９３－０．８４（ｍ，６Ｈ），０．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６７９】

化合物４３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　８．５０（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０８－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．０１（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．０３（ｍ，６Ｈ），２．８６－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．５６－１．３３（ｍ，５Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．９３－０．８４（ｍ，６Ｈ），０．８２－０．７２（ｍ，２Ｈ）

【０６８０】

化合物４４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　８．５３－８．４４（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０８－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．３０－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．７９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．０６（ｍ，６Ｈ），３．０１－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．２９（ｍ，５Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，６Ｈ），０．９５－０．８５（ｍ，６Ｈ），０．８２－０．７０（ｍ，２Ｈ）。

【０６８１】

化合物４５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ　８．８７－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１８（ｍ，２Ｈ），４．６６－４．１５（ｍ，６Ｈ），４．１２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３１－０．８６（ｍ，１５Ｈ）

【０６８２】

化合物４６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ　８．９５－８．７６（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．０９（ｍ，６Ｈ），４．０６－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．３３－０．９６（ｍ，１５Ｈ）。

【０６８３】
化合物４７
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．５０（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．９８－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，１Ｈ），３．４４－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，６Ｈ），２．６２－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），１．８９（ｓ，１Ｈ），１．６７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．０１－１．２２（ｍ，７Ｈ），０．７２－０．９１（ｍ，８Ｈ）。
【０６８４】
化合物４８
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．５０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．４９（ｍ，２Ｈ），３．９７－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．０３－３．３２（ｍ，６Ｈ），２．５２－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．０３－２．１７（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．００－１．３３（ｍ，７Ｈ），０．６８－０．９６（ｍ，８Ｈ）。
【０６８５】
化合物４９
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．４８（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），４．３０－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．２７－２．９７（ｍ，９Ｈ），２．９４－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．２４－１．８２（ｍ，５Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．１１－０．５７（ｍ，１６Ｈ）
【０６８６】
化合物５０
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ８．４８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３９（ｍ，２Ｈ），３．４７－４．３１（ｍ，９Ｈ），３．２４－３．４５（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．１２（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．２２（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．９２（ｍ，３Ｈ），０．９１－１．１４（ｍ，７Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，３Ｈ），０．６１－０．７９（ｍ，２Ｈ）。
【０６８７】
化合物５１
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．５０（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，０．２Ｈ），４．２２－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８２（ｍ，０．８Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，５Ｈ），３．１３－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．７２（ｍ，９Ｈ）。
【０６８８】
化合物５２
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．５０（ｓ，１Ｈ），７．１

９－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９６－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．４８（ｍ，２Ｈ），３．４４－４．３４（ｍ，６Ｈ），３．０１－３．３２（ｍ，６Ｈ），２．５０－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．０４－２．１８（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．２７（ｍ，７Ｈ），０．７２－０．９２（ｍ，８Ｈ）。

【０６８９】

化合物７８

^{1}Ｈ ＮＭＲ （CD_3OD（Ｖａｒｉａｎ－４００ＭＨｚ）：９．００－８．７８（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．１９（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．１３（ｍ，６Ｈ），４．０５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．３２（ｍ，５Ｈ），３．１３－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．２９－０．９３（ｍ，１５Ｈ）。

【０６９０】

化合物７９

^{1}Ｈ ＮＭＲ （CD_3OD（Ｖａｒｉａｎ－４００ＭＨｚ）：８．９７－８．８１（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．１５（ｍ，６Ｈ），４．０８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．１４－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．０２（ｍ，１５Ｈ）

【０６９１】

化合物８２：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．５５－８．４１（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０６－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．３９－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．８５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７０（ｍ，１３Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１８－０．６９（ｍ，８Ｈ）。

【０６９２】

化合物８３：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．５４－８．３９（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０６－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．００（ｍ，８Ｈ），２．８７－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｓ，１Ｈ），２．２４－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．６８（ｍ，１４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１８－０．６７（ｍ，８Ｈ）。

【０６９３】

薬理学的部分

１）メニン／ＭＬＬ均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイ

未処理の白色３８４ウェルマイクロタイタープレートに、ＤＭＳＯ中４０ｎＬの２００Ｘ試験化合物及びアッセイ緩衝液（４０ｍＭ Ｔｒｉｓ・ＨＣｌ、ｐＨ ７．５、５０ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ（ジチオスレイトール）及び０．０５％Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ－１２７）中４μＬの２Ｘテルビウムキレート標識メニン（調製については以下参照）を添加した。試験化合物及びテルビウムキレート標識メニンを周囲温度で３０分間インキ

ュベートした後、アッセイ緩衝液中の４μＬの２Ｘ　ＦＩＴＣ－ＭＢＭ　１ペプチド（ＦＩＴＣ－β－アラニン－ＳＡＲＷＲＦＰＡＲＰＧＴ－ＮＨ$_2$）（「ＦＩＴＣ」はフルオレセインイソチオシアネートを意味する）を添加し、マイクロタイタープレートを１０００ｒｐｍで１分間遠心分離し、アッセイ混合物を周囲温度で１５分間インキュベートした。アッセイ混合物中に存在するメニン・ＦＩＴＣ－ＭＢＭ　１複合体の相対量は、ＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（例えば３３７ｎｍ／テルビウムｅｍ．４９０ｎｍ／ＦＩＴＣ　ｅｍ．５２０ｎｍ）を使用して、テビウム／ＦＩＴＣドナー／アクセプタフルオロフォア対の均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）を、周囲温度で測定することによって決定する。蛍光共鳴エネルギー移動の程度（ＨＴＲＦ値）は、ＦＩＴＣ及びテルビウムフルオロフォアの蛍光発光強度の比（F^{em}　５２０ｎｍ／F^{em}　４９０ｎｍ）として表される。結合アッセイにおける試薬の最終濃度は、アッセイ緩衝液中２００ｐＭテルビウムキレート標識メニン、７５ｎＭ　ＦＩＴＣ－ＭＢＭ１ペプチド及び０．５％ＤＭＳＯである。試験化合物の用量応答滴定は、典型的には１０μＭから開始して、１１点、四倍段階希釈スキームを用いて行う。

【０６９４】

化合物効力を、まず、式１に従って各化合物濃度での阻害％を計算することによって決定した：

％阻害＝（（ＨＣ－ＬＣ）－（$HTRF^{化合物}$－ＬＣ））／（ＨＣ－ＬＣ））＊１００　（式１）

ここで、ＬＣ及びＨＣは、メニンへの結合についてＦＩＴＣ－ＭＢＭ１と競合する化合物の飽和濃度の存在下又は非存在下でのアッセイのＨＴＲＦ値であり、$HTRF^{化合物}$は、試験化合物の存在下で測定されたＨＴＲＦ値である。ＨＣ及びＬＣ　ＨＴＲＦ値は、プレート当たり少なくとも１０回の反復の平均を表す。各試験化合物について、％阻害値を試験化合物濃度の対数に対してプロットし、これらのデータを式２に当てはめることから得られたIC_{50}値をプロットした：

阻害％＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０＾（（ｌｏｇIC_{50}－ｌｏｇ［ｃｍｐｄ］）＊ｈ））　（式２）

Ｂｏｔｔｏｍ及びＴｏｐがそれぞれ用量反応曲線の下側及び上側の漸近線である場合、IC_{50}はシグナルの５０％阻害をもたらす化合物の濃度であり、ｈはヒル係数である。

【０６９５】

メニンのテルビウムクリプテート標識の調製：メニン（ａ．ａ　１－６１０－６ｘｈｉｓタグ、２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（２－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］エタンスルホン酸）中２．３ｍｇ／ｍＬ、８０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ（ジチオスレイトール）、ｐＨ７．５）をテルビウムクリプテートで以下のように標識した。２００μｇのメニンを１Ｘ　Ｈｅｐｅｓ緩衝液に緩衝液交換した。６．６７μＭのメニンを、８倍モル過剰のＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド）－テルビウムクリプテートと室温で４０分間インキュベートした。溶出緩衝液（０．１　Ｍ　Ｈｅｐｅｓ、ｐＨ　７＋０．１％ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン））を用いてＮＡＰ５カラムで反応を実行することによって、標識タンパク質の半分を遊離標識から精製した。残りの半分を０．１　Ｍリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ　７で溶出した。４００μｌの溶離液をそれぞれ回収し、等分し、－８０℃で凍結した。テルビウム標識メニンタンパク質の最終濃度は、それぞれＨｅｐｅｓ緩衝液中で１１５μｇ／ｍＬ、ＰＢＳ緩衝液中で８５μｇ／ｍＬであった。

【０６９６】

メニンタンパク質配列（配列番号１）：

ＭＧＬＫＡＡＱＫＴＬＦＰＬＲＳＩＤＤＶＶＲＬＦＡＡＥＬＧＲＥＥＰＤＬＶＬＬＳＬＶＬＧＦＶＥＨＦＬＡＶＮＲＶＩＰＴＮＶＰＥＬＴＦＱＰＳＰＡＰＤＰＰＧＧＬＴＹＦＰＶＡＤＬＳＩＩＡＡＬＹＡＲＦＴＡＱＩＲＧＡＶＤＬＳＬＹＰＲＥＧＧＶＳＳＲＥＬＶＫＫＶＳＤＶＩＷＮＳＬＳＲＳＹＦＫＤＲＡＨＩＱＳＬＦＳＦＩＴＧＴＫＬＤＳＳＧＶＡＦＡＶＶＧＡＣＱＡＬＧＬＲＤＶＨＬＡＬＳＥＤＨＡＷＶＶＦＧＰＮＧＥＱＴＡＥＶＴＷＨ

ＧＫＧＮＥＤＲＲＧＱＴＶＮＡＧＶＡＥＲＳＷＬＹＬＫＧＳＹＭＲＣＤＲＫＭＥＶＡＦＭ
ＶＣＡＩＮＰＳＩＤＬＨＴＤＳＬＥＬＬＱＬＱＱＫＬＬＷＬＬＹＤＬＧＨＬＥＲＹＰＭＡ
ＬＧＮＬＡＤＬＥＥＬＥＰＴＰＧＲＰＤＰＬＴＬＹＨＫＧＩＡＳＡＫＴＹＹＲＤＥＨＩＹ
ＰＹＭＹＬＡＧＹＨＣＲＮＲＮＶＲＥＡＬＱＡＷＡＤＴＡＴＶＩＱＤＹＮＹＣＲＥＤＥＥ
ＩＹＫＥＦＦＥＶＡＮＤＶＩＰＮＬＬＫＥＡＡＳＬＬＥＡＧＥＥＲＰＧＥＱＳＱＧＴＱＳ
ＱＧＳＡＬＱＤＰＥＣＦＡＨＬＬＲＦＹＤＧＩＣＫＷＥＥＧＳＰＴＰＶＬＨＶＧＷＡＴＦ
ＬＶＱＳＬＧＲＦＥＧＱＶＲＱＫＶＲＩＶＳＲＥＡＥＡＡＥＡＥＥＰＷＧＥＥＡＲＥＧＲ
ＲＲＧＰＲＲＥＳＫＰＥＥＰＰＰＰＫＫＰＡＬＤＫＧＬＧＴＧＱＧＡＶＳＧＰＰＲＫＰＰ
ＧＴＶＡＧＴＡＲＧＰＥＧＧＳＴＡＱＶＰＡＰＡＡＳＰＰＰＥＧＰＶＬＴＦＱＳＥＫＭＫ
ＧＭＫＥＬＬＶＡＴＫＩＮＳＳＡＩＫＬＱＬＴＡＱＳＱＶＱＭＫＫＱＫＶＳＴＰＳＤＹＴ
ＬＳＦＬＫＲＱＲＫＧＬＨＨＨＨＨＨ

【０６９７】

２ａ）増殖アッセイ

メニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤試験化合物の抗増殖効果を、ヒト白血病細胞株において評価した。細胞株ＭＯＬＭ１４は、ＭＬＬ転座を保有し、それぞれＭＬＬ融合タンパク質ＭＬＬ－ＡＦ９及び第２の対立遺伝子由来の野生型タンパク質を発現する。ＮＰＭ１ｃ遺伝子変異を有するＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞も試験した。ＭＬＬ再編成細胞株（例えば、ＭＯＬＭ１４）及びＮＰＭ１ｃ変異細胞株は、幹細胞様ＨＯＸＡ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャを示す。ＫＯ－５２を、一般的な細胞毒性効果を示す化合物を排除するために、２つのＭＬＬ（ＫＭＴ２Ａ）野生型対立遺伝子を含む対照細胞株として使用した。

【０６９８】

ＭＯＬＭ１４細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＨｙＣｌｏｎｅ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）及び５０μｇ／ｍｌゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＲＰＭＩ－１６４０（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）中で培養した。ＫＯ－５２及びＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞株を、２０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＨｙＣｌｏｎｅ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）及び５０μｇ／ｍｌゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したアルファ－ＭＥＭ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）中で増殖させた。細胞を培養中に０．３～２５０万細胞／ｍＬに維持し、継代数は２０を超えなかった。

【０６９９】

抗増殖効果を評価するために、２００個のＭＯＬＭ１４細胞、２００個のＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞又は３００個のＫＯ－５２細胞を、９６ウェル丸底超低接着プレート（Ｃｏｓｔａｒ、カタログ番号７００７）中の２００μｌ培地／ウェルに播種した。細胞播種数は、実験を通して線形増殖を確実にするために増殖曲線に基づいて選択した。試験化合物を異なる濃度で添加し、ＤＭＳＯ含有量を０．３％に正規化した。細胞を３７℃及び５％CO_2で８日間インキュベートした。球状増殖を、８日目に画像を取得する生細胞イメージング（ＩｎｃｕＣｙｔｅＺＯＯＭ、Ｅｓｓｅｎｂｉｏ、４倍の対物レンズ）によってリアルタイムで測定した。球状体サイズの尺度としてのコンフルエンス（％）を、統合解析ツールを使用して決定した。

【０７００】

試験化合物の効果を経時的に決定するために、各ウェルにおけるコンフルエンス及び長球状体サイズの尺度を計算した。参照化合物の最高用量のコンフルエンスをＬＣのベースラインとして使用し（低対照）、ＤＭＳＯ処理細胞のコンフルエンスを０％細胞傷害性として使用した（高対照、ＨＣ）。

【０７０１】

絶対IC_{50}値を、以下のようにコンフルエンスの変化率として計算した。

ＬＣ＝低対照：例えば１μＭの細胞傷害剤スタウロスポリンで処理した細胞、又は例えば高濃度の代替基準化合物で処理した細胞

ＨＣ＝高対照：平均コンフルエンス（％）（ＤＭＳＯ処理細胞）。

％効果＝１００－（１００＊（サンプル－ＬＣ）／（ＨＣ－ＬＣ））。
【０７０２】
ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（バージョン７．００）を使用してＩＣ$_{50}$を計算した。用量応答式を、可変勾配を用い、最大値を１００％に固定し、最小値を０％に固定して、効果％対Ｌｏｇ１０化合物濃度のプロットに使用した。
【０７０３】
２ｂ）ＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現アッセイ
化合物処理時のＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現を、Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅ　Ｓｉｎｇｌｅｐｌｅｘアッセイ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって調べた。この技術は、目的の定義された標的配列にハイブリダイズするプローブを使用してｍＲＮＡ標的の直接定量を可能にし、マルチモードプレートリーダーＥｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用してシグナルを検出する。ＭＯＬＭ１４細胞株をこの実験に使用した。細胞を、増加する濃度の化合物の存在下、９６ウェルプレートに３，７５０細胞／ウェルで播種した。化合物と４８時間インキュベートした後、細胞を溶解緩衝液中で溶解し、５５℃で４５分間インキュベートした。細胞溶解物を、正常化対照としてのヒトＭＥＩＳ１特異的捕捉プローブ又はヒトＲＰＬ２８（リボソームタンパク質Ｌ２８）特異的プローブ、並びにブロッキングプローブと混合した。次いで、細胞溶解物をカスタムアッセイハイブリダイゼーションプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に移し、５５℃で１８～２２時間インキュベートした。その後、プレートを洗浄して未結合材料を除去した後、プレ増幅器、増幅器及び標識プローブを順次添加した。シグナル（＝遺伝子カウント）をマルチモードプレートリーダーＥｎｖｉｓｉｏｎで測定した。ＩＣ$_{50}$を、適切なソフトウェアを使用した用量応答モデリングによって計算した。全ての非ハウスキーパ遺伝子について、バックグラウンド及び相対発現について補正された等しいカウントに応答する。各試料について、各試験遺伝子シグナル（バックグラウンドを差し引いたもの）を正規化遺伝子シグナル（ＲＰＬ２８：バックグラウンド減算）で割った。処理された試料の正規化された値をＤＭＳＯ処理された試料の正規化された値で割ることによって、倍数変化を計算した。各標的遺伝子の倍数変化をＩＣ$_{50}$の計算に使用した。
【０７０４】

【表２０－１】

表３．生物学的データーＨＴＲＦアッセイ、増殖アッセイ及びＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現アッセイ

化合物番号	HTRF－30分インキュベーションIC$_{50}$（nM）	MEIS1 IC$_{50}$（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime MOLM14 IC$_{50}$（μM）	OCI－AML3 IC$_{50}$（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime KO－52 IC$_{50}$（μM）
1	1．03	＞2．5			
2	0．3	0．084	0．047	0．23	＞15
3	8．3	1．89	1．81		＞15
4	0．25	0．042	0．044	0．31	5．89
5	0．81	1．23	0．81		12．18
6	0．4	0．26	0．23		＞15
7	8．11	＞2．5	＞3．75		＞15
8	0．24	0．13	0．11		6．4
9	0．28	0．29	0．18		9．58
10	5．27	2．15	2．09		＞15
11	0．28	0．19	0．26		11．67
12	3．61	＞2．5	2．41		＞15
13	2．1	1．64			
14	0．16	0．18	0．14		13．57
15	2．44	1．51	0．8		＞15
16	0．06	0．15	0．065		＞15
17	0．25	0．14	0．11		4．02
18	0．65	0．66	0．6		11．75
19	0．39	0．14	0．071		11．89
20	0．14	＞2．5			
21	0．077	0．09	0．068		10．67
22	0．18	0．049	0．043	0．57	14．69
24	0．095	0．01	0．009		12．18
25	2．28	0．69	0．63		＞15
27	0．074	0．025	0．009		7．93
29	1．94	0．65	0．21		＞15
30	2．6	0．33	0．22		13．33
31	0．18	0．032	0．02		13
34	0．056	0．48			
35	1．24	＞2．5			
38	0．62	0．7	1．05		＞15
39	0．61	0．12	0．11		6．09
40	6．23	＞2．5	1．85		＞15
41	0．097	0．052	0．04		9．06
42	0．2	0．15	0．1		9．76
43	0．049	0．13	0．089	0．48	8．32
44	2．72	1．88			
45	0．64	＞2．5			
46	0．29	1．31			
47	2．26	1．25			
48	0．16	0．19			

【０７０５】

【表２０－２】

（表３の続き）

化合物番号	HTRF－30分インキュベーションIC50（nM）	MEIS1 IC50（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime MOLM14 IC50（μM）	OCI－AML3 IC50（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime KO－52 IC50（μM）
49	0.58	1.48			
50	0.39	＞2.5			
51	0.2	0.19	0.23		11.04
52	0.73	1.21	0.96		＞15
53	0.13	0.38	0.43		＞15
55	0.17	0.0014	0.0018	0.012	13.59
56	0.056				
57	0.064	0.002	0.0018	0.0085	3.82
58	0.21	0.051	0.038	0.16	7.17
59	0.29	0.014	0.012	0.081	4.88
60	36.38				
61	0.15	＜0.0034	0.006	0.022	7.87
62	1.21	0.038			
63	3.03	0.38			
64	1.97	＞1			
65	0.074	0.0066	0.012	0.057	1.7
66	0.21		0.027	0.16	
67	1.65				
68	3.69				
69	0.073	0.0052	0.012	0.067	1.6
70	0.23	0.064	0.043	0.73	＞15
71	0.13	0.13	0.08		2
72	0.22	0.18	0.08		2.2
73	0.21	0.11	0.08		6.34
74	0.4	0.093	0.048	0.26	9.06
75	1.12	0.71	1.13		10.83
78	2.73	＞2.5	＞3.75		＞15
79	0.067	0.64	0.73		＞15
82	0.3	0.11	0.068	0.34	8.53
83	0.35	0.29	0.21		9.24
84	0.16	0.12	0.056		＞15
85	2.84	2.47	0.89		＞15
86	0.19	0.28	0.11		＞15
87	2.12	＞2.5	1.59		＞15
88	7.51	＞2.5	1.78		＞15
89	0.42	0.25	0.1		＞15
90	0.38	0.2	0.17		＞15
91	0.24		0.15		7.61
92	101.23	＞2.5	＞3.75		＞15
93	1.09	0.51	1.1		＞15
94	0.44	0.32	0.49		＞15

【０７０６】

【表２０－３】

（表３の続き）

化合物番号	HTRF－30分インキュベーションIC$_{50}$（nM）	MEIS1 IC$_{50}$（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime MOLM14 IC$_{50}$（μM）	OCI－AML3 IC$_{50}$（μM）	スフェロイドアッセイ＿OneTime KO－52 IC$_{50}$（μM）
95	0.92	0.41	0.5		6.12
96	2.35	0.51	0.55		10.58
97	2.45	0.73	1.41		＞15
98	0.71	0.26	0.19		8.46
99	1.46		0.11		6.08
100	1.49		1.33		＞15
101	0.68	0.33	0.31		＞15
102	0.49		0.47		＞15
103	0.25	0.25	0.17		＞15
104	8.91	2.08	3.28		＞15
105	0.49	0.096	0.087		12.52
106	0.57	1.45	1.1		＞15
107	0.38	0.25	0.14		12.56
108	0.55	0.38	0.18		9.32
109	1.65	0.63	0.27		5.91
110	1.5	0.68	0.22		14.56
111	0.25	0.2	0.03		＞15
112	0.56	＞1	＞0.94	9.64	＞15
113	0.25	0.48	0.34	1.41	＞15
114	0.12	0.048	0.029	0.14	12.61
115	0.97	0.58	0.77	2.48	15.67
116		0.34	＞0.94	1.32	13.29
117	0.89	0.4	0.57	1.89	6.67
118		0.048	0.13	0.32	9.55
119	0.9	0.41	0.47		13.1
120	0.093	0.0046	0.0053	0.035	
121	0.44	0.17	0.091	1.16	
122	0.36	0.13	0.13		6.4
123	0.35	0.17	0.22		5.89
124	0.38	0.14	0.12		14.6
125	0.22	0.16	0.13		11.35
126	0.4	0.19	0.095		11.54
127	0.26	0.032	0.0058	0.17	
128	0.1	0.027	0.029	0.075	
129	0.066	0.0044	0.006	0.049	
131	0.22	0.0052	0.007	0.026	
132	0.68				
134	0.18	0.037			
135	0.15	0.026			
136	2.2	0.27			
137	0.45	0.39	0.37		＞15
139	3.07	0.91			

【配列表】

20245184340000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CN2022/091065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/14 C07D471/10 C07D487/10 A61P35/00 A61P35/02
A61P3/10 A61K31/53 A61K31/407
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/214367 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]) 14 December 2017 (2017-12-14) cited in the application	1-5,7-15
A	abstract examples 1-267 pages 380-390; table 30 claims 1-66	6

Y	WO 2020/069027 A1 (KURA ONCOLOGY INC [US]) 2 April 2020 (2020-04-02)	1-5,7-15
A	abstract pages 157-179; table VI pages 179-189; table VII claims 1-145	6

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 June 2022	04/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Dunet, Guillaume

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CN2022/091065

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/175746 A1 (KURA ONCOLOGY INC [US]) 27 September 2018 (2018-09-27)	1-5,7-15
A	abstract pages 169-210; tables V-VII claims 1-149	6
Y	WO 2020/045334 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO LTD [JP]) 5 March 2020 (2020-03-05)	1-5,7-15
A	abstract examples 1-25 pages 147-153 claims 1-63	6
Y	KRIVTSOV ANDREI V ET AL: "A Menin-MLL Inhibitor Induces Specific Chromatin Changes and Eradicates Disease in Models of MLL-Rearranged Leukemia", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 36, no. 6, 9 December 2019 (2019-12-09), page 660, XP085945648, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCELL.2019.11.001 [retrieved on 2019-12-09] cited in the application	1-5,7-15
A	abstract page 662; figure 1A; compounds 3, 4 pages 664-665; figures 2, 3 pages 667-670; figures 4-7	6
Y	CN 111 297 863 A (WEST CHINA HOSPITAL SICHUAN UNIV) 19 June 2020 (2020-06-19)	1-5,7-15
A	* second compound *; page 5 figure 1 claims 1-10	6
X,P	WO 2021/121327 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JOHNSON & JOHNSON CHINA INVEST LTD [CN]) 24 June 2021 (2021-06-24) abstract examples 1-416 claims 1-21	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/CN2022/091065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017214367 A1	14-12-2017	AU 2017278950 A1	03-01-2019
		AU 2021258089 A1	25-11-2021
		BR 112018075260 A2	12-03-2019
		CA 3024180 A1	14-12-2017
		CN 109743875 A	10-05-2019
		DK 3468966 T3	09-11-2020
		EP 3468966 A1	17-04-2019
		EP 3805215 A1	14-04-2021
		ES 2831084 T3	07-06-2021
		HR P20201771 T1	19-02-2021
		HU E051451 T2	01-03-2021
		IL 263586 A	30-06-2021
		JP 7007302 B2	24-01-2022
		JP 2019517548 A	24-06-2019
		JP 2022058514 A	12-04-2022
		KR 20190017012 A	19-02-2019
		LT 3468966 T	25-02-2021
		PL 3468966 T3	06-04-2021
		PT 3468966 T	10-11-2020
		RU 2019100040 A	13-07-2020
		SI 3468966 T1	31-03-2021
		US 2019144459 A1	16-05-2019
		US 2021053974 A1	25-02-2021
		WO 2017214367 A1	14-12-2017
WO 2020069027 A1	02-04-2020	CN 113164443 A	23-07-2021
		EP 3856173 A1	04-08-2021
		JP 2022503792 A	12-01-2022
		WO 2020069027 A1	02-04-2020
WO 2018175746 A1	27-09-2018	CN 110691779 A	14-01-2020
		EP 3601249 A1	05-02-2020
		JP 2020514388 A	21-05-2020
		WO 2018175746 A1	27-09-2018
WO 2020045334 A1	05-03-2020	AU 2019327006 A1	04-03-2021
		BR 112021002090 A2	04-05-2021
		CA 3107743 A1	05-03-2020
		CN 112585140 A	30-03-2021
		EA 202190623 A1	21-05-2021
		EP 3845533 A1	07-07-2021
		JP 6671574 B1	25-03-2020
		JP 2020105191 A	09-07-2020
		JP WO2020045334 A1	03-09-2020
		KR 20210049136 A	04-05-2021
		PH 12021550229 A1	11-10-2021
		SG 11202101085P A	30-03-2021
		TW 202024082 A	01-07-2020
		US 2021338668 A1	04-11-2021
		WO 2020045334 A1	05-03-2020
CN 111297863 A	19-06-2020	NONE	
WO 2021121327 A1	24-06-2021	TW 202138367 A	16-10-2021
		UY 38988 A	30-06-2021
		WO 2021121327 A1	24-06-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ｃ０７Ｄ 471/10　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/10	
Ａ６１Ｋ　31/53　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/53	
Ａ６１Ｋ　31/501(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ｃ０７Ｄ 519/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	519/00　３０１	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ　31/4439(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	519/00　３１１	
	Ａ６１Ｋ	31/4439	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

(72)発明者　ケロル，オリヴィア アレシス ジョージズ
フランス国 ９２７８７ イシー－レ ムリノー セデックス ９，ティーエスエー ９１００３，ルカミル デモウリン １，ヤンセンーシラグ
(72)発明者　ダイ，シュエドン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　カイ，ウェイ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　スーリング，ヨハネス ウィルヘルムス ジェイ．
ベルギー国 ２３４０ ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカエヌ．ベー．
(72)発明者　ファン，リチャオ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　リ，ミン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　リウ，リアンズ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　リウ，インタオ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者　チン，ルオヘン

中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 ウ，ジアンピン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 シュ，ヤンピン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルデイィング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 アンジバウド，パトリック レネ
フランス国 ９２７８７ イシー－レ ムリノー セデックス ９，ティーエスエー ９１００３，ルカミル デモウリン １，ヤンセンーシラグ
(72)発明者 コロンベル，ヘレン フランス ソランジェ
フランス国 ９２７８７ イシー－レ ムリノー セデックス ９，ティーエスエー ９１００３，ルカミル デモウリン １，ヤンセンーシラグ
(72)発明者 ピラッテ，イサベル ノエル コンスタンス
フランス国 ９２７８７ イシー－レ ムリノー セデックス ９，ティーエスエー ９１００３，ルカミル デモウリン １，ヤンセンーシラグ
(72)発明者 ポンセレト，ヴァージニー ソフィー
フランス国 ９２７８７ イシー－レ ムリノー セデックス ９，ティーエスエー ９１００３，ルカミル デモウリン １，ヤンセンーシラグ
(72)発明者 クラマー，カーステン スヴェン
ベルギー国 ２３４０ ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカエヌ．ベー．
(72)発明者 パンデ，ヴィネット
ベルギー国 ２３４０ ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカエヌ．ベー．

Ｆターム（参考） 4C050 AA04 BB02 CC02 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04
4C065 AA16 BB01 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01 PP07 PP08 PP14
4C072 MM01 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB02 CB22 GA13 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB21 ZB26 ZB27 ZC35