

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539922

(P2024-539922A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

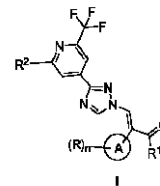
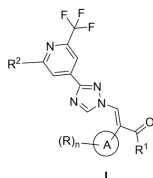
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14		
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14		
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全115頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523981(P2024-523981)	(71)出願人	516089784		
(86)(22)出願日	令和4年10月28日(2022.10.28)		チア タイ ティエンチン ファーマシュー		
(85)翻訳文提出日	令和6年4月22日(2024.4.22)		ーティカル グループ カンパニー リミ		
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/128251		テッド		
(87)国際公開番号	WO2023/072248		Chia Tai Tianqing P		
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)		harmaceutical Group		
(31)優先権主張番号	202111269381.X		Co., Ltd.		
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)		中華人民共和國 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		港市郁州南路 3 6 9 号		
(31)優先権主張番号	202210233624.2		No. 3 6 9 Yuzhou South		
(32)優先日	令和4年3月10日(2022.3.10)		Rd., Lianyungang, Ji		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	110001195		
(31)優先権主張番号	202210849103.X		弁理士法人深見特許事務所		
	最終頁に続く	(72)発明者	劉 飛		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ピリジル含有化合物

(57)【要約】

本開示は、式Iで示されるピリジル含有化合物及びその製造方法を提供し、腫瘍を治療する医薬物の製造における使用にも関する。

【化1】

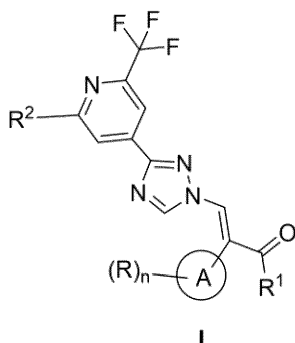


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【化 1】



10

(式中、 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル- O -、 $C_1 \sim 6$ アルキル- NH -または ($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2N$ -から選択され；

環 A は、 $C_6 \sim 10$ 芳香環基または 5 ～ 10 員のヘテロ芳香環基から選択され；

R は、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- O -、 $C_1 \sim 6$ アルキル- S -、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル- O -、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル- S -、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $R^a NH$ -または (R^a) $_2N$ -から選択され；

20

R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- O -または 5 ～ 6 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく；

n は、0、1、2、3 または 4 から選択され；

R^2 は、シクロプロピルまたはトリフルオロメチルから選択される。)

【請求項 2】

前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- O -または $C_1 \sim 4$ アルキル- NH -または ($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2N$ -から選択され；

30

あるいは、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- O -または $C_1 \sim 3$ アルキル- NH -または ($C_1 \sim 3$ アルキル) $_2N$ -から選択され；

あるいは、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、イソプロピル- O -またはメチル- NH -から選択され；

あるいは、前記 R^1 は、 $-NH_2$ または イソプロピル- O -から選択され；

あるいは、前記 R^1 は、 $-NH_2$ から選択される、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 3】

前記環 A は、フェニルまたは 5 ～ 10 員のヘテロ芳香環基から選択され；

あるいは、前記環 A は、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員または 10 員のヘテロ芳香環基から選択され；

40

あるいは、前記環 A は、5 ～ 6 員または 9 ～ 10 員のヘテロ芳香環基から選択され；

あるいは、前記環 A は、10 員のヘテロ芳香環基から選択され；

あるいは、前記環 A は、5 ～ 6 員のヘテロ芳香環基から選択され；

あるいは、前記環 A は、6 員のヘテロ芳香環基から選択され；

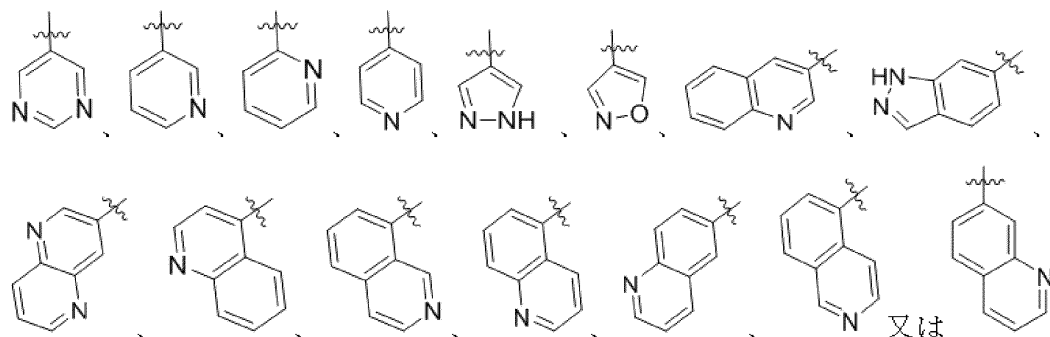
あるいは、前記環 A は、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、キノリル、インダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、フラニル、ピラニル、チエニル、ピロリル、ピラジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、インドリル、ナフチリジニル、イソキノリニル、キナゾリニルまたはベンゾフラニルから選択され；

あるいは、前記環 A は、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、キ

50

ノリル、インダゾリル、ナフチリジニルまたはイソキノリニルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、ピリミジニルまたはピリジルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、ピリミジニルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、ピリジルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、ピラゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、キノリル、インダゾリル、ナフチリジニルまたはイソキノリニルから選択され；
 あるいは、前記環 A は、
 【化 2】

10



から選択される、請求項 1 または 2 に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

20

【請求項 4】

前記 R は、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-O-、C₁~4 アルキル-S-、ハロゲン化 C₁~4 アルキル-O-、ハロゲン化 C₁~4 アルキル-S-、ハロゲン化 C₁~4 アルキル、R^aNH-または (R^a)₂N-から選択され；

あるいは、前記 R は、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁~3 アルキル、C₁~3 アルキル-O-、C₁~3 アルキル-S-、ハロゲン化 C₁~3 アルキル-O-、ハロゲン化 C₁~3 アルキル-S-、ハロゲン化 C₁~3 アルキル、R^aNH-または (R^a)₂N-から選択され；

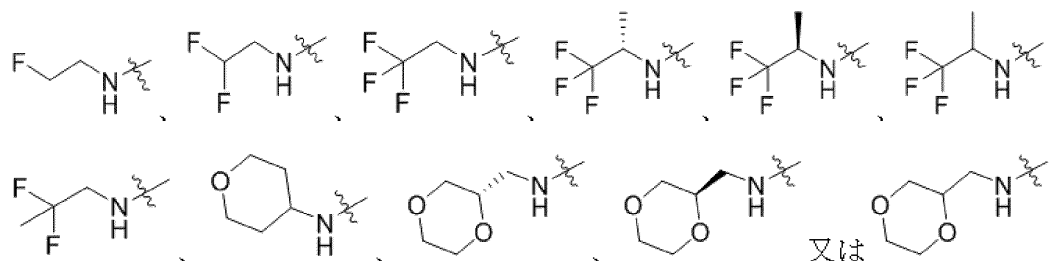
30

あるいは、前記 R は、フッ素、塩素、CN、OH、NH₂、C₁~3 アルキル、C₁~3 アルキル-O-、ハロゲン化 C₁~3 アルキルまたは R^aNH-から選択され；

あるいは、前記 R は、フッ素、CN、NH₂、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたは R^aNH-から選択され；

あるいは、前記 R は、フッ素、CN、NH₂、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、

【化 3】



40

から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 5】

前記 R^a は、C₁~4 アルキル、C₃~6 シクロアルキルまたは 3~6 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂ または 5~6 員の

50

ヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく；

あるいは、前記 R^a は、C₁~₃ アルキル、C₅~₆ シクロアルキルまたは 5~6 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂ または 5~6 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基によって置換されていてもよく；

あるいは、前記 R^a は、C₁~₃アルキルまたは5~6員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂または5~6員のヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基によって置換されていてもよく；

あるいは、前記 R^a は、C₁~₃ アルキルまたは 6 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、フッ素、塩素、臭素、CN、OH、NH₂ または 6 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基によって置換されていてもよく；

あるいは、前記 R^a は、メチル、エチル、プロピルまたはテトラヒドロピラニルから選択され、前記 R^a は、1つまたは複数のフッ素またはジオキサンによって置換されていてもよく；

あるいは、前記 R^a は、FCH₂CH₂－、F₂CHCH₂－、F₃CCH₂－、CF₃CH(CH₃)－、CH₃CF₂CH₂－、テトラヒドロピラニルまたはジオキサン－C₂H₂－から選択される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 6】

n は、0、1、2 または 3 から選択され；

あるいは、 n は、0、1 または 2 から選択され；

あるいは、nは、0または1から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の式Iで示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

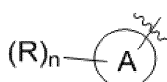
【請求項 7】

R² は、シクロプロピルから選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 8】

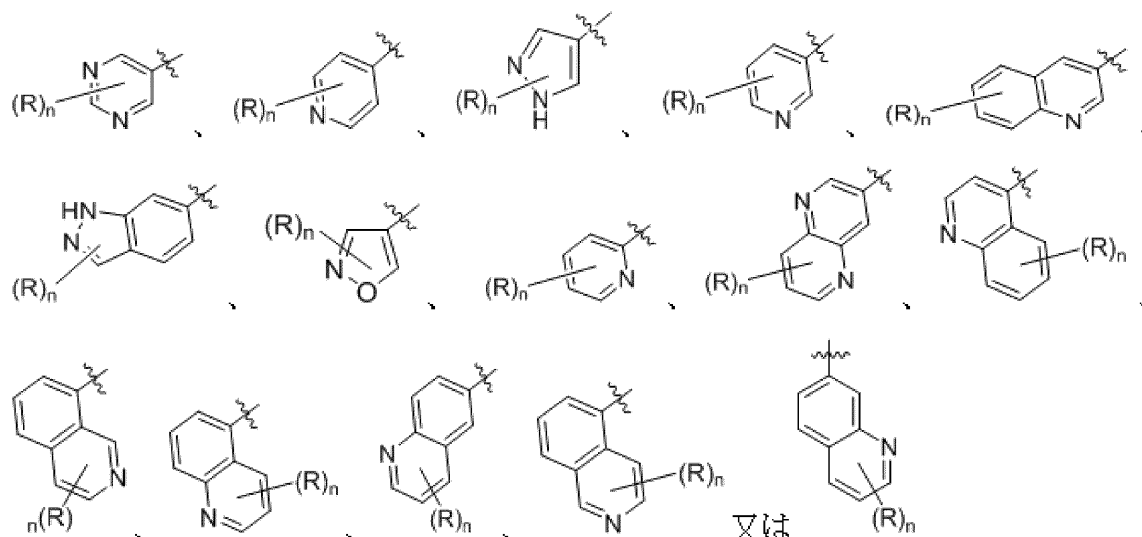
構造単位

【化 4】



は、

【化 5】



から選択され；

10

20

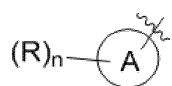
30

40

50

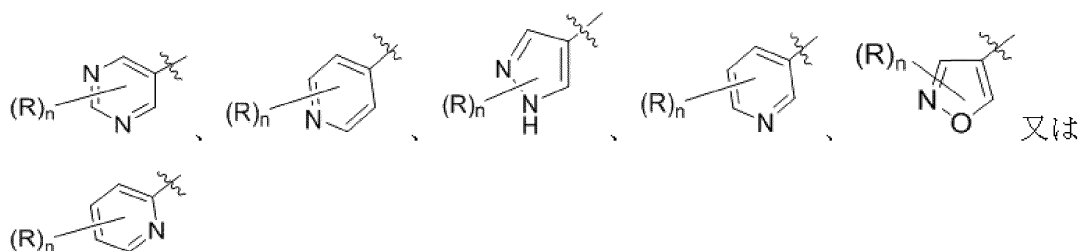
あるいは、構造単位

【化 6】



は、

【化 7】

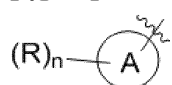


10

から選択され；

あるいは、構造単位

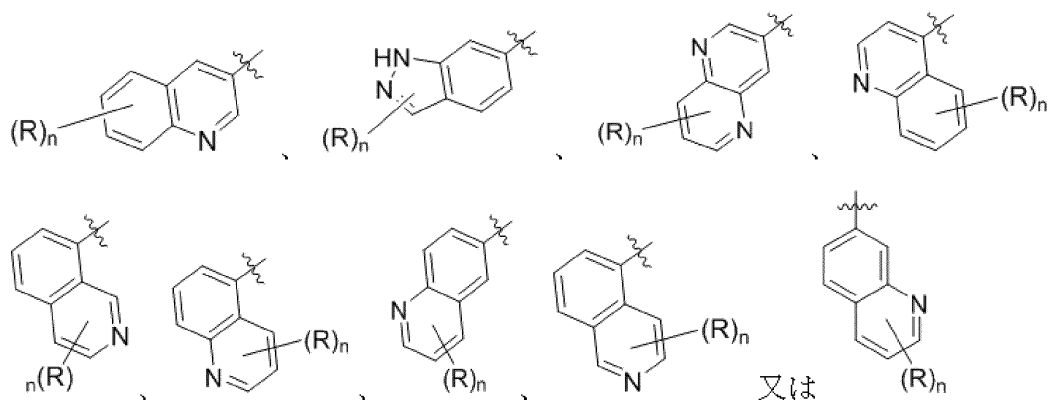
【化 8】



20

は、

【化 9】

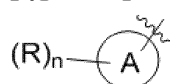


30

から選択され；

あるいは、構造単位

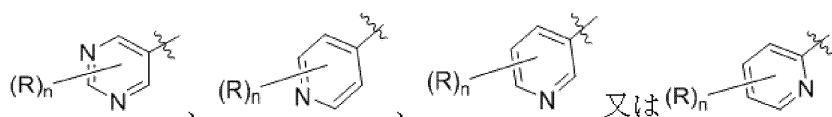
【化 10】



40

は、

【化 11】

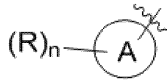


から選択され；

あるいは、構造単位

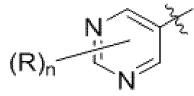
50

【化 1 2】



は、

【化 1 3】

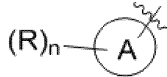


10

から選択され；

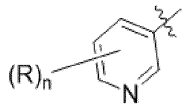
あるいは、構造単位

【化 1 4】



は、

【化 1 5】



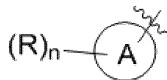
20

から選択される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 9】

構造単位

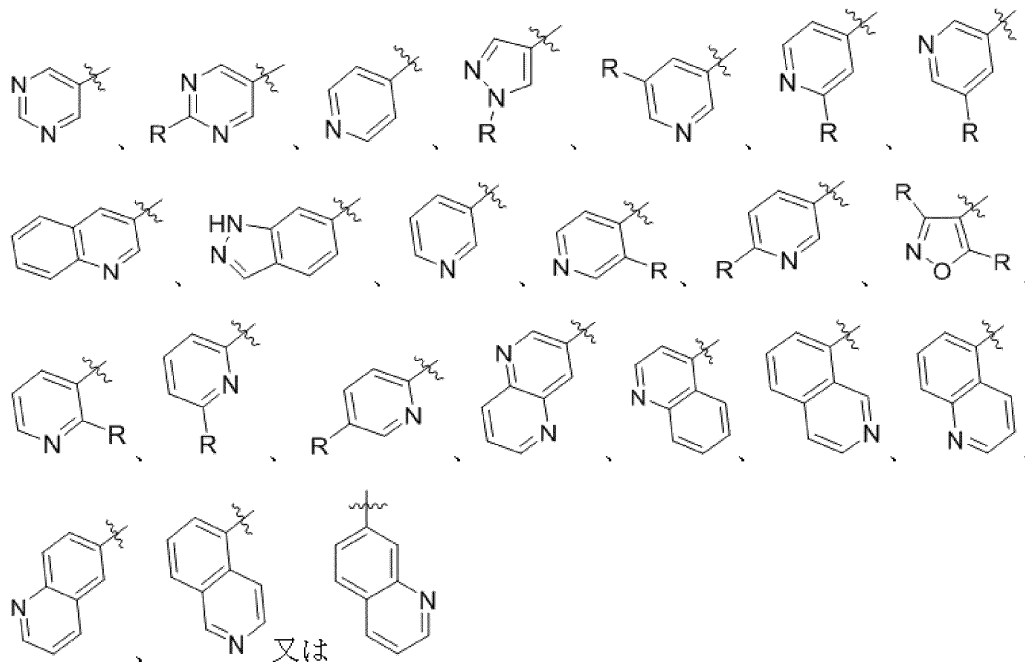
【化 1 6】



30

は、

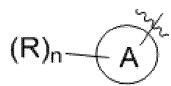
【化 1 7】



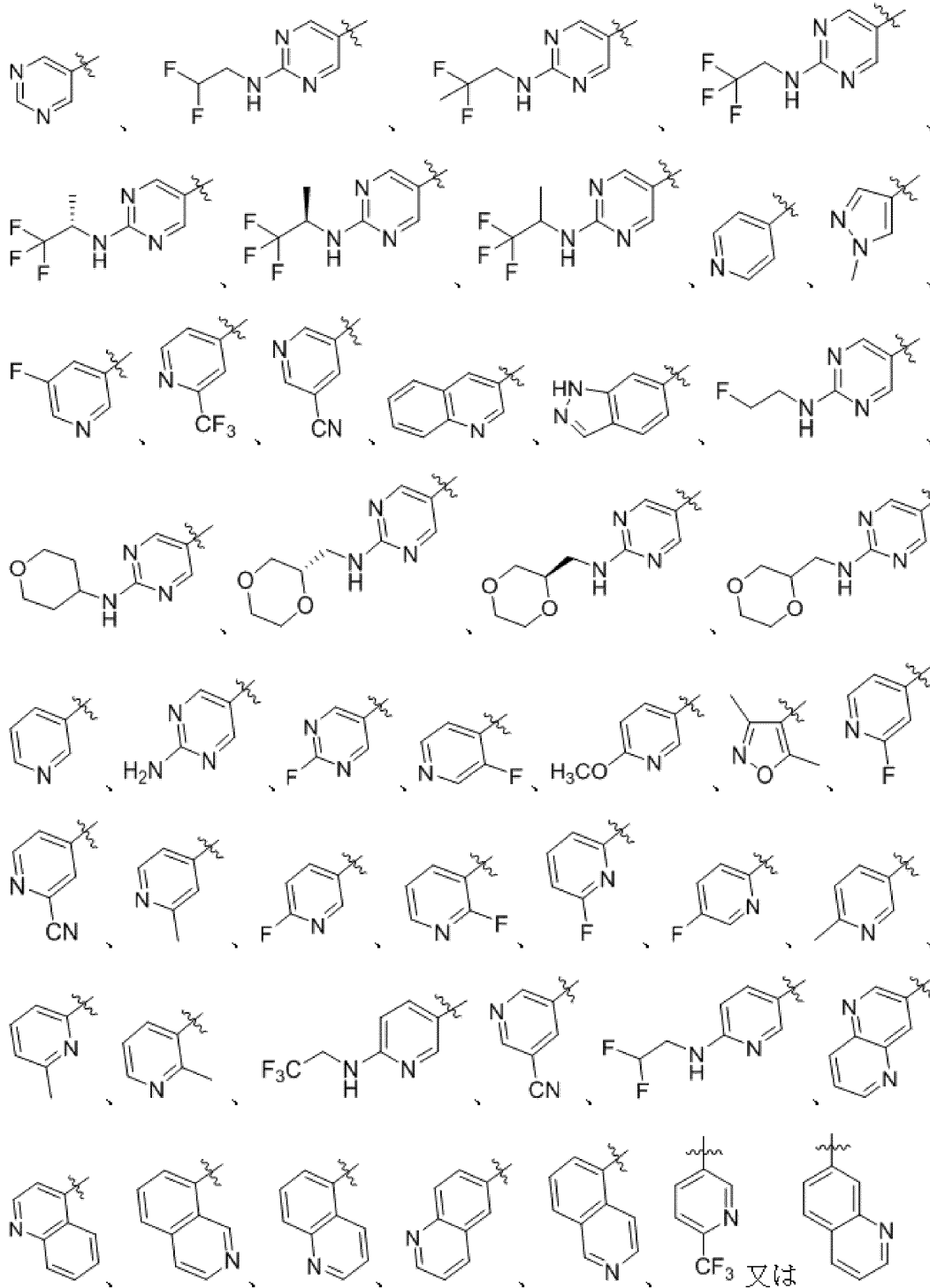
40

50

から選択され；
 所望により、構造単位
 【化 1 8】



は、
 【化 1 9】



から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 1 0】

10

20

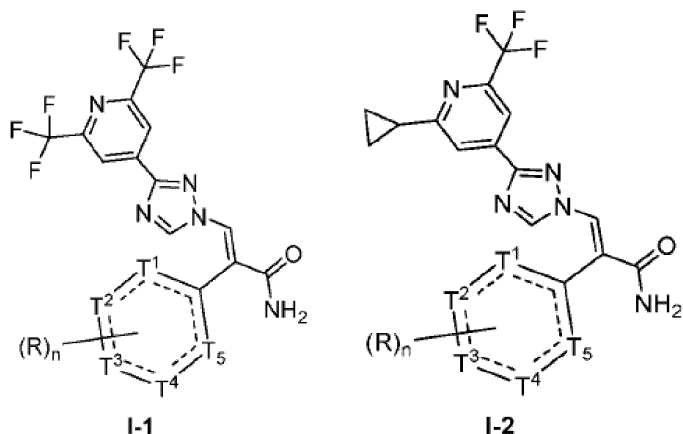
30

40

50

式Ⅰ-1、Ⅰ-2で示される化合物、その薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の式Ⅰで示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【化20】



10

(式中、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 または T^5 はそれぞれ独立して、結合、O、S、NまたはCHから選択され、ただし、1つ以下が結合から選択され、少なくとも1つがNから選択され；

【化21】



20

は、単結合または二重結合を表し；

所望により、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 または T^5 はそれぞれ独立して、NまたはCHから選択され、少なくとも1つがNから選択され；

あるいは、 T^2 及び T^4 は、Nから選択され、 T^1 、 T^3 及び T^5 は、CHから選択され；

あるいは、 T^3 は、Nから選択され、 T^1 、 T^2 、 T^4 及び T^5 は、CHから選択され；

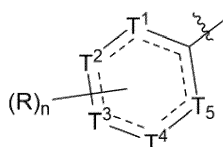
あるいは、 T^2 は、Nから選択され、 T^1 、 T^3 、 T^4 及び T^5 は、CHから選択される。)

30

【請求項11】

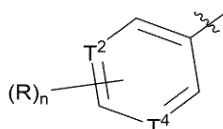
構造単位

【化22】



は、

【化23】



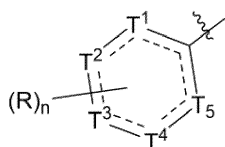
40

から選択され；

あるいは、構造単位

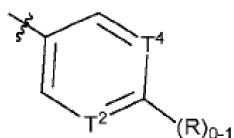
50

【化 2 4】



は、

【化 2 5】

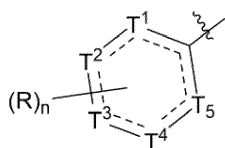


10

から選択され；

あるいは、構造単位

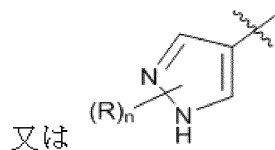
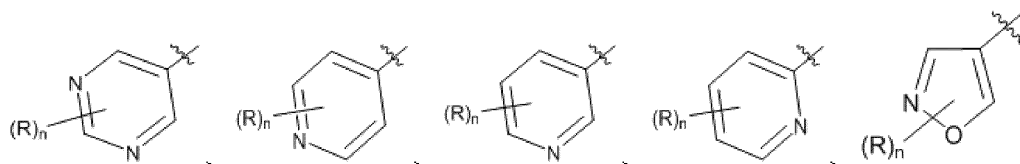
【化 2 6】



20

は、

【化 2 7】

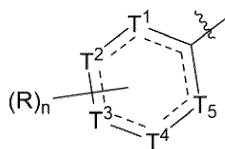


30

から選択され；

あるいは、構造単位

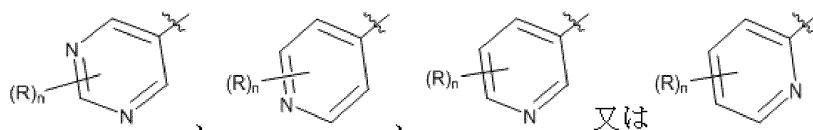
【化 2 8】



は、

40

【化 2 9】

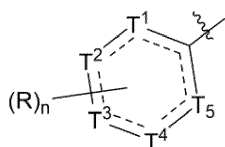


から選択され；

あるいは、構造単位

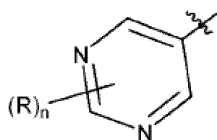
50

【化 3 0】



は、

【化 3 1】

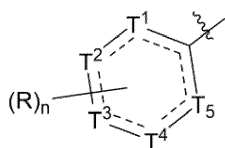


10

から選択され；

あるいは、構造単位

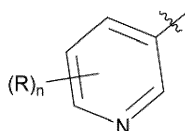
【化 3 2】



20

は、

【化 3 3】



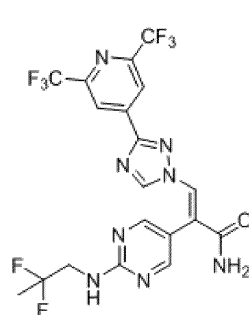
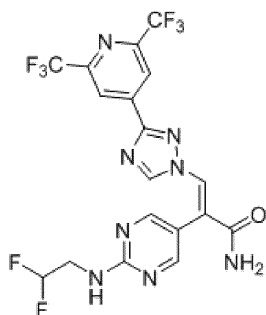
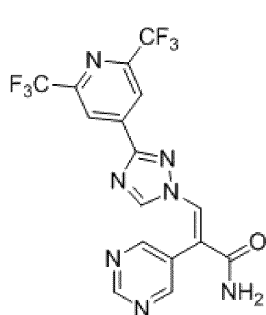
から選択される、請求項 10 に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体。

【請求項 1 2】

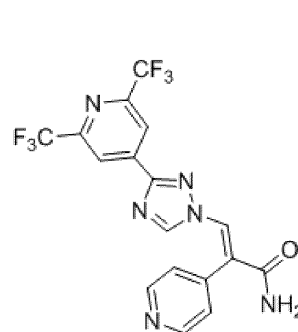
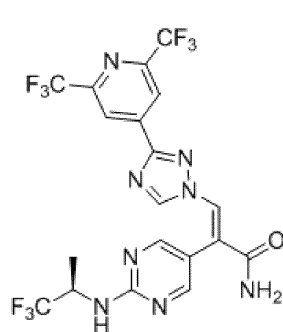
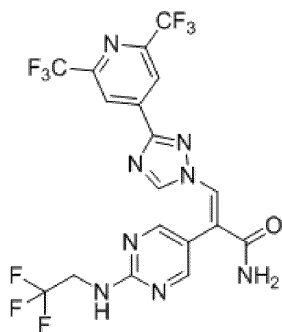
30

下記の化合物、その薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体。

【化 3 4】

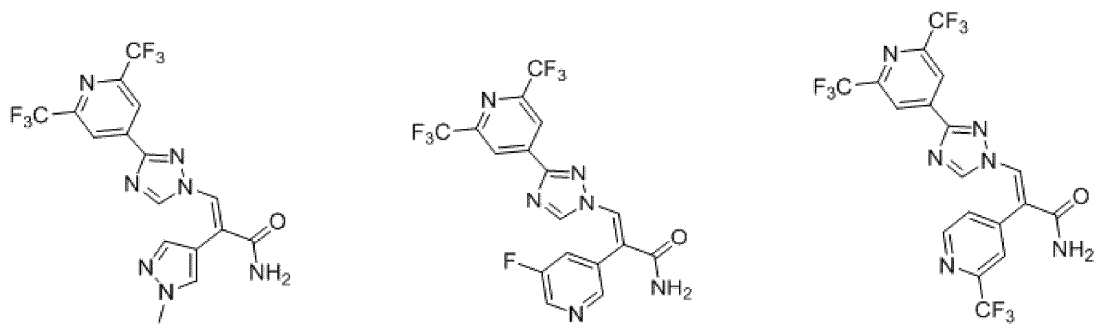


40

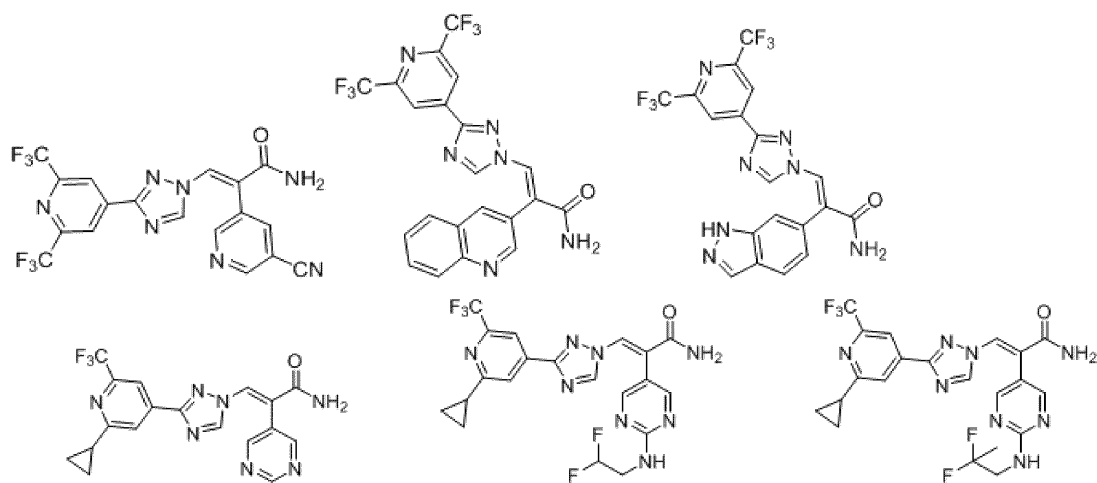


50

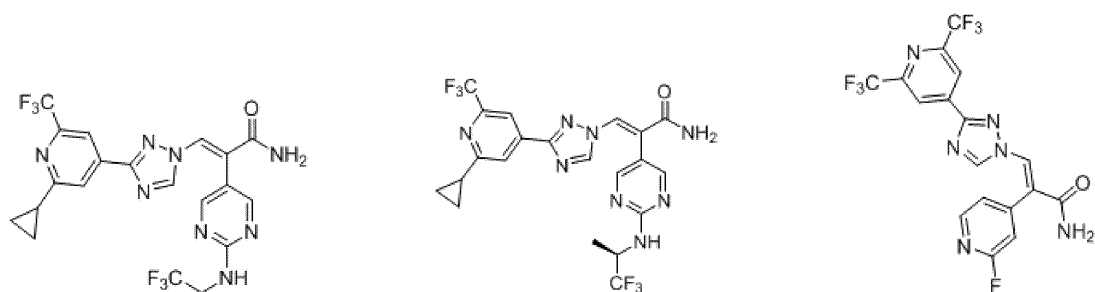
【化 3 5】



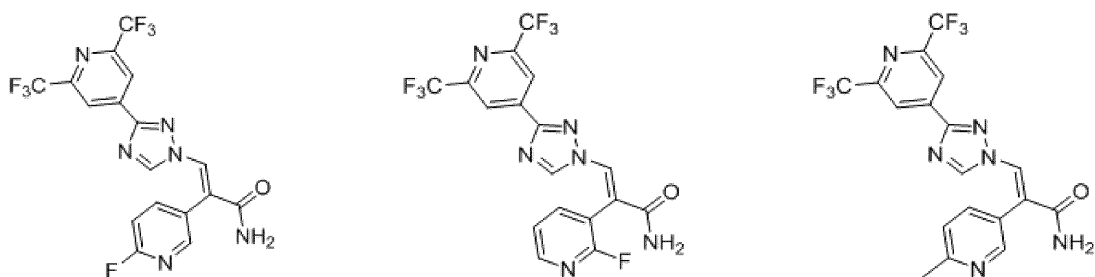
10



20



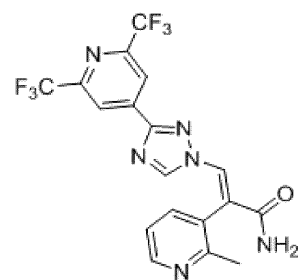
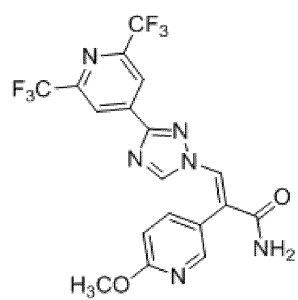
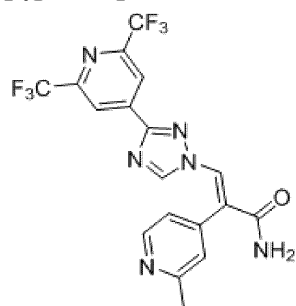
30



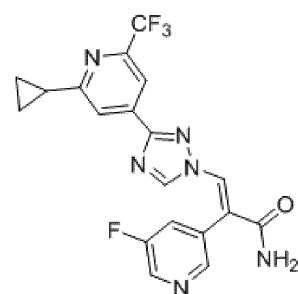
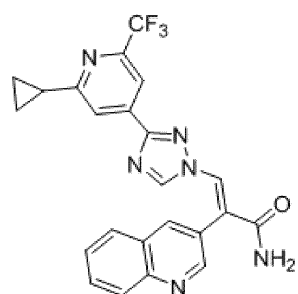
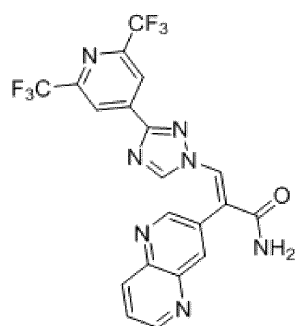
40

50

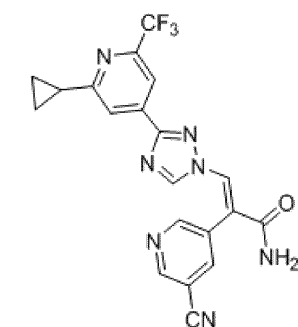
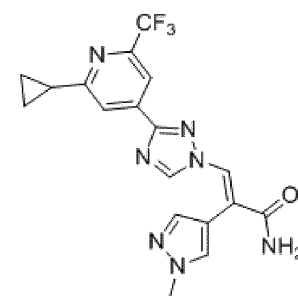
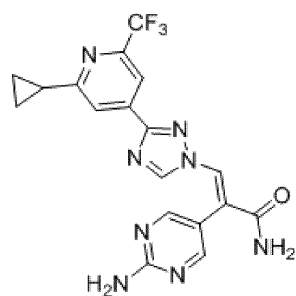
【化 3 6】



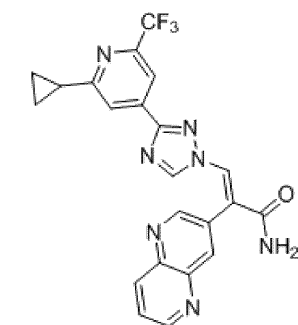
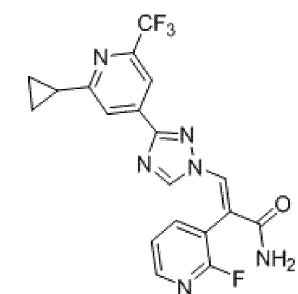
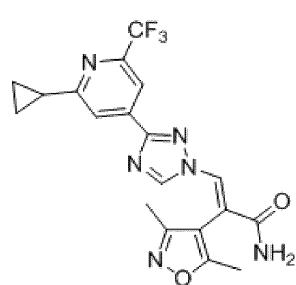
10



20



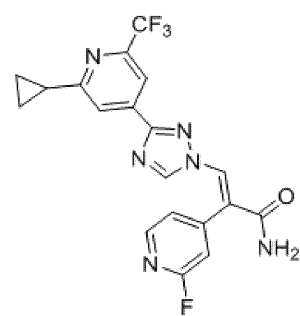
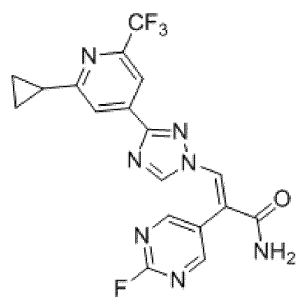
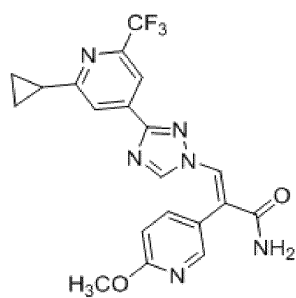
30



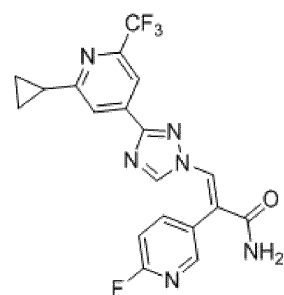
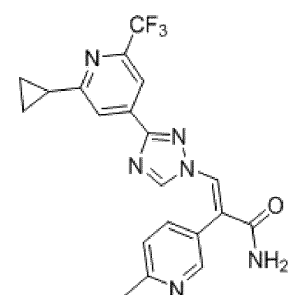
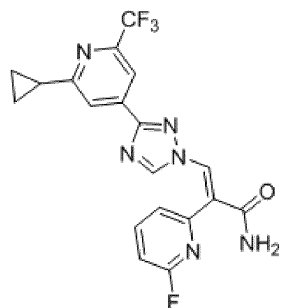
40

50

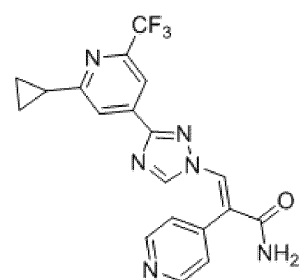
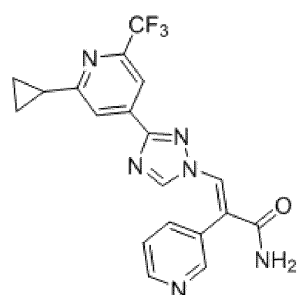
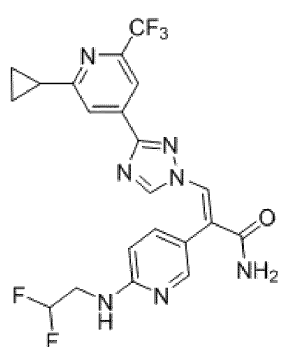
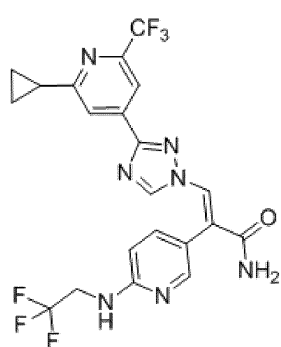
【化 3 7】



10



20

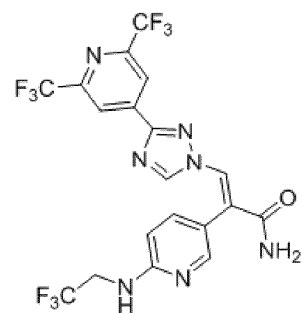
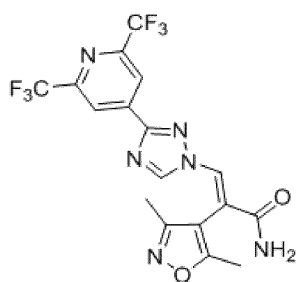
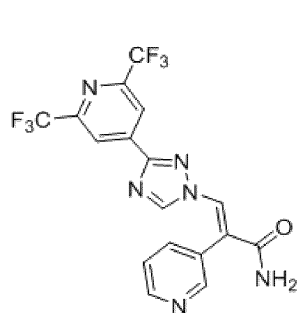


30

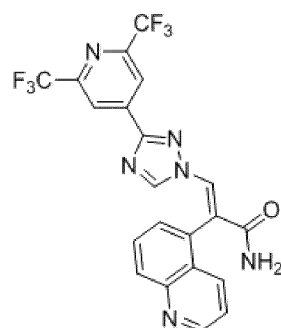
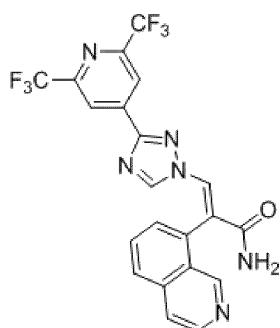
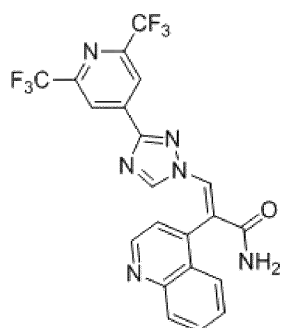
40

50

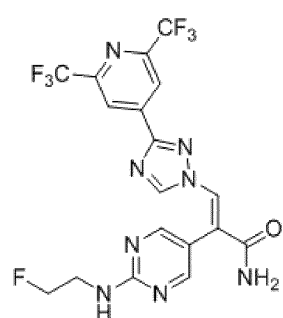
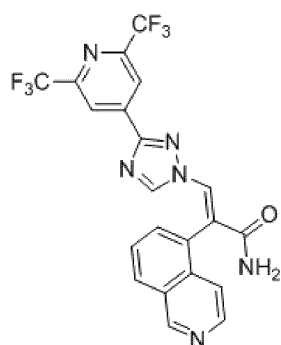
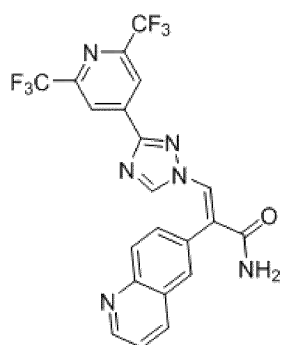
【化 3 8】



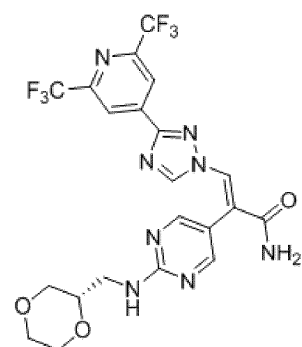
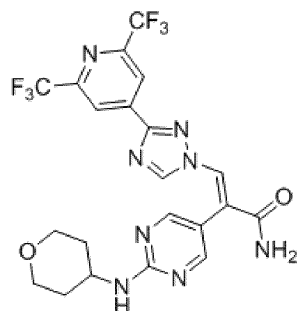
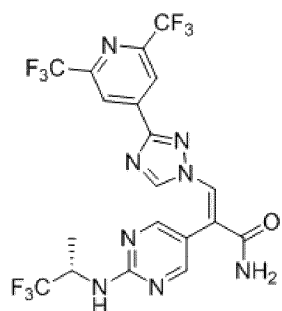
10



20



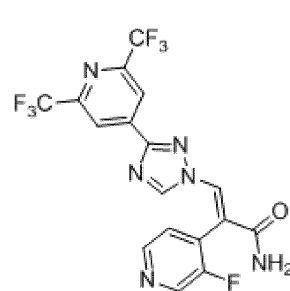
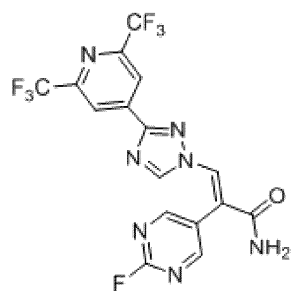
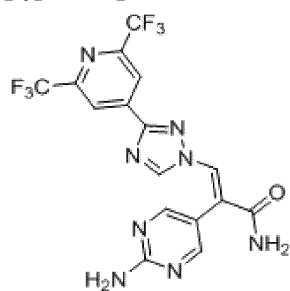
30



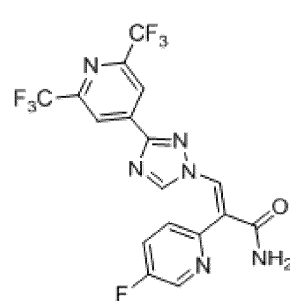
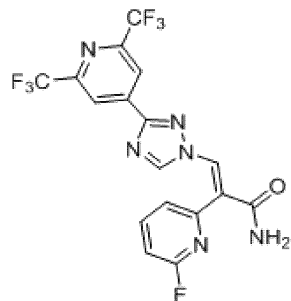
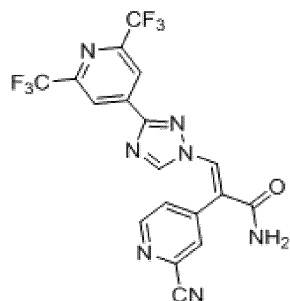
40

50

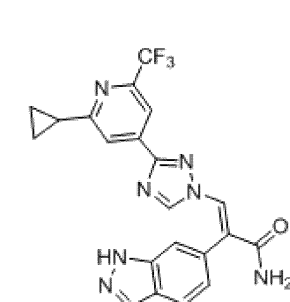
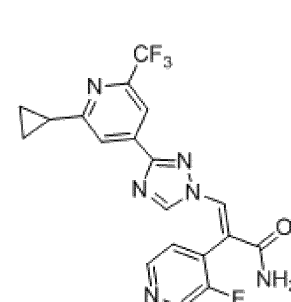
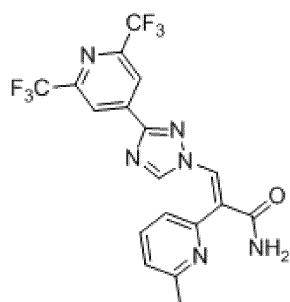
【化 3 9】



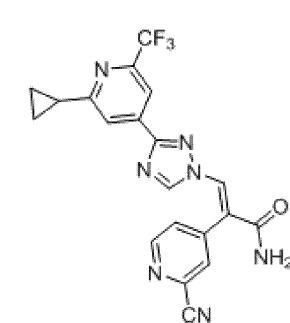
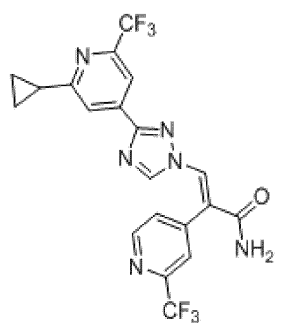
10



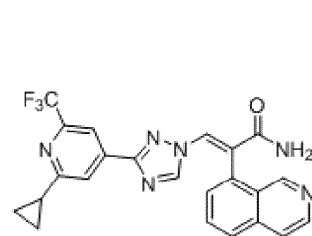
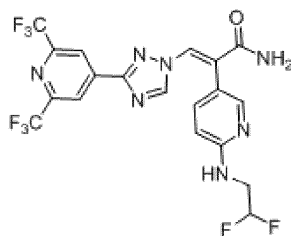
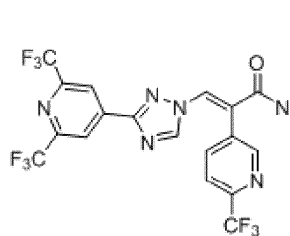
20



30

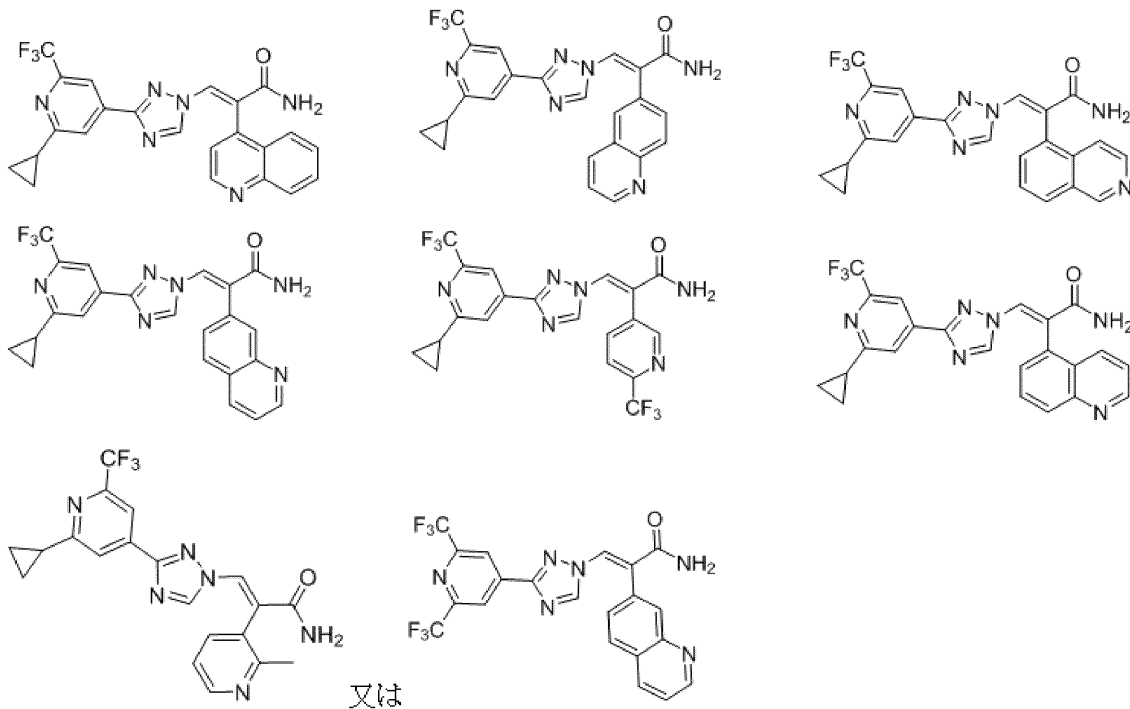


40



50

【化 4 0】



【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の、各種 X P O - 1 関連疾患を治療する薬物の製造における使用であって、

所望により、前記各種 X P O - 1 関連疾患は、腫瘍から選択され；

あるいは、前記各種 X P O - 1 関連疾患は、白血病またはリンパ腫から選択される、使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の、各種 X P O - 1 関連疾患を治療するための使用であって、

所望により、前記各種 X P O - 1 関連疾患は、腫瘍から選択され；

あるいは、前記各種 X P O - 1 関連疾患は、白血病またはリンパ腫から選択される、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本開示は、2021年10月29日に中華人民共和国国家知識産権局に提出された第202111269381.X号の中国発明特許出願、2022年03月10日に中華人民共和国国家知識産権局に提出された第202210233624.2号の中国発明特許出願、2022年07月19日に中華人民共和国国家知識産権局に提出された第202210849103.X号の中国発明特許出願、及び2022年10月18日に中華人民共和国国家知識産権局に提出された第202211274771.0号の中国発明特許出願の権益及び優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は医薬化学分野に属し、ピリジル含有化合物（核外輸送タンパク質阻害剤）及び

その製造方法を提供し、腫瘍を治療する薬物の製造におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

核外輸送タンパク質-1 (exportin-1 (CRM-1 及び XPO-1 と呼ばれる)) は、一部の重要な成長調節タンパク質及び腫瘍抑制因子を真核細胞の細胞核から細胞質へ輸送するための重要な「キャリア」タンパク質となっている。核外輸送タンパク質-1 の流出が異常に高くなると (例えば、XPO-1 の過剰発現に起因する。)、これらの核調節因子の枯渇は様々な疾患を引き起こす恐れがある。

【0004】

XPO1 は、腫瘍抑制因子 (例えば、p53、p27、FOXO1、IκB) を輸送する唯一の核外輸送因子であり、様々な固形腫瘍及び血液系悪性腫瘍 (例えば GBM、卵巣癌、膵臓癌、子宮頸癌、AML、MM、CLL 及び NHL) において過剰発現する。ここで、XPO1 が癌を発症する主なポイントは、XPO1 タンパク質が複数タイプの癌細胞において過剰発現し、かつ増殖した細胞周期に関連し、細胞核中の腫瘍抑制タンパク質 (例えば、p53、p27、FOXO1、IκB) を枯渇させ、癌細胞の成長を可能にすることである (例えば、M. L. Crochiere 等、Oncotarget v. 7、p 1863~1877 (2015))。一般に、選択的核外輸送タンパク質阻害剤 (Selective Inhibitor of Nuclear Export、SINE) は、Exportin-1 (XPO1、CRM1 (染色体維持タンパク質1) と呼ばれる) のカーゴ結合ポケットにおける528位のシステイン (Cys528) に共有結合することにより、カーゴタンパク質 (cargo protein) の核外輸送を阻害し、抗増殖効果を発揮する小分子である。XPO1 と細胞核内の活性化低分子Gタンパク質 Ran (Ran-GTP) との相互作用は、核外輸送シグナル (Nuclear export signal、NES) と呼ばれる疎水性残基の短いアミノ酸配列を含むカーゴタンパク質への結合を促進する。

10

20

【0005】

前臨床結果によると、同様の病理が多くの炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患にも関与している。したがって、たとえば、グルココルチコイドは広く使用されている抗炎症薬及び免疫調節薬であり、その治療効果／作用機序は主に、ステロイド活性化グルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor、GR) を十分回復することによって、NF-κB などの転写因子の細胞核における過剰活性を干渉することである。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在、XPO-1 の過度流出に起因する疾患を抑制する医薬物は、臨床効果を有することは米国 FDA によって証明されているが、依然として多くの疾患に対して新しい薬剤治療が緊急に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

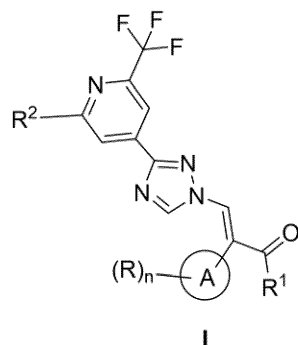
【0007】

本開示は、式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体を提供する。

40

【0008】

【化 1】



10

【0009】

(式中、 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $-O-$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $-NH-$ または ($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2N-$ から選択され；

環 A は、 $C_6 \sim 10$ 芳香環基または $5 \sim 10$ 員のヘテロ芳香環基から選択され；

R は、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル $-O-$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $-S-$ 、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル $-O-$ 、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル $-S-$ 、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $R^a NH-$ または (R^a) $_2N-$ から選択され；

R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル $O-$ または $5 \sim 6$ 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基によって置換されていてもよく；

20

n は、0、1、2、3 または 4 から選択され；

R^2 は、シクロプロピルまたはトリフルオロメチルから選択される。)

【0010】

一部の実施形態において、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル $-O-$ または $C_1 \sim 4$ アルキル $-NH-$ または ($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2N-$ から選択される。

【0011】

一部の実施形態において、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル $-O-$ または $C_1 \sim 3$ アルキル $-NH-$ または ($C_1 \sim 3$ アルキル) $_2N-$ から選択される。

30

【0012】

一部の実施形態において、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、イソプロピル $-O-$ またはメチル $-NH-$ から選択される。一部の実施形態において、前記 R^1 は、 $-NH_2$ 、またはイソプロピル $-O-$ から選択される。一部の実施形態において、前記 R^1 は、 $-NH_2$ から選択される。

【0013】

一部の実施形態において、環 A は、フェニルまたは $5 \sim 10$ 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員または 10 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、 $5 \sim 6$ 員または $9 \sim 10$ 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、6 員または 10 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、10 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、 $5 \sim 6$ 員のヘテロ芳香環基から選択される。一部の実施形態において、環 A は、6 員のヘテロ芳香環基から選択される。

40

【0014】

一部の実施形態において、環 A は、ピリミジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、キノリル、インダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、フラニル、ピラニル、チエニル、ピロリル、ピラジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、インドリル、ナフチリジニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾフラニルから選択される

50

。

【0015】

一部の実施形態において、環 A は、ピリミジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、インダゾリル、ナフチリジニルまたはイソキノリニルから選択される。いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、ピリミジニルまたはピリジルから選択され；いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、ピリミジニルから選択され；いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、ピリジルから選択され；いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、ピラゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され；いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、キノリル、インダゾリル、ナフチリジニルまたはイソキノリニルから選択され；いくつかの具体的な実施形態において、環 A は、キノリル

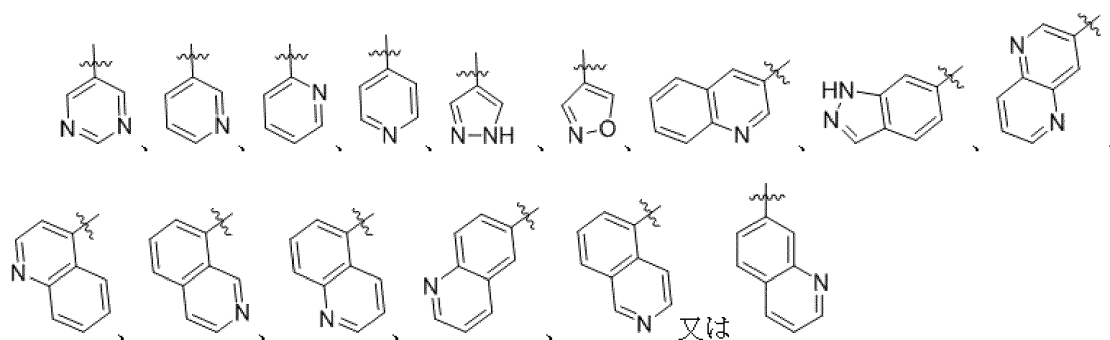
10

【0016】

一部の実施形態において、環 A は、

【0017】

【化2】



20

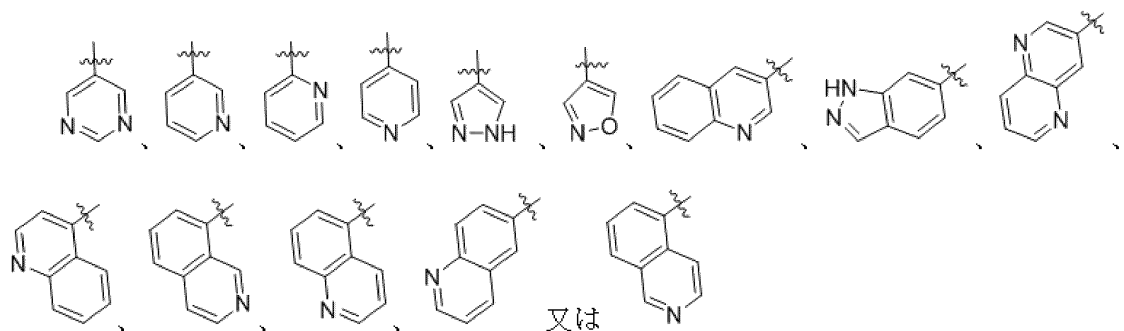
【0018】

から選択される。

一部の実施形態において、環 A は、

【0019】

【化3】



30

【0020】

から選択される。

別の一部の実施形態において、環 A は、ピリミジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、インダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラジニル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはインドリルから選択される。

【0021】

別の一部の実施形態において、環 A は、ピリミジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、キノリルまたはインダゾリルから選択される。

【0022】

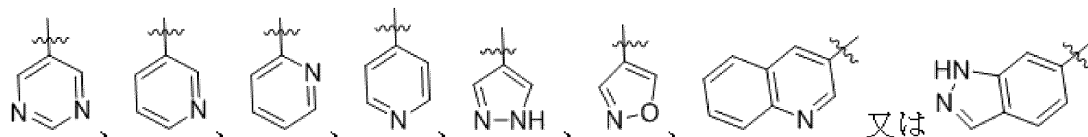
40

50

別の一部の実施形態において、環 A は、

【0023】

【化4】



【0024】

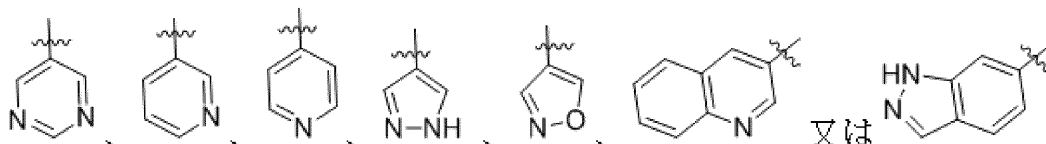
から選択される。

10

別の一部の実施形態において、環 A は、

【0025】

【化5】



【0026】

から選択される。

20

一部の実施形態において、前記 R は、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-O-、C₁~4アルキル-S-、ハロゲン化C₁~4アルキル-O-、ハロゲン化C₁~4アルキル-S-、ハロゲン化C₁~4アルキル、R^aNH-または(R^a)₂N-から選択される。

【0027】

一部の実施形態において、前記 R は、ハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁~3アルキル、C₁~3アルキル-O-、C₁~3アルキル-S-、ハロゲン化C₁~3アルキル-O-、ハロゲン化C₁~3アルキル-S-、ハロゲン化C₁~3アルキル、R^aNH-または(R^a)₂N-から選択される。一部の実施形態において、前記 R は、フッ素、塩素、CN、OH、NH₂、C₁~3アルキル、C₁~3アルキル-O-、ハロゲン化C₁~3アルキルまたはR^aNH-から選択される。

30

【0028】

一部の実施形態において、前記 R は、フッ素、CN、NH₂、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはR^aNH-から選択される。

【0029】

一部の実施形態において、前記 R^a は、C₁~4アルキル、C₃~6シクロアルキルまたは3~6員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂または5~6員のヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基によって置換されていてもよい。

【0030】

40

一部の実施形態において、前記 R^a は、C₁~3アルキル、C₅~6シクロアルキルまたは5~6員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂または5~6員のヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基によって置換されていてもよい。

【0031】

一部の実施形態において、前記 R^a は、C₁~3アルキルまたは5~6員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、ハロゲン、CN、OH、NH₂または5~6員のヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基によって置換されていてもよい。

【0032】

50

一部の実施形態において、前記 R^a は、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは 6 員のヘテロシクロアルキルから選択され、前記 R^a は、フッ素、塩素、臭素、 CN 、 OH 、 NH_2 または 6 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基によって置換されていてもよい。

【0033】

一部の実施形態において、前記 R^a は、メチル、エチル、プロピルまたはテトラヒドロピラニルから選択され、前記 R^a は、1 つまたは複数のフッ素またはジオキサンによって置換されていてもよい。

【0034】

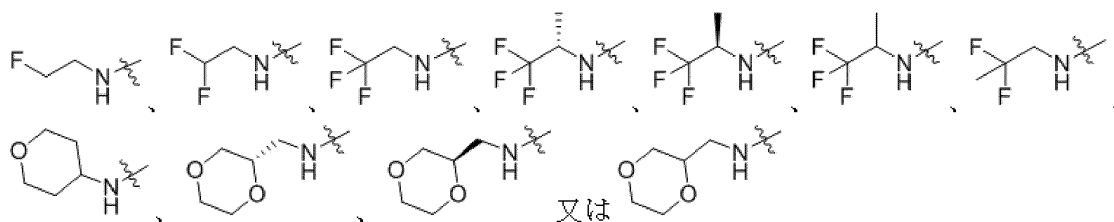
一部の実施形態において、前記 R^a は、 FCH_2CH_2- 、 F_2CHCH_2- 、 F_3CCH_2- 、 $CF_3CH(CH_3)-$ 、 $CH_3CF_2CH_2-$ 、テトラヒドロピラニルまたはジオキサン- CH_2- から選択される。

【0035】

一部の実施形態において、前記 R は、フッ素、 CN 、 NH_2 、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、

【0036】

【化6】



10

20

【0037】

から選択される。

一部の実施形態において、 n は、0、1、2 または 3 から選択される。

【0038】

一部の実施形態において、 n は、0、1 または 2 から選択されから選択される。

一部の実施形態において、 n は、0 または 1 から選択される。一部の実施形態において、 n は、0 から選択され、一部の実施形態において、 n は、1 から選択される。

30

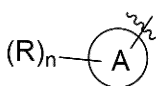
【0039】

一部の実施形態において、 R^2 は、シクロプロピルから選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【0040】

【化7】



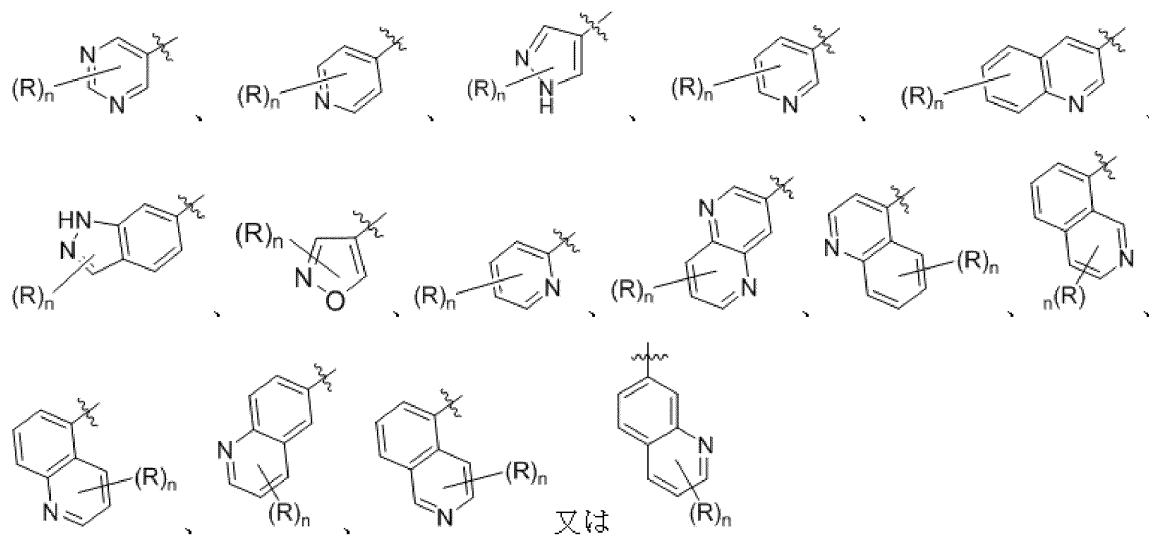
【0041】

は、

【0042】

40

【化 8】



10

【0043】

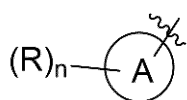
から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【0044】

20

【化 9】



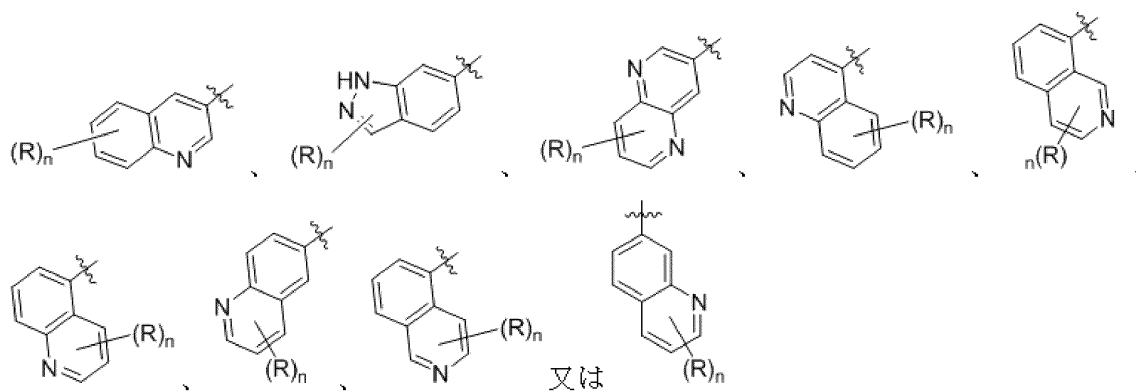
【0045】

は、

【0046】

【化 10】

30



40

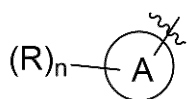
【0047】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【0048】

【化 11】



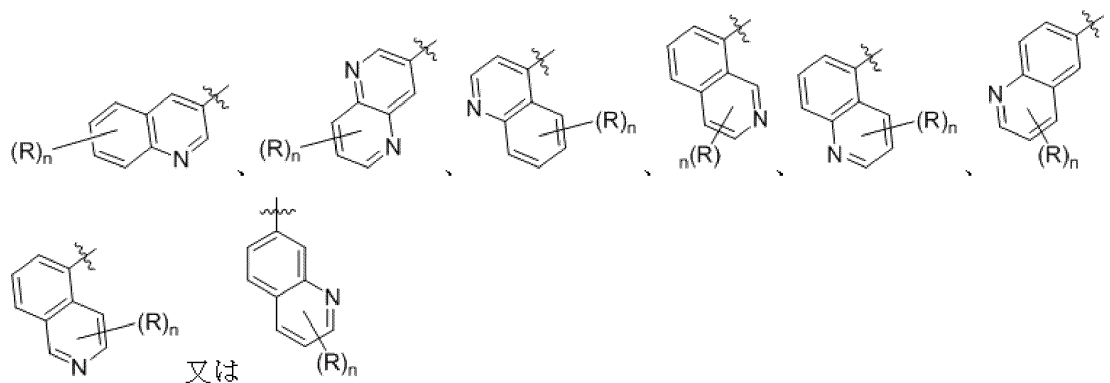
【0049】

50

は、

【 0 0 5 0 】

【 化 1 2 】



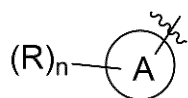
10

【 0 0 5 1 】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 5 2 】

【 化 1 3 】



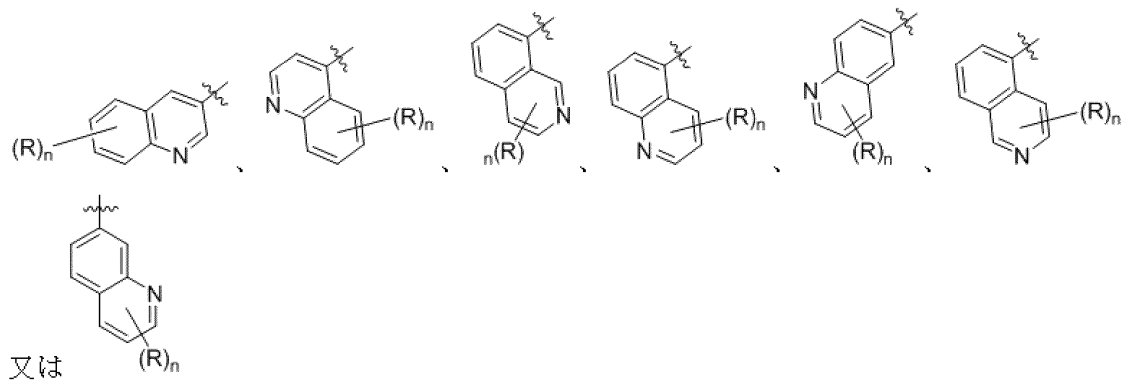
20

【 0 0 5 3 】

は、

【 0 0 5 4 】

【 化 1 4 】



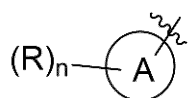
30

【 0 0 5 5 】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 5 6 】

【 化 1 5 】



40

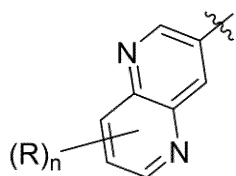
【 0 0 5 7 】

は、

【 0 0 5 8 】

50

【化 1 6】



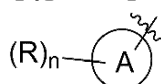
【 0 0 5 9】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 6 0】

【化 1 7】

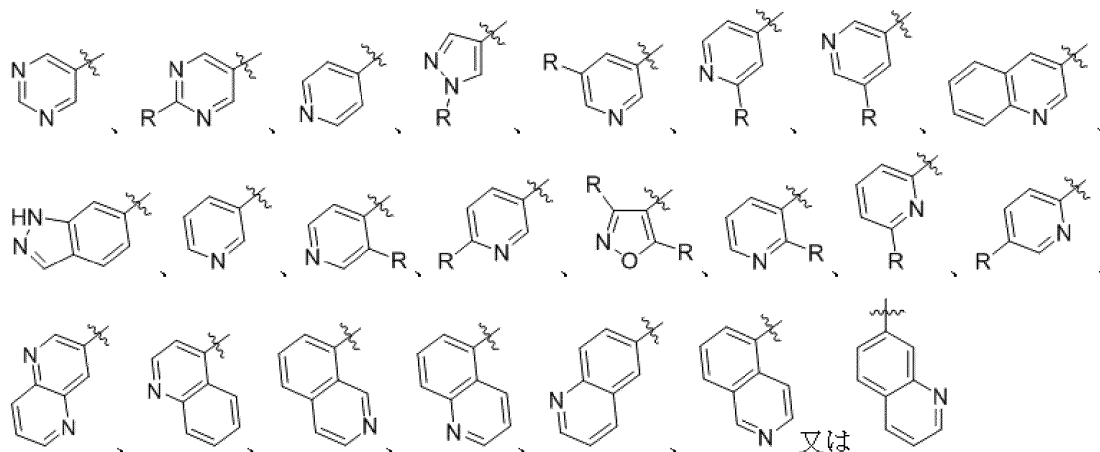


【 0 0 6 1】

は、

【 0 0 6 2】

【化 1 8】



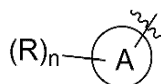
【 0 0 6 3】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 6 4】

【化 1 9】



【 0 0 6 5】

は、

【 0 0 6 6】

10

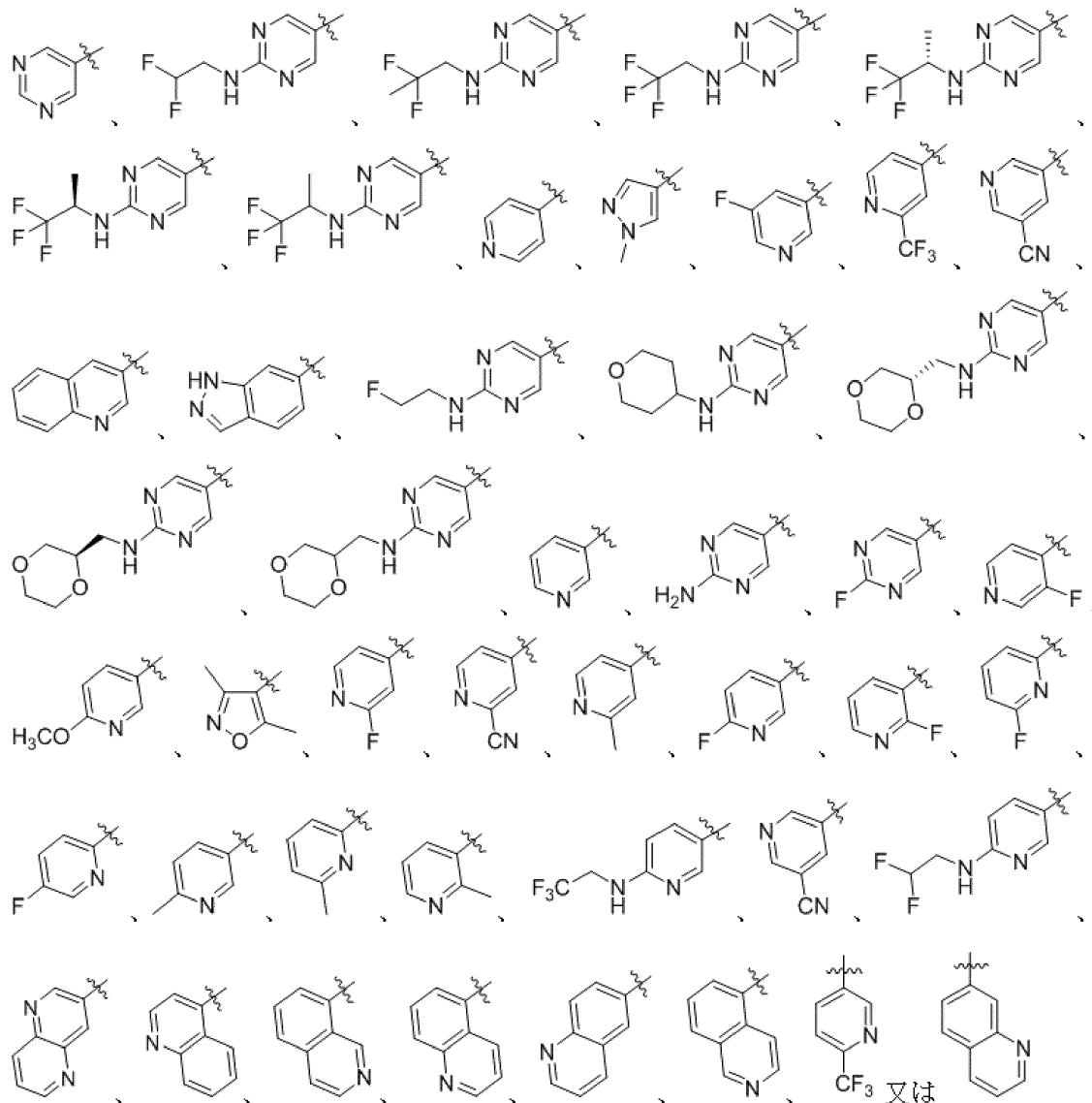
20

30

40

50

【化 2 0】



10

20

30

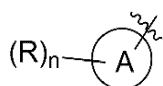
【0067】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【0068】

【化 2 1】



40

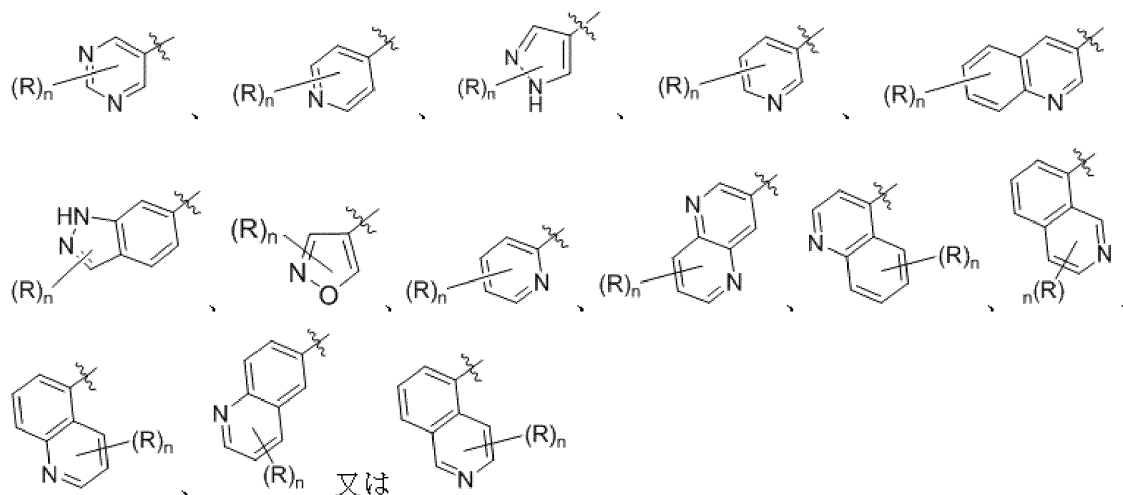
【0069】

は、

【0070】

50

【化 2 2】



10

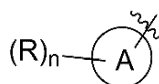
【 0 0 7 1 】

から選択される。

別の一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 7 2 】

【化 2 3】

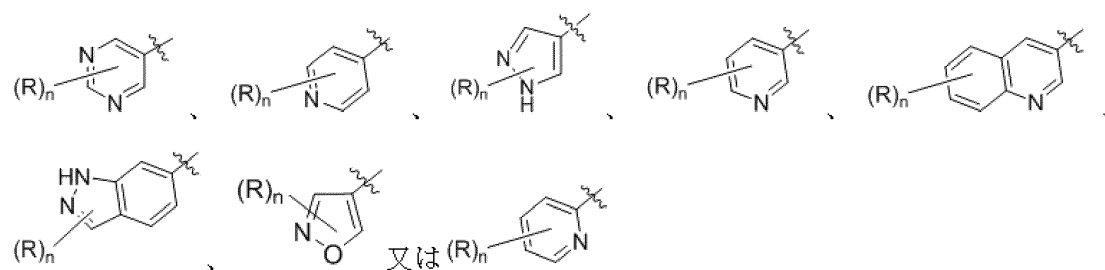


【 0 0 7 3 】

は、

【 0 0 7 4 】

【化 2 4】



30

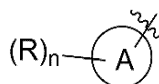
【 0 0 7 5 】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 7 6 】

【化 2 5】

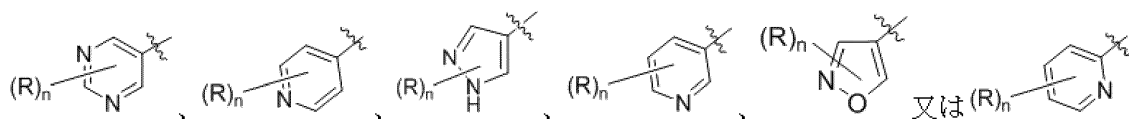


【 0 0 7 7 】

は、

【 0 0 7 8 】

【化 2 6】



50

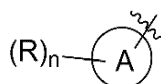
【 0 0 7 9 】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 8 0 】

【 化 2 7 】

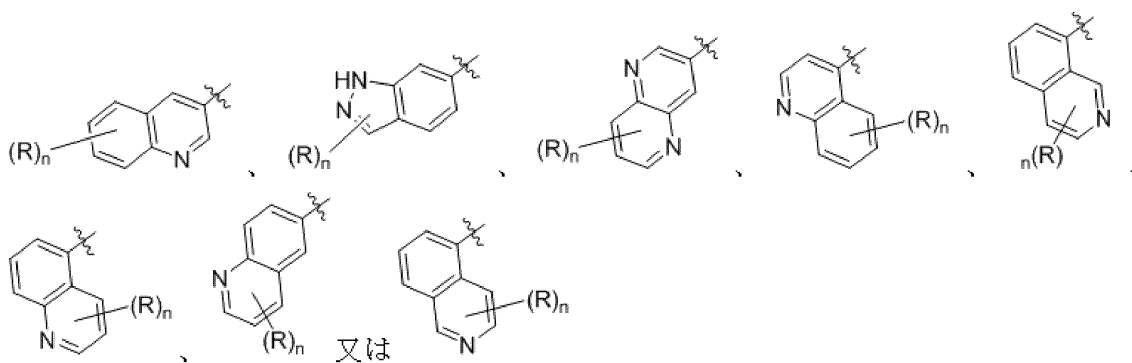


【 0 0 8 1 】

は、

【 0 0 8 2 】

【 化 2 8 】



10

20

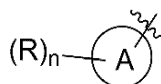
【 0 0 8 3 】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 8 4 】

【 化 2 9 】

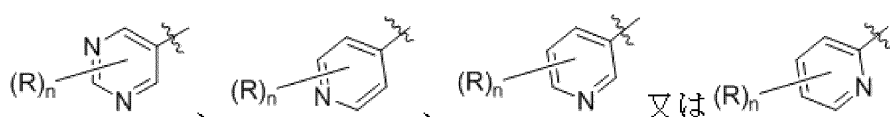


【 0 0 8 5 】

は、

【 0 0 8 6 】

【 化 3 0 】



30

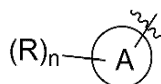
【 0 0 8 7 】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 0 8 8 】

【 化 3 1 】



【 0 0 8 9 】

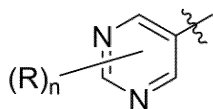
は、

【 0 0 9 0 】

40

50

【化 3 2】

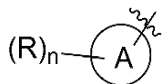


【0 0 9 1】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【0 0 9 2】

【化 3 3】



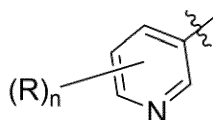
10

【0 0 9 3】

は、

【0 0 9 4】

【化 3 4】



20

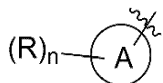
【0 0 9 5】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【0 0 9 6】

【化 3 5】

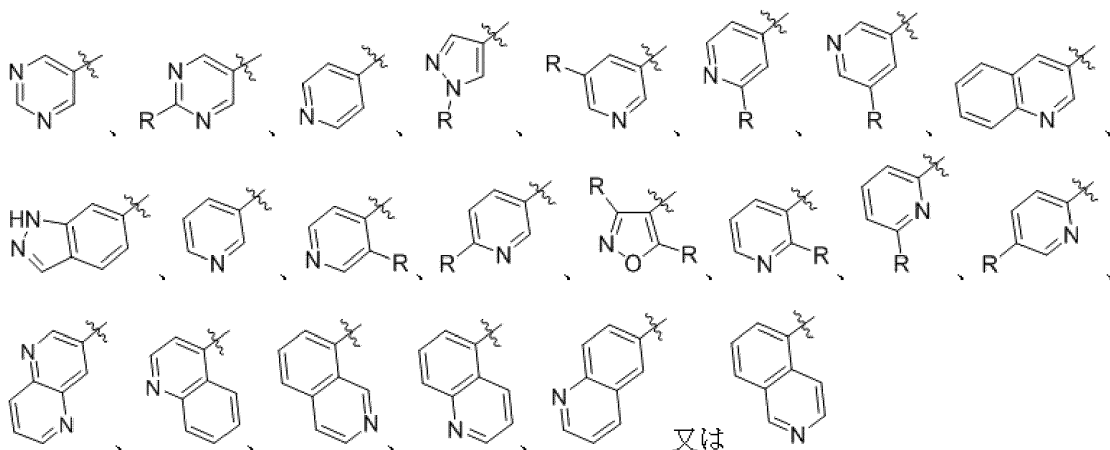


【0 0 9 7】

は、

【0 0 9 8】

【化 3 6】



40

【0 0 9 9】

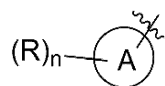
から選択される。

別の一部の実施形態において、構造単位

【0 1 0 0】

50

【化 3 7】

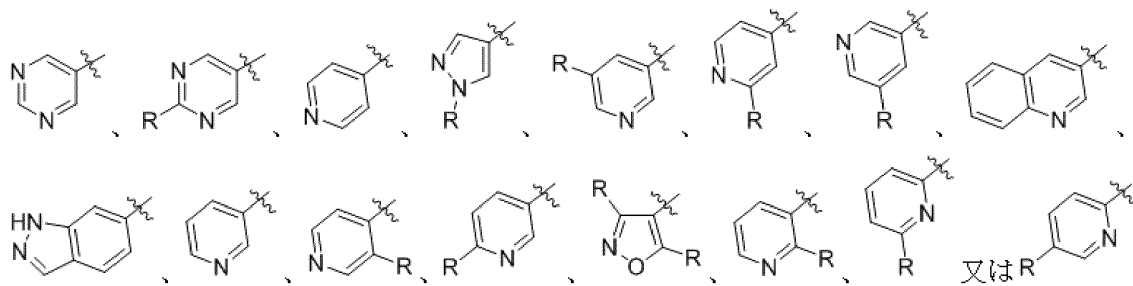


【 0 1 0 1 】

は、

【 0 1 0 2 】

【化 3 8】



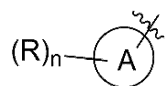
【 0 1 0 3 】

から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 1 0 4 】

【化 3 9】



[0 1 0 5]

は、

【 0 1 0 6 】

10

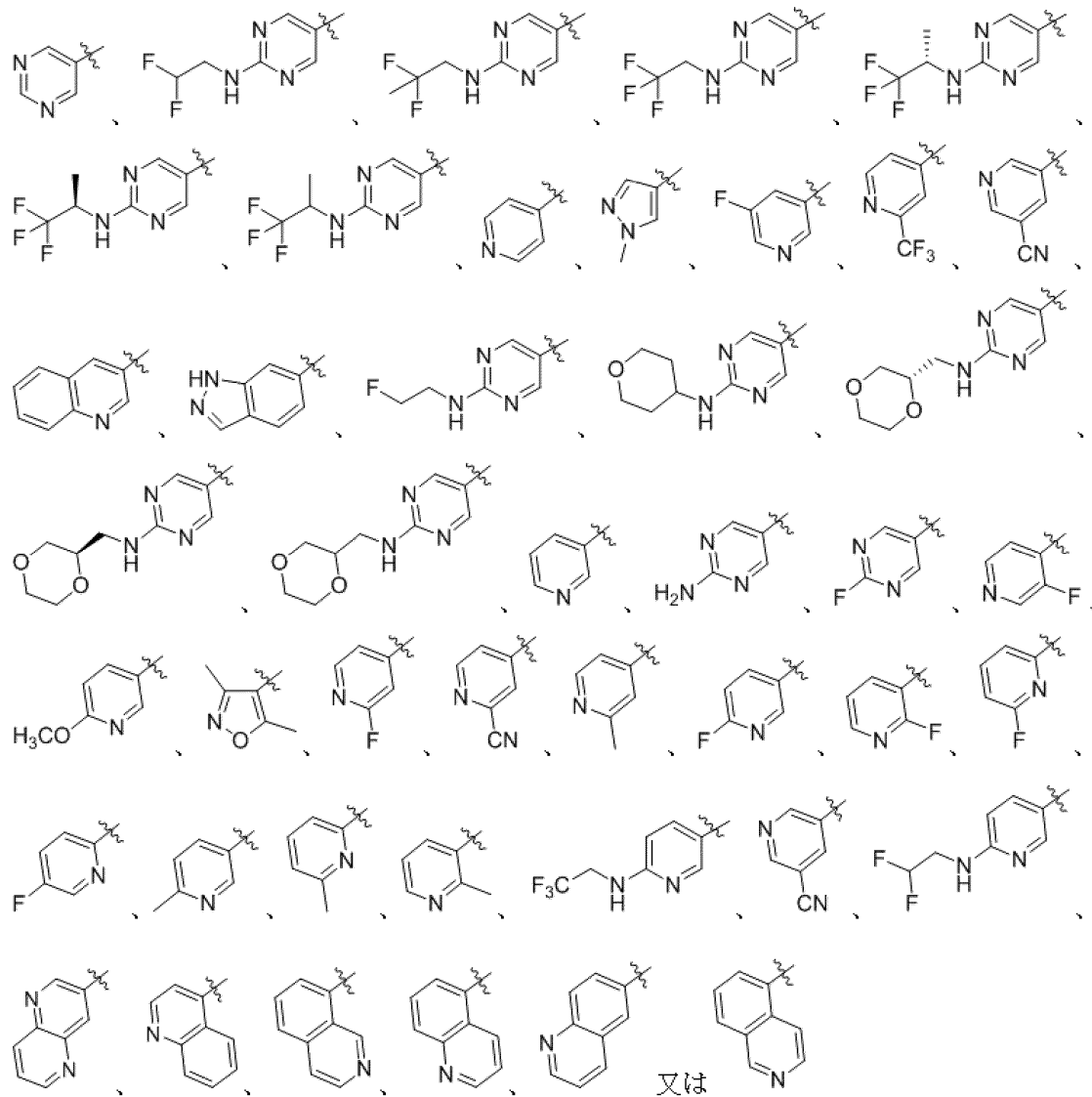
20

30

40

50

【化 4 0】



10

20

30

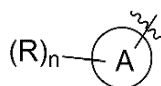
【0107】

から選択される。

別の一部の実施形態において、構造単位

【0108】

【化 4 1】



【0109】

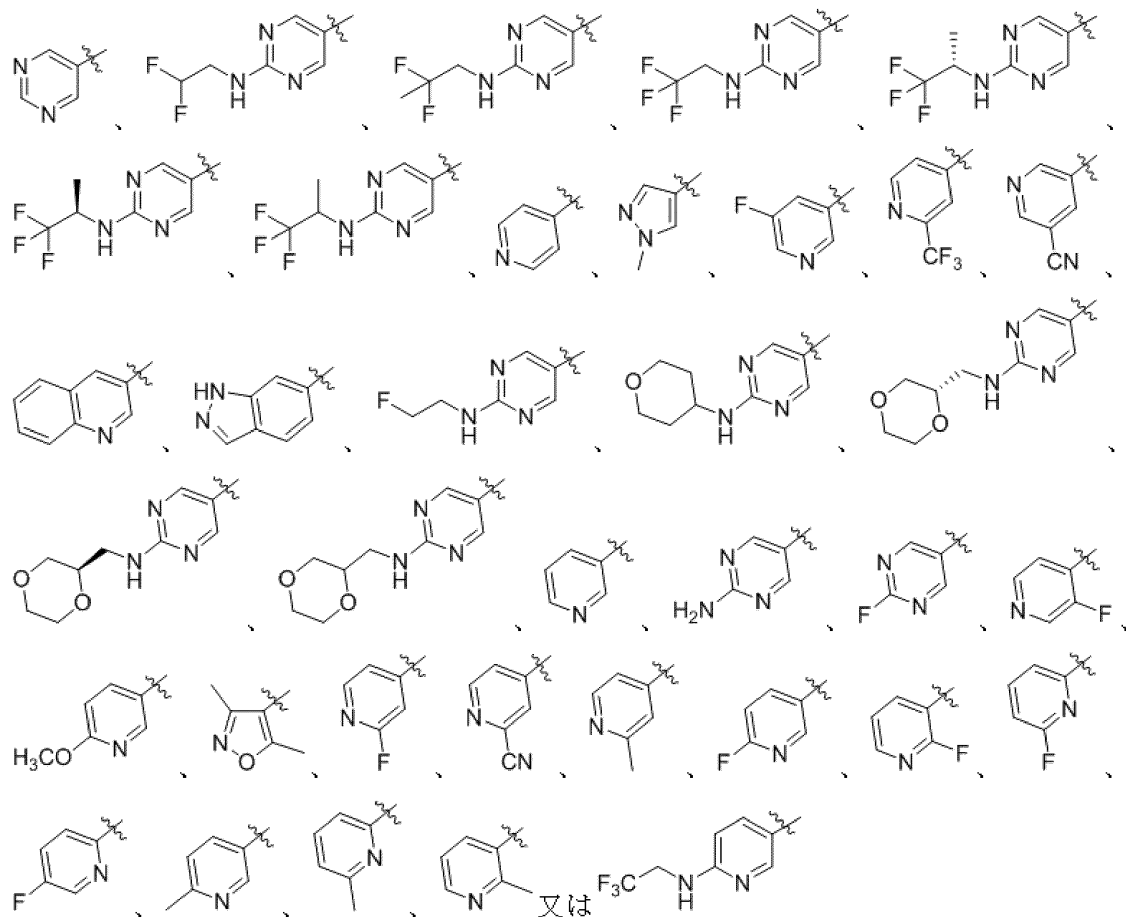
は、

【0110】

40

50

【化 4 2】



10

20

【 0 1 1 1 】

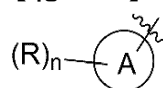
から選択される。

別の一部の実施形態において、構造単位

【 0 1 1 2 】

30

【化 4 3】



【 0 1 1 3 】

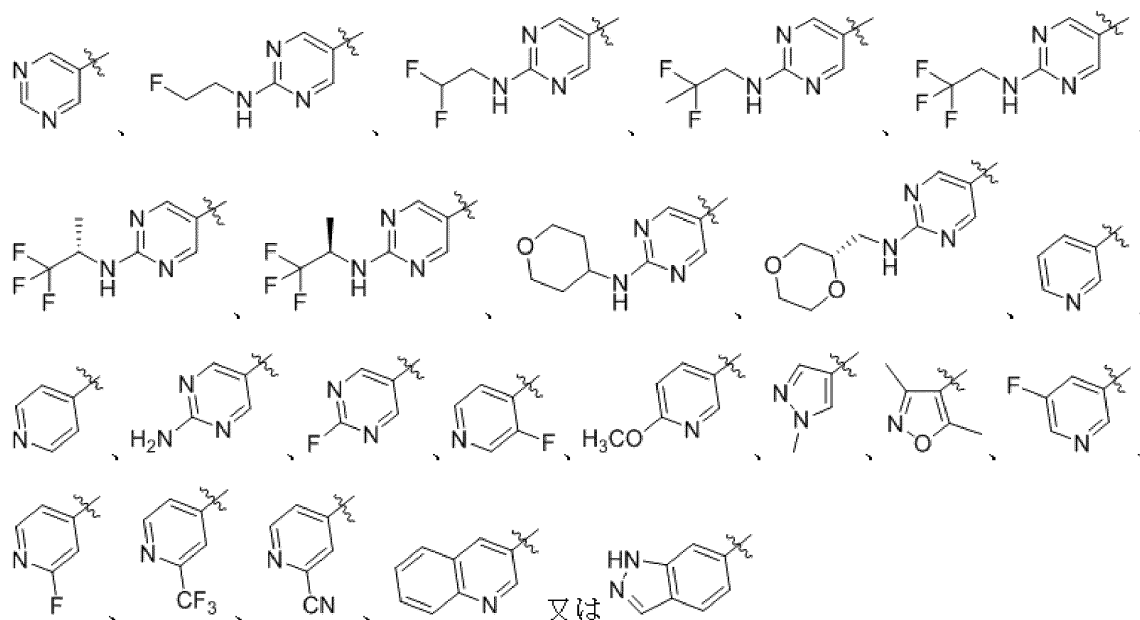
は、

【 0 1 1 4 】

40

50

【化 4 4】



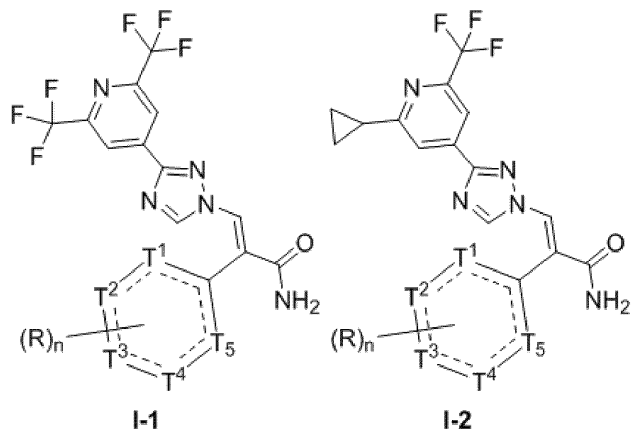
【 0 1 1 5 】

から選択される。

一部の実施形態において、前記式 I で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体は、式 I-1、I-2 で示される化合物、その薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体から選択される。

【 0 1 1 6 】

【化 4 5】



【 0 1 1 7 】

(式中、R、nは本開示に記載のとおりである。)

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 または T^5 はそれぞれ独立して、結合、O、S、NまたはCHから選択され、ただし、1つ以下が結合から選択され、少なくとも1つがNから選択され；

【 0 1 1 8 】

【化 4 6】



【 0 1 1 9 】

は、単結合または二重結合を表す。

一部の実施形態において、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 または T^5 はそれぞれ独立して、 N または CH から選択され、少なくとも1つが N から選択される。

【 0 1 2 0 】

一部の実施形態において、 T^2 及び T^4 は、 N から選択され、 T^1 、 T^3 及び T^5 は、 CH から選択される。

【 0 1 2 1 】

一部の実施形態において、 T^3 は、 N から選択され、 T^1 、 T^2 、 T^4 及び T^5 は、 CH から選択される。

【 0 1 2 2 】

一部の実施形態において、 T^2 は、 N から選択され、 T^1 、 T^3 、 T^4 及び T^5 は、 CH から選択される。

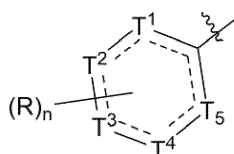
【 0 1 2 3 】

一部の実施形態において、構造単位

10

【 0 1 2 4 】

【 化 4 7 】



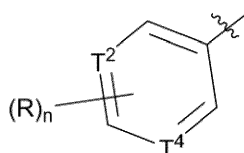
【 0 1 2 5 】

は、

20

【 0 1 2 6 】

【 化 4 8 】



【 0 1 2 7 】

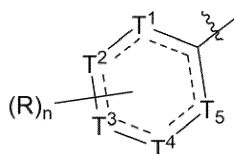
から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

30

【 0 1 2 8 】

【 化 4 9 】



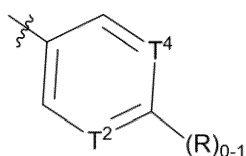
【 0 1 2 9 】

は、

40

【 0 1 3 0 】

【 化 5 0 】



【 0 1 3 1 】

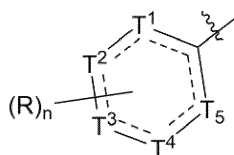
から選択される。

一部の実施形態において、構造単位

【 0 1 3 2 】

50

【化 5 1】



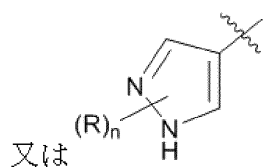
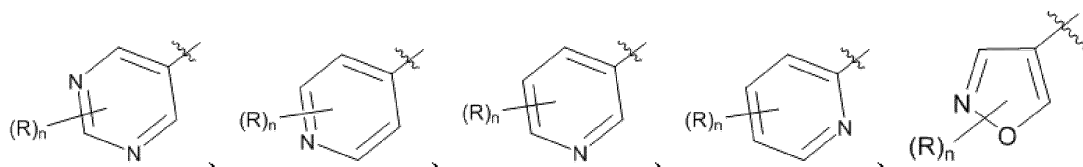
【 0 1 3 3】

は、

【 0 1 3 4】

【化 5 2】

10



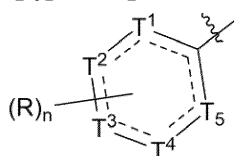
20

【 0 1 3 5】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【 0 1 3 6】

【化 5 3】



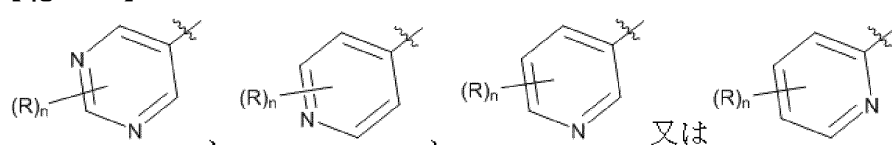
【 0 1 3 7】

は、

【 0 1 3 8】

【化 5 4】

30



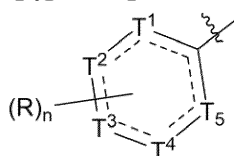
【 0 1 3 9】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【 0 1 4 0】

【化 5 5】

40



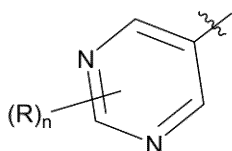
【 0 1 4 1】

は、

【 0 1 4 2】

50

【化 5 6】

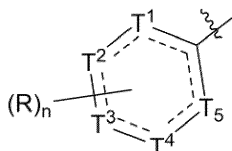


【0 1 4 3】

から選択される。一部の実施形態において、構造単位

【0 1 4 4】

【化 5 7】



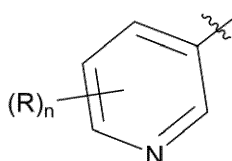
10

【0 1 4 5】

は、

【0 1 4 6】

【化 5 8】



20

【0 1 4 7】

から選択される。

一部の実施形態において、本開示は、上記で定義された変数およびその実施形態、ならびにそれらの任意の組み合わせを包含する。

【0 1 4 8】

前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環基中のヘテロ原子は、窒素、酸素または硫黄から選択され、他の環原子は炭素から選択される。前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環基中のヘテロ原子は、窒素または酸素から選択され、他の環原子は炭素から選択される。前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環基中のヘテロ原子は、窒素から選択され、他の環原子は、炭素から選択される。一部の実施形態において、前記ヘテロ原子の数は、1、2、3または4から選択される。一部の実施形態において、前記ヘテロ原子の数は、1、2または3から選択される。一部の実施形態において、前記ヘテロ原子の数は、1または2から選択される。

30

【0 1 4 9】

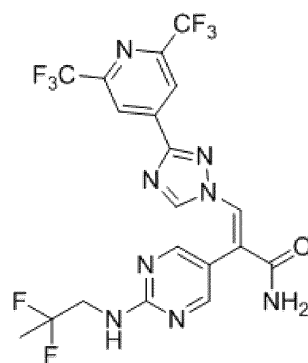
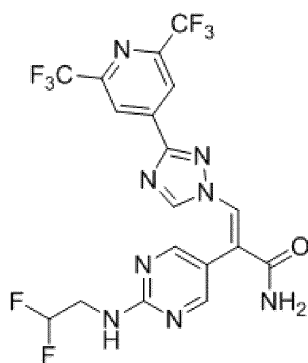
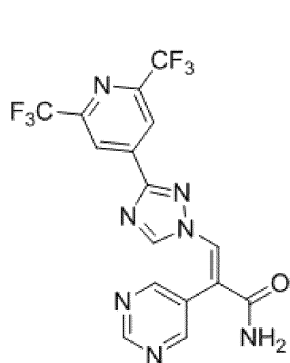
本開示は、以下の化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体を提供する。

40

【0 1 5 0】

50

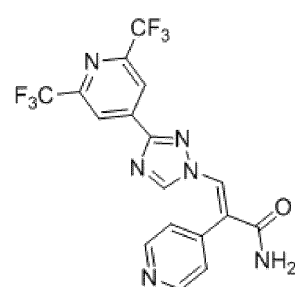
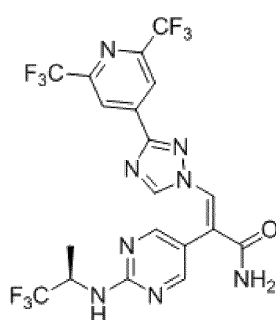
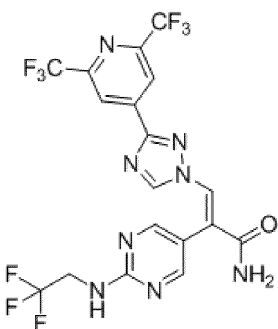
【化 5 9】



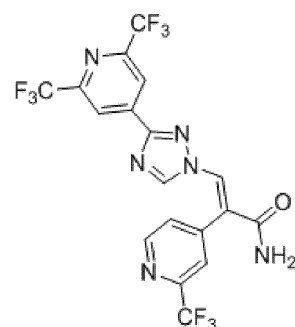
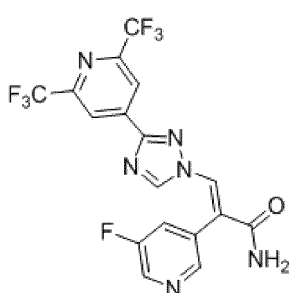
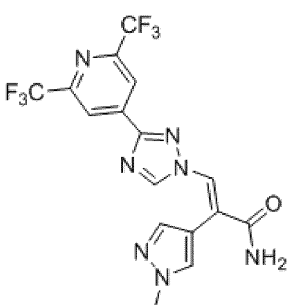
10

【 0 1 5 1】

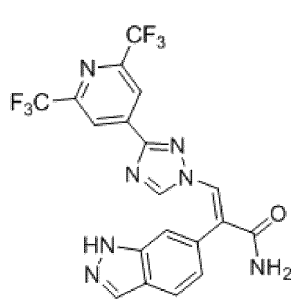
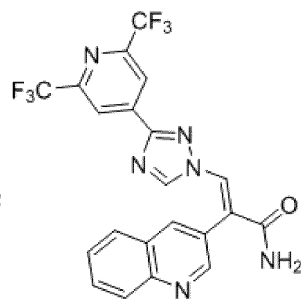
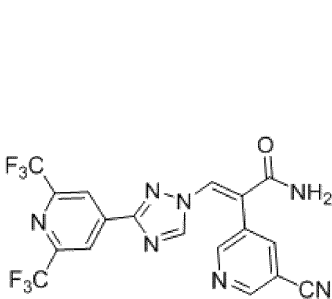
【化 6 0】



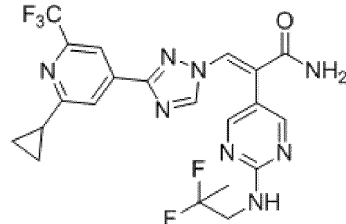
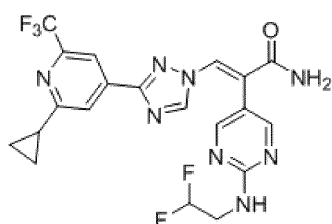
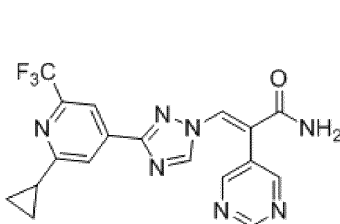
20



30



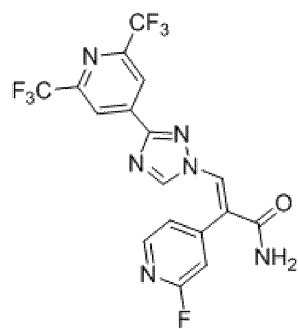
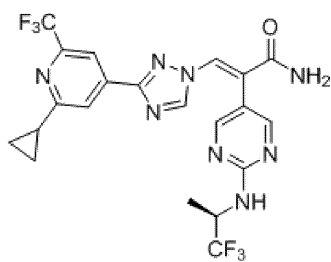
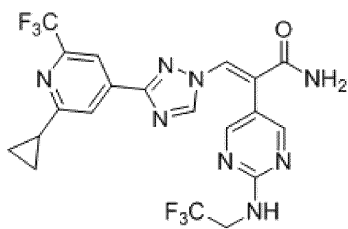
40



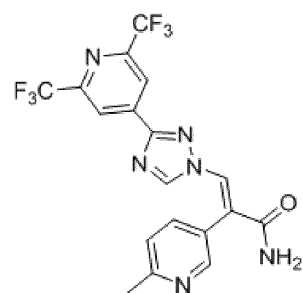
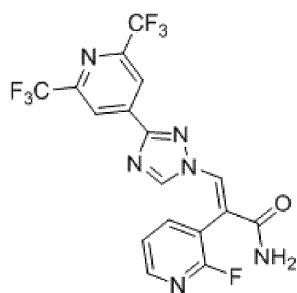
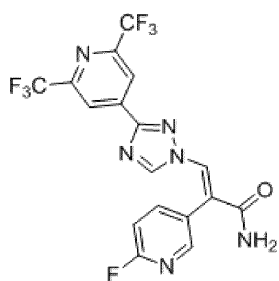
【 0 1 5 2】

50

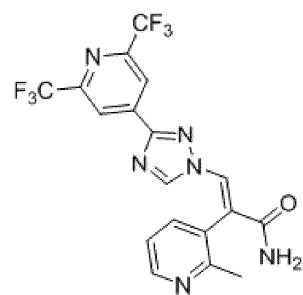
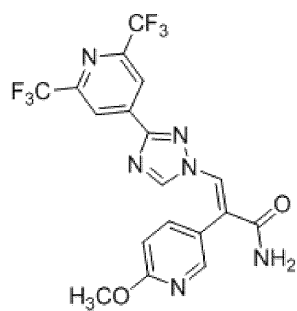
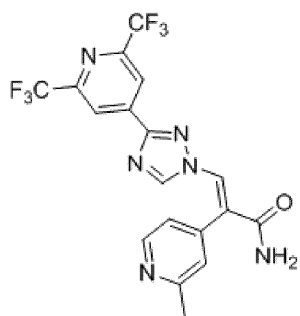
【化 6 1】



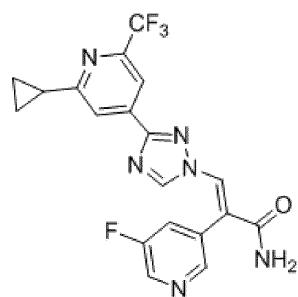
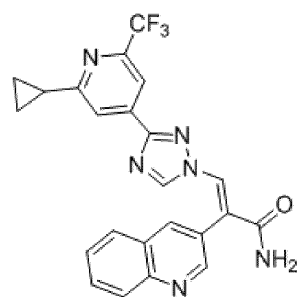
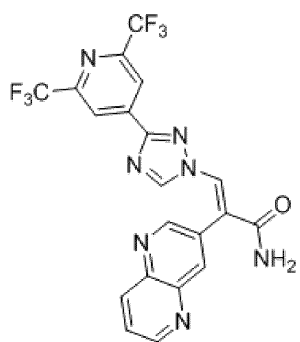
10



20



30

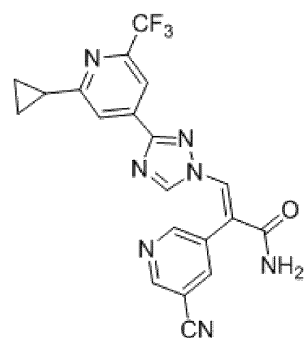
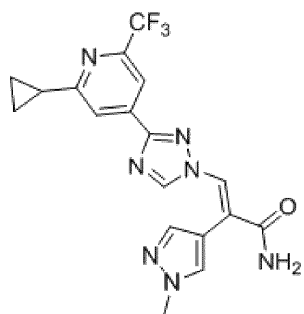
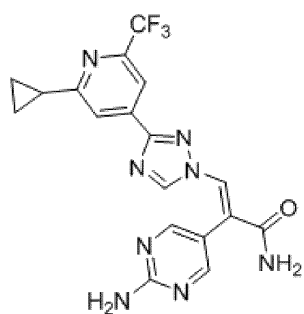


【 0 1 5 3】

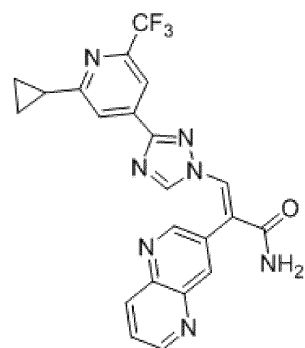
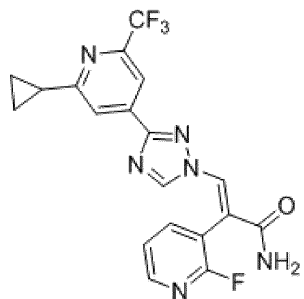
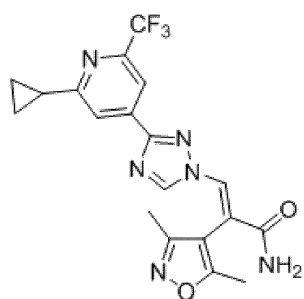
40

50

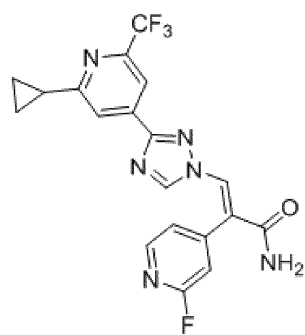
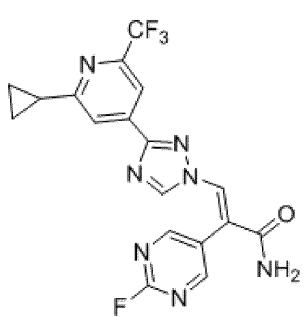
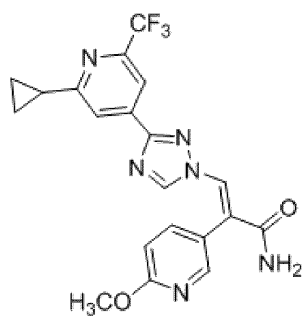
【化 6 2】



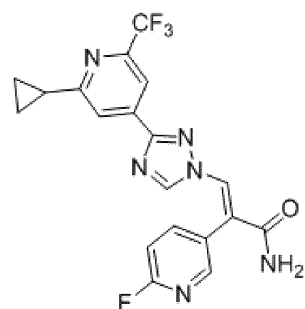
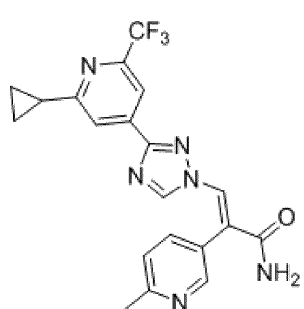
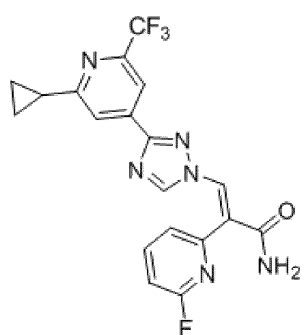
10



20



30

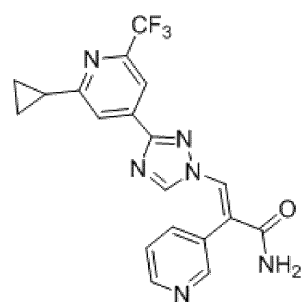
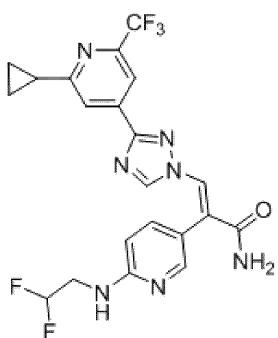
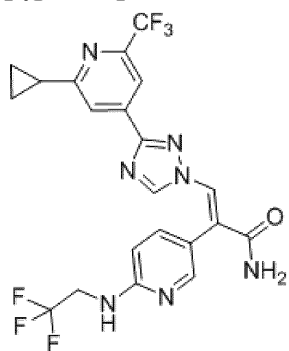


【 0 1 5 4】

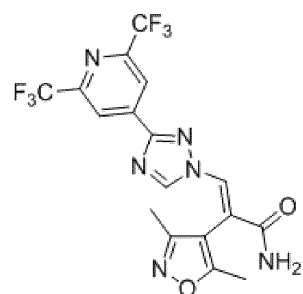
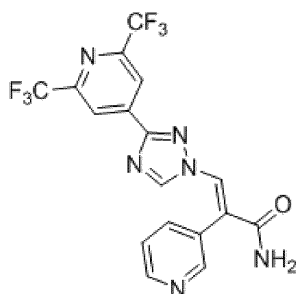
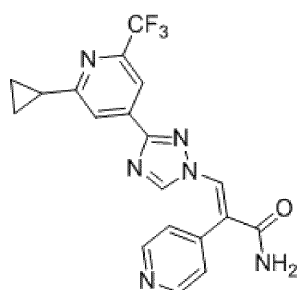
40

50

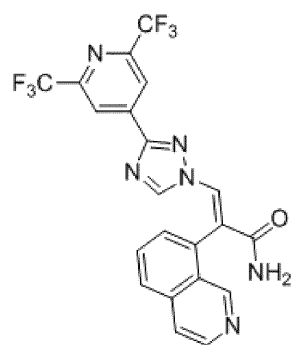
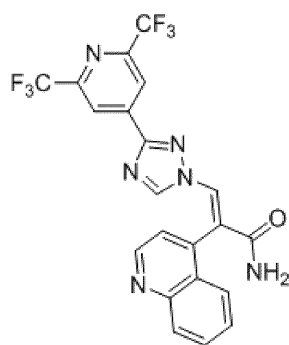
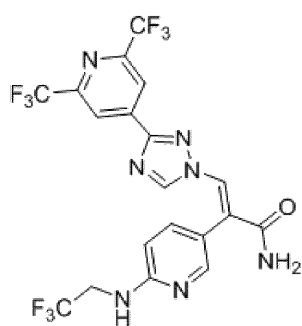
【化 6 3】



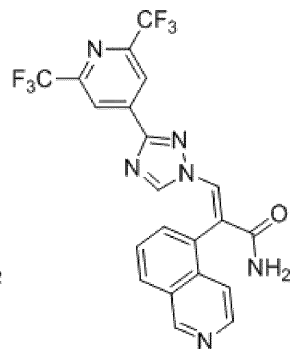
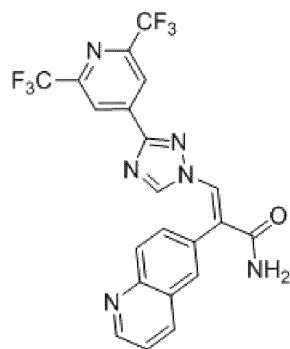
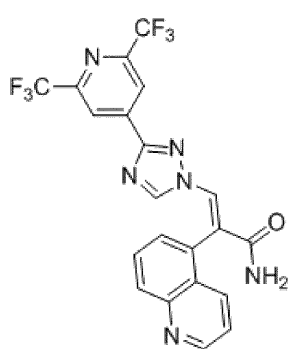
10



20



30

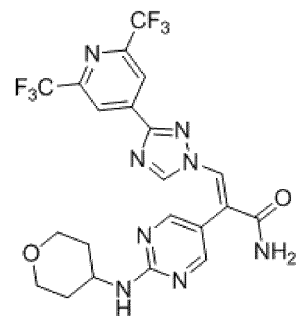
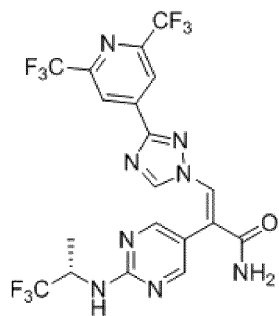
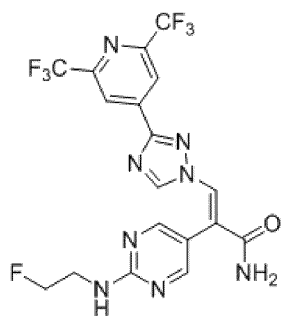


【 0 1 5 5】

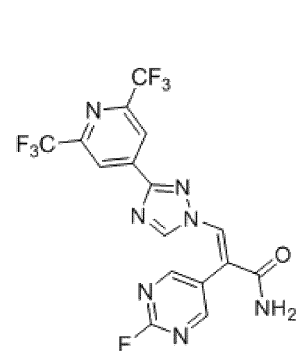
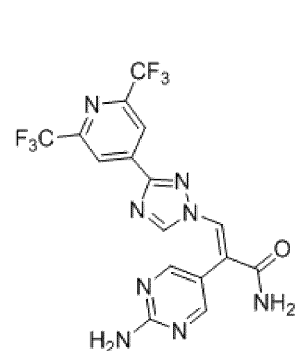
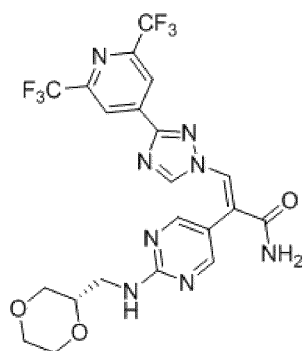
40

50

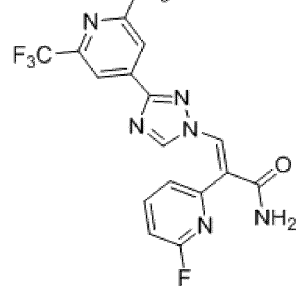
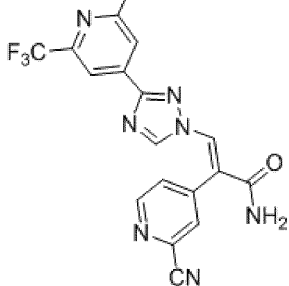
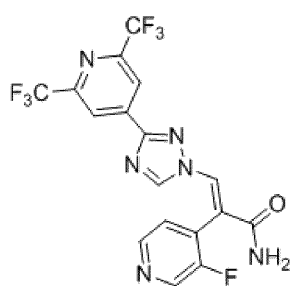
【化 6 4】



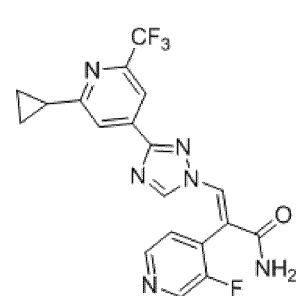
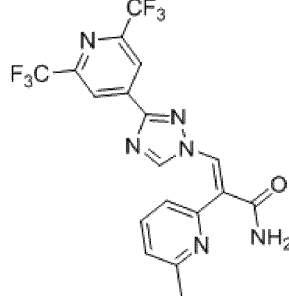
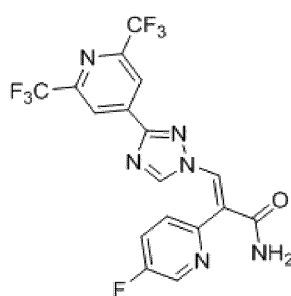
10



20



30

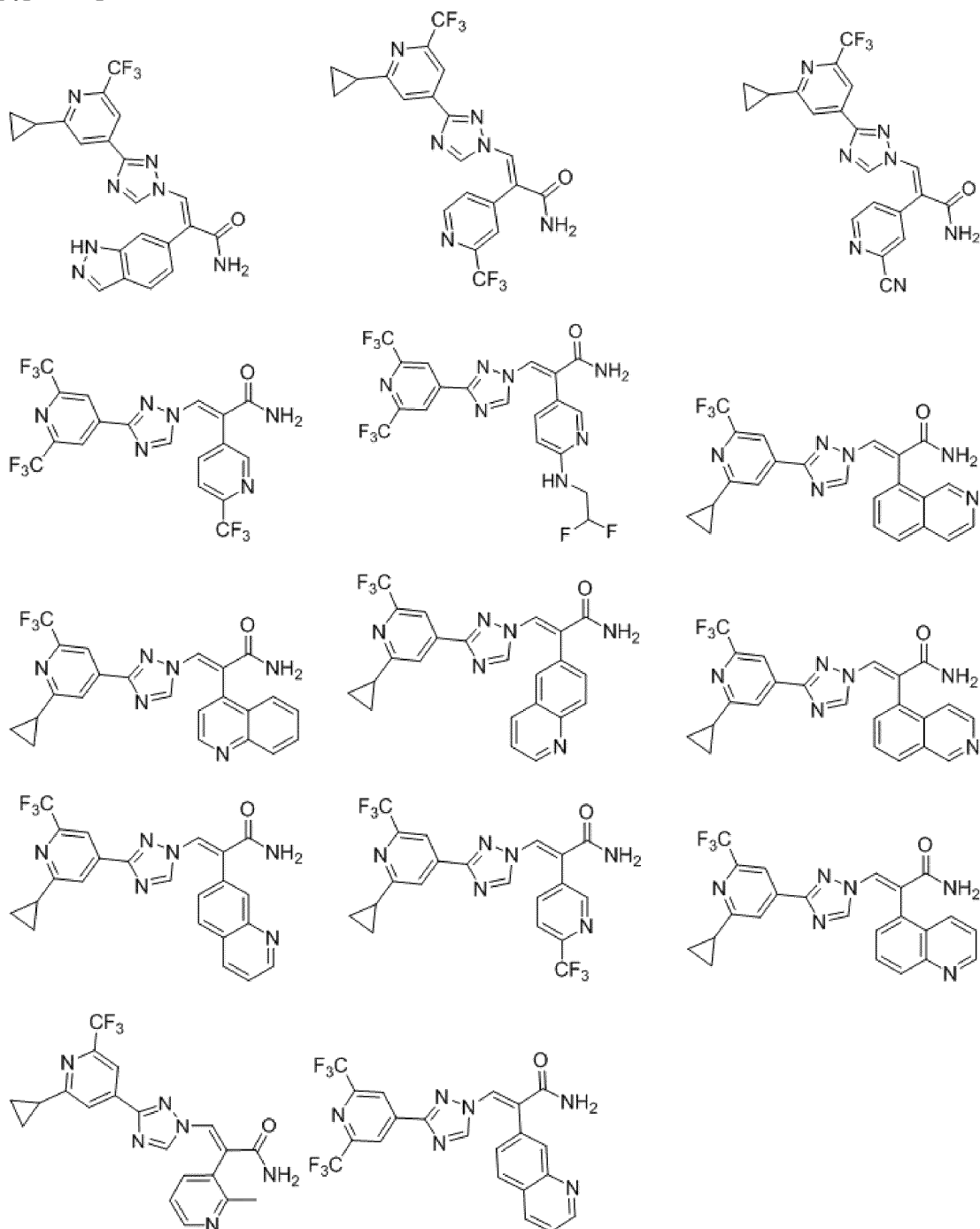


【 0 1 5 6 】

40

50

【化 6 5】



10

20

30

【0157】

別の側面において、本開示は、上記化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体を含む医薬組成物をさらに提供する。一部の実施形態において、本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される添加成分をさらに含む。

40

【0158】

別の側面において、本開示は、治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに本開示に係る化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、またはその医薬組成物を治療有効量で投与することを含む、各種 XPO-1 関連疾患を治療する方法をさらに提供する。

【0159】

別の側面において、本開示は、本開示に係る化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、またはその医薬組成物の、各種 XPO-1 関連疾患を治療す

50

る薬物の製造における使用をさらに提供する。

【0160】

別の側面において、本開示は、本開示に係る化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、またはその医薬組成物の、各種XPO-1関連疾患の治療における使用をさらに提供する。

【0161】

別の側面において、本開示は、各種XPO-1関連疾患を治療する本開示に係る化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、またはその医薬組成物をさらに提供する。

【0162】

一部の実施形態において、前記各種XPO-1関連疾患は、腫瘍から選択され；一部の実施形態において、前記各種XPO-1関連疾患は、白血病またはリンパ腫から選択される。

【発明の効果】

【0163】

本開示の化合物は、細胞（例えば、Jurkat細胞及び／又はOCI-LY10細胞に対する）増殖阻害活性を有し、*in vitro*肝ミクロソーム代謝が安定であり、ヒト全血安定性が良好であり、*in vivo*薬物動態データ（AUC、C_{max}、T_{max}または絶対的バイオアベイラビリティなどのパラメータ）、*in vivo*薬力学データ及び*in vivo*安全性データ（脳-血液比などのパラメータ）が良好である。

【発明を実施するための形態】

【0164】

定義

特に断りがない限り、本発明における下記用語の定義は以下のとおりである。特定の用語は、特定の定義がない場合に不確実または不明瞭であるとみなされるべきではなく、当業界における通常の意味に従って理解されるべきである。本明細書における商品名は、それに対応する商品又はその活性成分を指すことを意図している。

【0165】

本開示における一部の構造単位または基における共有結合が具体的な原子に結合していない場合、原子価結合法に反しない限り、当該共有結合が当該構造単位又は基における任意の原子に結合し得ることを意味する。

【0166】

用語「置換されている」とは、特定原子の原子価状態が正常であり、かつ置換された化合物が安定である限り、特定原子上の任意1つまたは複数の水素原子が置換基によって置換されていることを意味する。置換基がオキソ（即ち、=O）の場合、2つの水素原子が置換されていることを意味する。オキソによる置換は芳香族基に発生しない。

【0167】

用語「てもよい」または「所望により」とは、後述する事象又は状況が発生する場合も発生しない場合もあり、当該表現にはかかる事象又は状況が発生することと発生しないことの両方が含まれることを意味する。例えば、エチルはハロゲンによって置換されてい「てもよい」とは、エチルが、非置換（CH₂CH₃）、一置換（CH₂CH₂Fなど）、多置換（CHFCH₂F、CH₂CHF₂など）、または完全に置換されたもの（CF₂CF₃）であり得ることを指す。当業者であれば、1つまたは複数の置換基を含む任意の基について、空間的に存在し得ない及び／又は合成できない置換または置換態様が一切導入されないことを理解できる。

【0168】

本明細書における「1つまたは複数」とは、1～10の整数を指す。例えば、「1つまたは複数」は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたは10を指す。あるいは、「1つまたは複数」は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つを指す。あるいは、「1つまたは複数」は、1つ、2つまたは3つを指す。

【0169】

本明細書における $C_m \sim n$ は、当該部分が所定の範囲内の整数個の炭素原子を有することをいう。例えば、「 $C_1 \sim 6$ 」は、その基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、4つの炭素原子、5つの炭素原子、または6つの炭素原子を有してもよいことを意味する。たとえば、 $C_1 \sim 3$ は、その基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、または3つの炭素原子を有してもよいことを意味する。

【0170】

化合物の組成または構造中に任意の変数（R など）が1回以上現れる場合、それぞれの場合の定義は独立している。したがって、たとえば、1つの基が2つのRで置換されている場合、各Rは独立した選択肢を有する。

10

【0171】

例えば $-(CH_2)_0-$ のように、ある連結基の数が0である場合、当該連結基が共有結合であることを意味する。

【0172】

1つの変数が共有結合から選択される場合、それに連結している2つの基が直接連結していることを意味する。たとえば、 $A-L'-Z$ における L' が共有結合を表す場合、当該構造が実際に $A-Z$ であることを意味する。

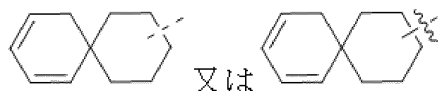
【0173】

1つの置換基の結合が環上の2つの原子に交差して連結する場合、このような置換基はこの環上の任意の原子に結合することができる。例えば、構造単位

20

【0174】

【化66】



【0175】

は、シクロヘキシルまたはシクロヘキサジエン上の任意の1つの位置で置換できることを意味する。

【0176】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。

30

用語「アルキル」は、一般式が $C_n H_{2n+1}$ である炭化水素基を指す。当該アルキルは直鎖であっても分岐であってもよい。例えば、用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、1～6の炭素原子を有するアルキルを指す（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチルなど）。同様に、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル及びアルキルチオのアルキル部分（すなわち、アルキル）は、上記と同義である。また、例えば用語「 $C_1 \sim 3$ アルキル」は、1～3の炭素原子を有するアルキルを指す（例えば、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル）。

【0177】

用語「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキルを指す。

40

用語「シクロアルキル」は、完全に飽和であり、かつ単環式、架橋環またはスピロ環として存在し得る炭素環を指す。特に断りのない限り、当該炭素環は通常、3～10員環（例えば、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、または10員環）である。シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル（ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル）、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルには、シクロプロピル及びシクロブチルが含まれる。

【0178】

50

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、完全に飽和であり、かつ単環式、架橋環（縮合環を含む）またはスピロ環として存在し得る環状基を指す。特に断りのない限り、当該複素環は通常、独立して硫黄、酸素及び／又は窒素から選択されるヘテロ原子（好ましくは1つ又は2つのヘテロ原子）を1～3個含む3～7員環（例えば、3員環、4員、5員、6員または7員環）である。3員のヘテロシクロアルキルの例としては、オキシラニル、チイラニル、アジラニルが挙げられるが、これらに限定されない。4員のヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。5員のヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジン、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。6員のヘテロシクロアルキルの例としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、1, 4-オキサチアニル、1, 4-ジオキサニル、チオモルホリニル、1, 3-ジチアニル、1, 4-ジチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。7員のヘテロシクロアルキルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。5または6個の環原子を有する単環式ヘテロシクロアルキルが好ましい。

10

【0179】

用語「アリール」とは、共役 π 電子系を有する全炭素単環式または縮合多環式芳香環基を指す。例えば、アリールは、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～12個の炭素原子を有しうる。アリールの非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル及び1, 2, 3, 4-テトラリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0180】

用語「ヘテロアリール」または用語「ヘテロ芳香環基」は、N、O、Sから選択される少なくとも1つの環原子を含み、他の環原子はCであり、かつ少なくとも1つの芳香環を有する単環式または縮合多環式系を指す。好ましいヘテロアリール基は、1つの5～8員環（例えば、5員、6員、7員または8員環）、または6～14個、特に6～10個の環原子を含む複数の縮合環（例えば、6員、7員、8員、9員、または10員環）を有する。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリニル、テトラゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ナフチリジニル、インダゾリル及びイソインドリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0181】

用語「治療する」とは、疾患または上記疾患に関連する1つまたは複数の症状を改善または解消するために、本開示に係る化合物または製剤を投与することを意味し、下記のことを含む。

【0182】

(i) 疾患または病症を抑制し、つまり、その進行を阻止すること。

40

(ii) 疾患または病症を緩和し、つまり、該疾患または病症を軽減・解消すること。

【0183】

用語「予防する」とは、疾患または上記疾患に関連する1つまたは複数の症状を予防するために、本開示に係る化合物または製剤を投与することを意味し、かつ、哺乳類における疾患又は疾患状態の発生を予防すること（特に、そのような哺乳動物が疾患状態を患いやすくなっているが、未だそれに罹患していると診断されていない場合）を含む。

【0184】

用語「治療有効量」とは、(i) 特定の疾患、病状または障害を治療または予防する、(ii) 特定の疾患、病状または障害の1つまたは複数の症状を軽減、改善または解消する、または(iii) 本明細書に記載の特定の疾患、病状、または障害の1つまたは複数

50

の症状の発症を予防または遅延する本開示の化合物の量を意味する。「治療有効量」となる本開示の化合物の量は、当該化合物、疾患状態及びその重症度、投与方法、並びに治療される哺乳動物の年齢に応じて変化するが、当業者であれば、当業者自身の知識及び本開示の内容に基づいて通常的に決定できる。

【0185】

用語「薬学的に許容される」とは、化合物、材料、組成物及び／又は剤形に対して、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適で、合理的な利益／リスク比に釣り合うことを意味する。

【0186】

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

【0187】

用語「医薬組成物」とは、1つまたは複数の本開示の化合物またはその塩と薬学的に許容される添加成分とからなる混合物を指す。医薬組成物は、生体への本開示の化合物の投与を容易にすることを目的とする。

【0188】

用語「薬学的に許容される添加成分」とは、生体に対して顕著な刺激作用がなく、該活性化合物の生体活性及び性能を損なわない添加成分を指す。適切な添加成分は、例えば炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は水膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの当業者に周知されるものである。

【0189】

用語「含む (comprise)」または「包含 (comprise)」、及びそれらの英語の変形例、例えば、comprises または comprising は、開放的、非排他的な意味、つまり、「含むが、限定されない」という意味で理解されるべきである。

【0190】

本開示の化合物及び中間体は、異なる互変異性形態として存在することが可能であり、そのような形態はすべて本開示の範囲に含まれる。用語「互変異性体」または「互変異性形態」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換することが可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体とも呼ばれる）には、ケト-エノール異性化及びイミン-エナミン異性化など、プロトンの移動を介する相互変換が含まれる。プロトン互変異性体の具体例は、プロトンが2つの環窒素間に移動できるイミダゾール部分である。原子価互変異性体には、一部の結合電子の再結合による相互変換が含まれる。

【0191】

本開示は、本明細書に記載のものと同じであるが、1つまたは複数の原子が、自然界で一般的に見られる原子量や質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子で置換された同位体標識物をさらに含む。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体が挙げられ、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 及び ^{36}Cl である。

【0192】

本開示の化合物の一部の同位体標識物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの）は、化合物及び／又は基質の組織分布アッセイに使用することができる。トリチウム化（即ち ^3H ）同位体及び炭素-14（即ち ^{14}C ）同位体は、製造及び検出が容易であるので、特に好ましい。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{18}F などの陽電子放出同位体は、基質占有率を測定する陽電子放射断層撮影（PET）研究に有用である。本開示の同位体標識化合物は、一般に、同位体標識されていない試薬を同位体標識された試薬に替えることにより、後述するスキーム及び／又は実施例に開示されるものに類似する以下の手順に従って製造

できる。

【0193】

さらに、より重い同位元素（例えば重水素（すなわち ^2H ））による置換は、より大きい代謝安定性から生じる特定の治療的メリット（例えば、インビボ半減期の増加や用量ニーズの低減）を与えて、そのためにいくつかの状況で好ましくなり得る。重水素置換は部分的でも完全でもよく、部分的な重水素置換は、少なくとも1つの水素が少なくとも1つの重水素により置換されていることを意味する。そのような形態の化合物はすべて本開示の範囲に含まれる。

【0194】

本開示の化合物は、1つ以上の立体異性体を有するなど、非対称なものであり得る。特記されない限り、すべての立体異性体には、例えばエナンチオマー及びジアステレオマーが含まれる。本開示の不斉炭素原子を含む化合物は、光学活性の純粋な形態またはラセミ形態で単離できる。光学活性の純粋な形態は、ラセミ混合物から分割することができ、またはキラル原料やキラル試薬を使用して合成することもできる。

10

【0195】

本開示の医薬組成物は、本開示の化合物を、適切な薬学的に許容される添加成分と組み合わせることにより製造できる。例えば、本開示の医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェア及びエアゾール剤など、固形、半固形、液体又は気体の製剤に調製できる。

【0196】

本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の典型的な投与経路としては、経口投与、直腸投与、局所投与、吸入投与、非経口投与、舌下投与、腔内投与、鼻腔内投与、眼内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与、及び静脈内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0197】

本開示の医薬組成物は、通常の混合法、溶解法、造粒法、糖衣錠製造法、粉碎法、乳化法、及び凍結乾燥法など、当業界で周知な方法を利用して製造できる。

【0198】

一部の実施形態において、医薬組成物は経口形態である。経口投与について、活性化合物を当業界で周知である薬学的に許容される添加成分とを混合して該医薬組成物を製造できる。これらの添加成分により、本開示の化合物が、患者への経口投与のために、錠剤、丸剤、ロゼンジ剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、懸濁剤などに製剤されることが可能である。

30

【0199】

固体経口組成物は、通常の混合、充填又は錠剤化方法によって製造できる。例えば、前記活性化合物と固体添加成分とを混合した混合物を所望により粉碎し、必要に応じて他の適切な添加成分を加え、次いで当該混合物を顆粒に加工して、錠剤又は糖衣錠剤のコアを得る方法によって得ることができる。適切な添加成分としては、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤、甘味剤、又は着香剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

医薬組成物は、好適な単位剤形の滅菌された液剤、懸濁剤又は凍結乾燥製品など、非経口投与に適用できる。

40

【0201】

本開示の化合物の治療用量は、例えば、治療の具体的な用途、化合物の投与方法、患者の健康状態、及び処方する医師の判断に基づいて決定され得る。医薬組成物における本開示の化合物の割合または濃度は固定されず、用量、化学的特性（例えば疎水性）、及び投与経路を含む様々な要因に依存する。例えば、本出願の化合物は、約0.1～10% w/vの該化合物を含有する生理緩衝水溶液中で非経口投与のために提供され得る。典型的な用量範囲は1日あたり約1 µg/kg～約1 g/kg体重である。一部の実施形態において、用量範囲は1日あたり約0.01 mg/kg～約100 mg/kg体重である。用

50

量は、疾患または病症の種類と進行度、特定の患者の一般的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的効力、賦形剤の製剤及びその投与経路などの変化に依存すると考えられる。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から求められた用量－反応曲線の外挿によって得ることができる。

【0202】

本開示の化合物は、以下に例示される具体的な実施形態、他の化学合成方法との組合せにより形成された実施形態、及び当業者に周知である等価な代替実施形態を含む、当業者に周知である種々の合成方法により製造でき、好ましい実施形態としては、本開示の実施例が挙げられるが、これに限定されない。

【0203】

本開示の具体的な実施形態における化学反応は、好適な溶媒中で完成するが、前記溶媒は、本開示の化学変化並びにその必要な試薬及び材料に適するものでなければならない。本開示の化合物を得るために、場合によって、当業者は、既存の実施形態をベースに合成工程又は反応スキームを変更又は選択する必要がある。

【0204】

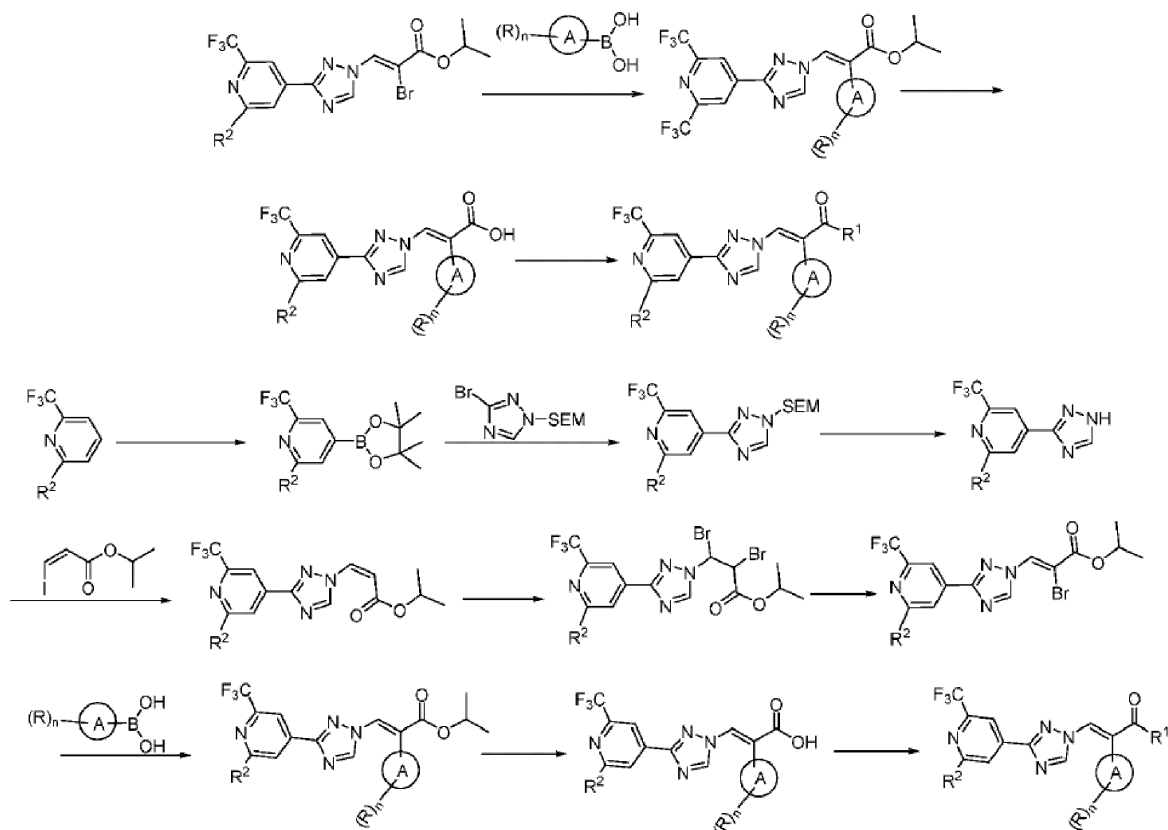
当業界における合成経路の設計における1つの重要な考慮事項は、反応性官能基（例えば本開示におけるアミノ基）に好適な保護基の選択である。例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed)., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. が参照されうる。

【0205】

一部の実施形態において、本開示の化合物は、以下の製造スキームに当業界で既知の方法を組み合わせることにより製造できる。

【0206】

【化67】



【0207】

式中、環A、R、n、R²及びR¹の定義は、本開示に記載のとおりである。

本開示において下記の略語を用いる。

【0208】

Pd(dppf)Cl₂は[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウムを表し、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを表し、DABCOはトリエチレンジアミンを表し、THFはテトラヒドロフランを表し、SEMはトリメチルシリルエトキシメチルを表す。

【0209】

以下、実施例を参照しながら本開示を明確に説明するが、実施例は、本開示の範囲を限定するものではない。本開示に使用された全ての試薬は市販されるものであり、さらに精製することなく使用できる。

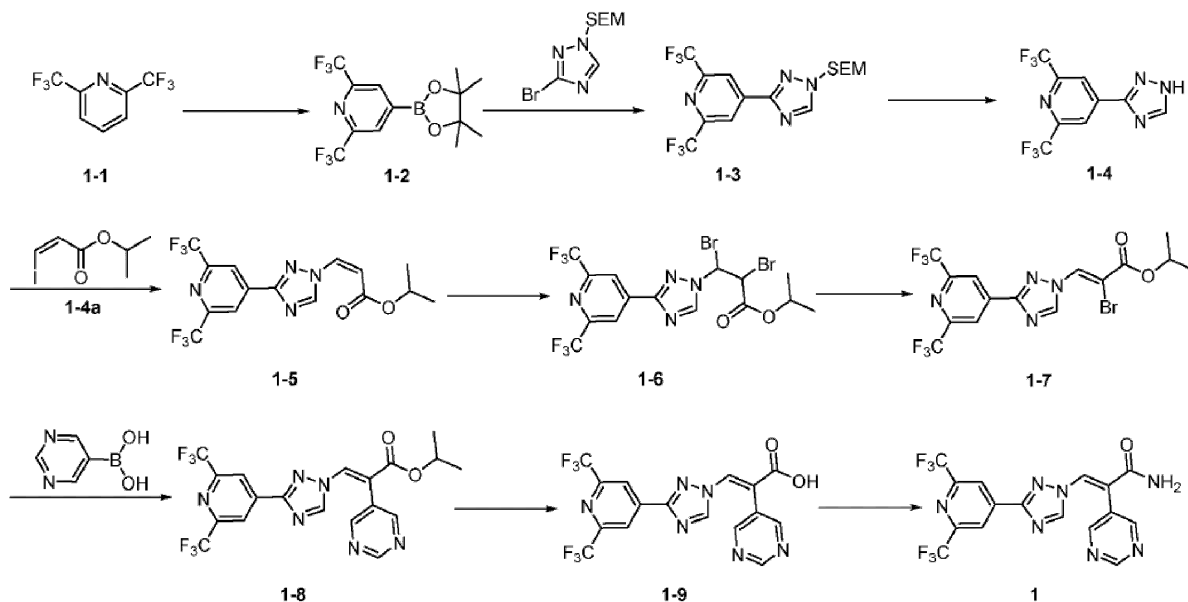
【実施例】

【0210】

実施例1

【0211】

【化68】



【0212】

(1) 化合物1-2の製造

ビス(ピナコラート)ジボロン(2.13g)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジン(18.7mg)、メトキシ(シクロオクタジエン)イリジウムダイマー(23.1mg)をシクロヘキサン(30mL)に加え、窒素ガス保護下、10分間攪拌した。3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン(化合物1-1、3.0g)を加え、窒素ガス保護下、55℃の条件下で攪拌した。反応が終了した後、反応液に氷水(20mL)を加えてクエンチし、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物1-2を得、そのまま次の反応に用いる。

【0213】

(2) 化合物1-3の製造

化合物1-2(4.7g)をエチレングリコールジメチルエーテル(50mL)に加え、3-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール(3.9g)、炭酸カリウム(5.8g)水溶液(10mL)を加え、窒素ガス保護下、室温で攪拌し、1時間後にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(805.8mg)を加え、窒素ガス保護下、90℃で攪拌した。反応が終了した後、反応液に氷水(40mL)を加えてクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機相を収集し、塩水(50mL×2)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

させ、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 1-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0214】

(3) 化合物 1-4 の製造

化合物 1-3 (5.7 g) を 4 M HCl / ジオキサン (50 mL) に分散させ、60℃で攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液にゆっくりと注ぎ、炭酸水素ナトリウムで pH = 6 ~ 7 に調整し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で液体が流出しなくなるまで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 1-4 を得た。

10

【0215】

(4) 化合物 1-5 の製造

化合物 1-4 (900 mg) を DMF (20 mL) に分散させ、DABCO (716 mg) を加え、20 ~ 25℃で30分間攪拌した後、0 ~ 10℃まで温度を下げ、化合物 1-4a (1.15 g) を滴下した。滴下が完了した後、20 ~ 25℃で1.5時間攪拌する。反応が終了した後、反応液を水 50 mL に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 1-5 (750 mg) を得た。

【0216】

(5) 化合物 1-6 の製造

化合物 1-5 (750 mg) をジクロロメタン (20 mL) に加え、0℃まで温度を下げ、液体臭素 (605 mg) を15分間で滴下した。その後、ゆっくりと室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応が終了した後、反応混合物を氷水 30 mL に注ぎ、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 1-6 を得た。

20

【0217】

(6) 化合物 1-7 の製造

化合物 1-6 (1.05 g) を THF (20 mL) に加え、0℃まで温度を下げ、トリエチルアミン (383.5 mg) を滴下した。滴下終了後、ゆっくりと室温まで昇温し、12時間反応させた。反応が終了した後、水 20 mL を加えて反応液を希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 1-7 を得た。

30

【0218】

(7) 化合物 1-8 の製造

化合物 1-7 (700 mg)、5-ピリミジンボロン酸 (220 mg)、酢酸カリウム (435.7 mg)、および Pd(dppf)Cl₂ (54 mg) をジオキサン 20 mL および水 2 mL に加え、窒素ガス保護下、90℃に昇温して完全に反応させた。反応液に水 (20 mL) を加えて希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 1-8 (200 mg) を得た。

40

【0219】

(8) 化合物 1-9 の製造

化合物 1-8 (200 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化ナトリウム (33.9 mg) 及び水 (15 mL) の溶液を滴下し、室温で一晩反応させた。反応液を塩酸で酸性 (pH 3 ~ 5) に調整し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して、化合物 1-9 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0220】

(9) 実施例 1 の製造

50

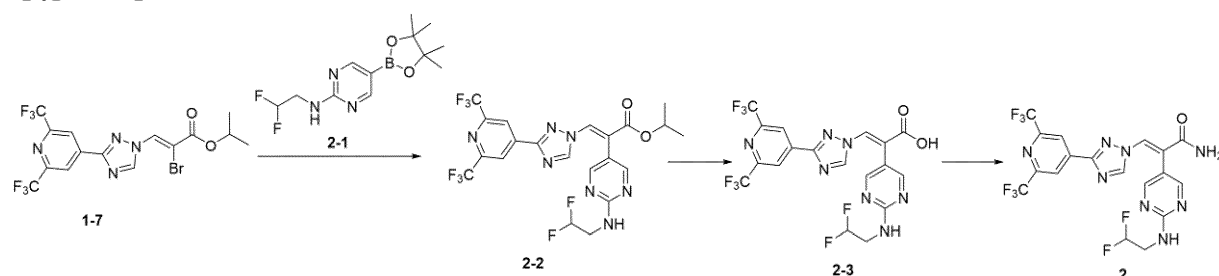
化合物 1-9 (182 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に加え、氷水浴下で N-メチルモルホリン (85.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (115.5 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (88.8 mg) を加え、氷水浴で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により実施例 1 (13 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 430.26 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)。

【0221】

実施例 2

【0222】

【化69】



【0223】

(1) 化合物 2-2 の製造

化合物 1-7 (394 mg)、2-1 (285 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (244 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (29 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 2-2 を得た。

【0224】

(2) 化合物 2-3 の製造

化合物 2-2 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (38.1 mg) 及び水 (5 mL) の溶液を滴下した。室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3 ~ 5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 2-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0225】

(3) 化合物 2 の製造

化合物 2-3 (91 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (36 mg)、クロロギ酸イソブチル (49 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (38 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 2 (41 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 509.32 [M+H]^+$ 。

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 5H), 7.76 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 56.5, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.74 (dddd, $J = 19.0, 14.9, 8.2, 5.2 \text{ Hz}$, 2H)。

【0227】

実施例 3

【0228】

10

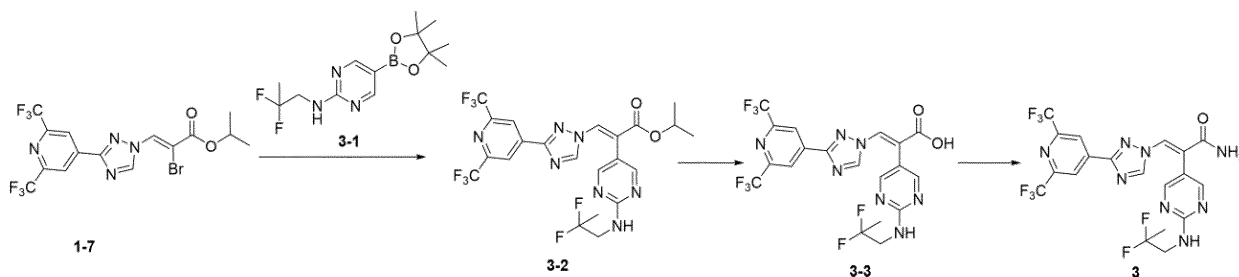
20

30

40

50

【化 7 0】



【0 2 2 9】

(1) 化合物 3-2 の製造

化合物 1-7 (394 mg)、3-1 (299 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (244 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (29 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 3-2 を得た。

【0 2 3 0】

(2) 化合物 3-3 の製造

化合物 3-2 (360 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (133.6 mg) 及び水 (5 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 3-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0 2 3 1】

(3) 化合物 3 の製造

化合物 3-3 (335 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (129 mg)、クロロギ酸イソブチル (175 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (134 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 3 (90 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 523.37 [M+H]⁺。

【0 2 3 2】

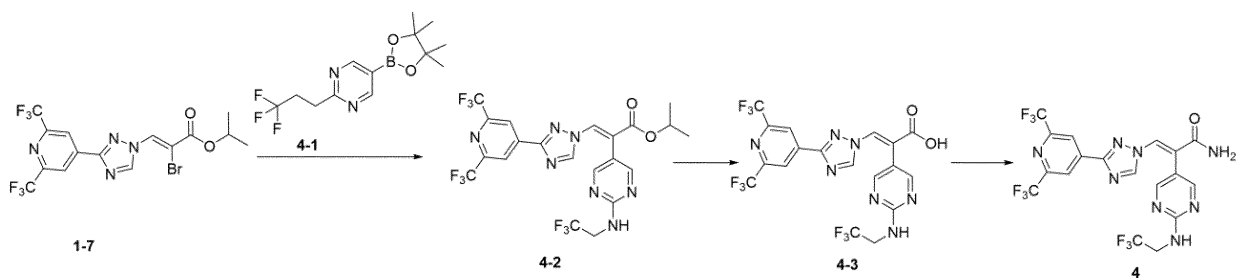
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 7.76 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.83 (td, J = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 19.0 Hz, 3H)。

【0 2 3 3】

実施例 4

【0 2 3 4】

【化 7 1】



【0 2 3 5】

(1) 化合物 4-2 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、4-1 (230 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL)

に分散させ、酢酸カリウム（１８６．６ｍｇ）、Pd（dppf）Cl₂（４６ｍｇ）及び水（０．８ｍＬ）を加え、窒素ガス保護下で９０℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物４－２を得た。

【０２３６】

（２）化合物４－３の製造

化合物４－２（３０２ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物（４４．６ｍｇ）及び水（１０ｍＬ）の溶液を滴下し、室温で３時間反応させ、塩酸で反応液のpHを３～５に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物４－３を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【０２３７】

（３）化合物４の製造

化合物４－３（２８０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に分散させ、氷水浴下でN－メチルモルホリン（１０７ｍｇ）、クロロギ酸イソブチル（１４５ｍｇ）を加え、３０分間攪拌した。アンモニア水（１１１ｍｇ）を滴下し、氷水浴下で１０分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物４（３０ｍｇ）を得た。ESI－MS：m/z＝５２７．１７[M＋H]⁺。

20

【０２３８】

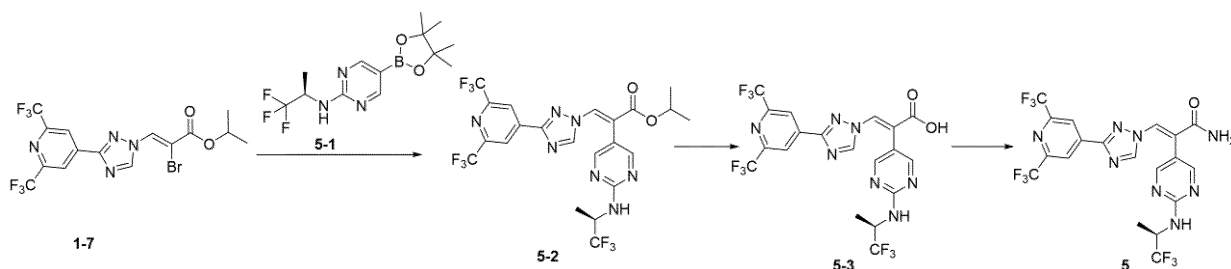
¹H NMR（５００MHz，DMSO－d₆）δ ９．１６（s，１H），８．２４（d，J＝４．６Hz，５H），７．９９（t，J＝６．７Hz，１H），７．５７（s，１H），７．４５（s，１H），４．１８（q，J＝８．７，８．３Hz，２H）。

【０２３９】

実施例５

【０２４０】

【化７２】



30

【０２４１】

（１）化合物５－２の製造

化合物１－７（３００ｍｇ）、５－１（２４１ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に分散させ、酢酸カリウム（１８７ｍｇ）、Pd（dppf）Cl₂（２３ｍｇ）及び水（０．８ｍＬ）を加え、窒素ガス保護下で９０℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物５－２を得た。

40

【０２４２】

（２）化合物５－３の製造

化合物５－２（２００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物（２９ｍｇ）及び水（１０ｍＬ）の溶液を滴下し、０～１０℃で３時間反応させ、塩酸で反応液のpHを３～５に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物５－３を得、そのまま次の反応に用いる。

【０２４３】

（３）化合物５の製造

50

化合物 5-3 (185 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (69 mg)、クロロギ酸イソブチル (94 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (72 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 5 (50 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 541.25 [M+H]^+$ 。

【0244】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.25 (q, $J = 3.8$ Hz, 5H), 7.96 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.02–4.86 (m, 1H), 1.36 (dd, $J = 7.3, 3.2$ Hz, 3H)。

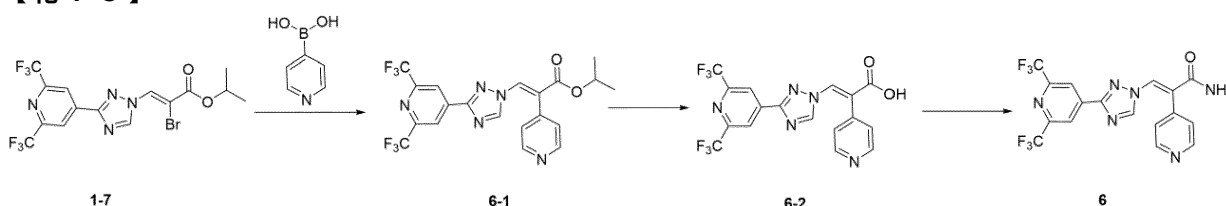
10

【0245】

実施例 6

【0246】

【化73】



20

【0247】

(1) 化合物 6-1 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、ピリジン-4-ボロン酸 (62.35 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (1 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 6-1 を得た。

【0248】

(2) 化合物 6-2 の製造

化合物 6-1 (150 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (67.14 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 6-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0249】

(3) 化合物 6 の製造

化合物 6-2 (137.4 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (64.74 mg)、クロロギ酸イソブチル (87.41 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (67.2 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 6 (10 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 429.19 [M+H]^+$ 。

40

【0250】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H)。

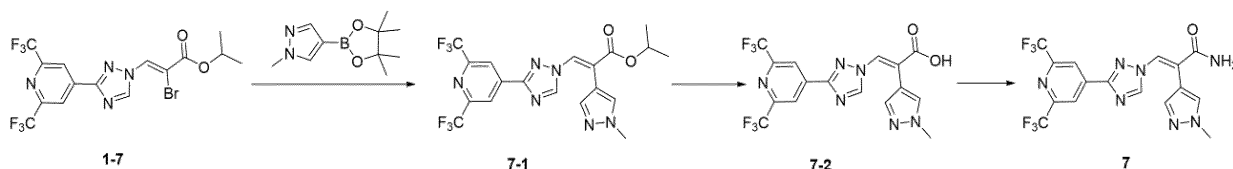
【0251】

実施例 7

【0252】

50

【化 7 4】



【0 2 5 3】

(1) 化合物 7-1 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (158.3 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (46 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮して化合物 7-1 を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0 2 5 4】

(2) 化合物 7-2 の製造

化合物 7-1 (298 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (52.87 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 7-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0 2 5 5】

(3) 化合物 7 の製造

化合物 7-2 (270 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (127.45 mg)、クロロギ酸イソブチル (154.41 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (132.3 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させた後、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 7 (77 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 432.18 [M+H]⁺。

【0 2 5 6】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

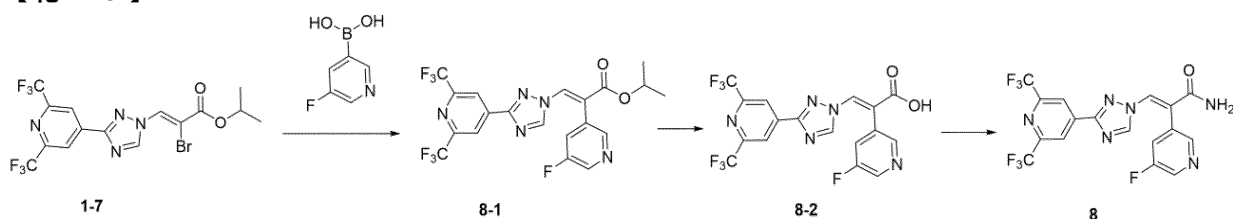
30

【0 2 5 7】

実施例 8

【0 2 5 8】

【化 7 5】



40

【0 2 5 9】

(1) 化合物 8-1 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、5-フルオロ-3-ピリジンボロン酸 (75.03 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (1 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 8-1 を得た。

50

【0260】

(2) 化合物 8-2 の製造

化合物 8-1 (150 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (65.1 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 8-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0261】

(3) 化合物 8 の製造

化合物 8-2 (138.65 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (62.71 mg)、クロロギ酸イソブチル (84.68 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (65.1 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 8 (43 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 447.14 [M+H]^+$ 。

10

【0262】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (dt, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)。

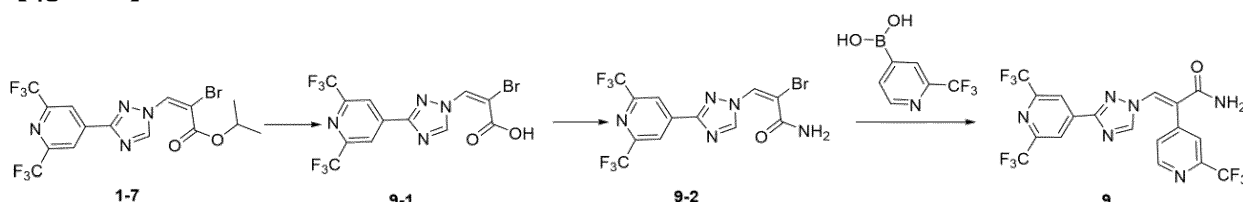
20

【0263】

実施例 9

【0264】

【化76】



30

【0265】

(1) 化合物 9-1 の製造

化合物 1-7 (500 mg) をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化ナトリウム (84.5 mg) 及び水 (12 mL) の溶液を滴下し、室温で一晩反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 9-1 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0266】

(2) 化合物 9-2 の製造

化合物 9-1 (455 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (213.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (288.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (222 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、9-2 を得た。ESI-MS: $m/z = 430.04 / 432.06 [M+H]^+$ 。

40

【0267】

(3) 化合物 9 の製造

化合物 9-2 (180 mg)、4-ボロン酸-2-トリフルオロメチルピリジン (95.9 mg) を 1,4-ジオキサン (6 mL) に分散させ、酢酸カリウム (123 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.3 mg) 及び水 (0.6 mL) を加え、窒素ガス保護下

50

で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、分取精製により化合物 9 (18 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 497.09 [M+H]^+$ 。

【0268】

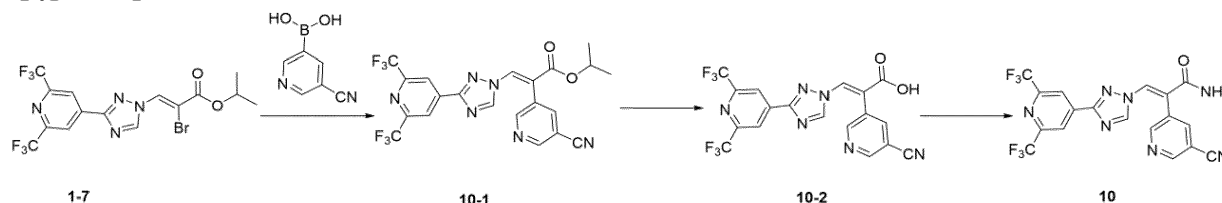
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)。

【0269】

実施例 10

【0270】

【化77】



【0271】

(1) 化合物 10-1 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、5-シアノ-3-ピリジルボロン酸 (75.03 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124.4 mg)、Pd(dppf) Cl_2 (15.5 mg) 及び水 (1 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 10-1 を得た。

【0272】

(2) 化合物 10-2 の製造

化合物 10-1 (173 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (73.12 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 10-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0273】

(3) 化合物 10 の製造

化合物 10-2 (159 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (70.8 mg)、クロロギ酸イソブチル (95.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (73.5 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 10 (23 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 454.20 [M+H]^+$ 。

【0274】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)。

【0275】

実施例 11

【0276】

10

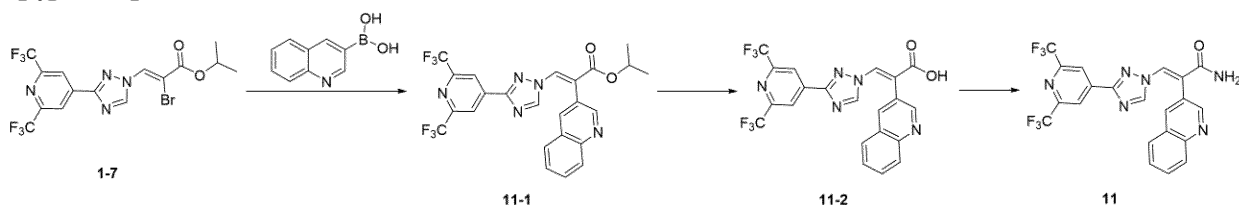
20

30

40

50

【化 7 8】



【0 2 7 7】

(1) 化合物 11-1 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、3-キノリンボロン酸 (131.61 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd (dppf) Cl_2 (46 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、化合物 11-1 を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0 2 7 8】

(2) 化合物 11-2 の製造

化合物 11-1 (328 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (52.87 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 11-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0 2 7 9】

(3) 化合物 11 の製造

化合物 11-2 (301 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (127.45 mg)、クロロギ酸イソブチル (154.41 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (132.3 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 11 (30 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 479.31 [M+H]^+$ 。

【0 2 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.84 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.36 (s, 1H)。

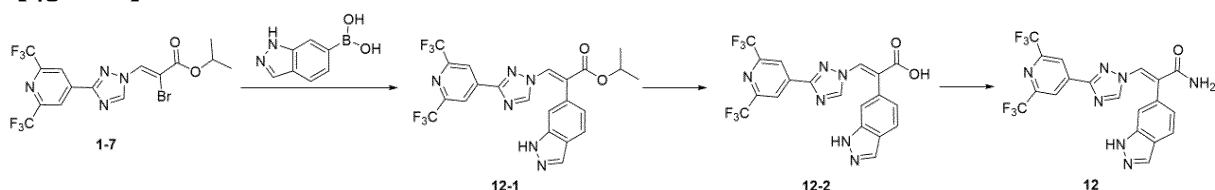
30

【0 2 8 1】

実施例 12

【0 2 8 2】

【化 7 9】



40

【0 2 8 3】

(1) 化合物 12-1 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、インダゾール-6-ボロン酸 (123.22 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd (dppf) Cl_2 (46 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇

50

温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、化合物 12-1 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0284】

(2) 化合物 12-2 の製造

化合物 12-1 (321 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (52.87 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3~5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 12-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0285】

(3) 化合物 12 の製造

化合物 12-2 (295 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (127.45 mg)、クロロギ酸イソブチル (154.41 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (132.3 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 12 (40 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 468.22 [M+H]^+$ 。

【0286】

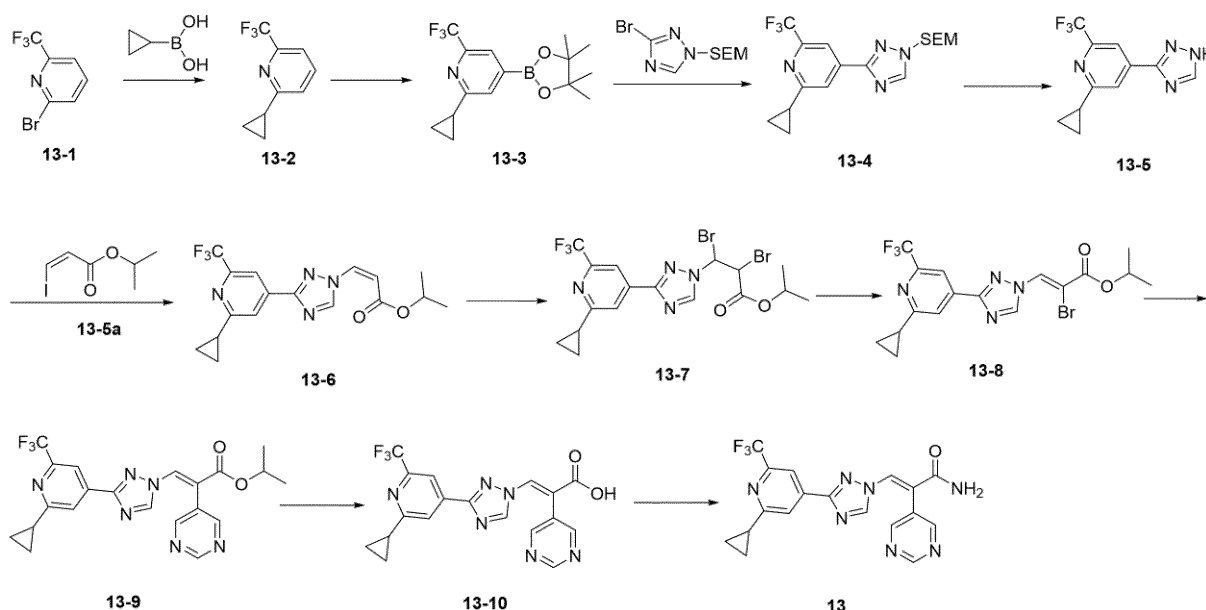
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H)。

【0287】

実施例 13

【0288】

【化 80】



【0289】

(1) 化合物 13-2 の製造

化合物 13-1 (15 g)、シクロプロピルボロン酸 (11.4 g)、炭酸カリウム (27.5 g)、Pd(dppf)Cl₂ (2.4 g) をジオキサン 150 mL 及び水 15 mL に分散させ、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液に水 (1000 mL) を加えて希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した

。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 13-2 を得た。

【0290】

(2) 化合物 13-3 の製造

ビス(ピナコラート)ジボロン(6.51 g)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジン(76.16 mg)、メトキシ(シクロオクタジエン)イリジウムダイマー(70.82 mg)をシクロヘキサン(80 mL)に分散させ、窒素ガス保護下で10分間攪拌した。化合物 13-2 (8.0 g)を加え、窒素ガス保護下、55℃で攪拌した。反応が終了した後、反応液に氷水(80 mL)を加えてクエンチし、酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 13-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0291】

(3) 化合物 13-4 の製造

13-3 (10.7 g)をエチレングリコールジメチルエーテル(80 mL)に分散させ、3-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール(10.5 g)、炭酸カリウム(14.18 g)水溶液(16 mL)を加え、窒素ガス保護下、室温で攪拌した。1時間後にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.97 g)を加え、窒素ガス保護下、90℃で攪拌した。反応が終了した後、反応液に氷水(60 mL)を加えてクエンチし、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を収集し、塩水(60 mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 13-4 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0292】

(4) 化合物 13-5 の製造

化合物 13-4 (6.0 g)を塩化水素1,4-ジオキサン溶液(4.0 M、50 mL)に分散させ、60℃で反応が終了するまで攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液にゆっくりと注ぎ、炭酸水素ナトリウムでpH=7~8に調整し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 13-5 を得た。

30

【0293】

(5) 化合物 13-6 の製造

化合物 13-5 (4 g)をDMF(20 mL)及びジオキサン(20 mL)に分散させ、DABCO(3.5 g)を加え、20~25℃で30分間攪拌した後、0~10℃まで温度を下げ、化合物 13-5a (5.6 g)を滴下した。滴下が終了した後、20~25℃で1.5時間攪拌した。反応が終了した後、反応液を水100 mLに注ぎ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 13-6 (3.0 g)を得た。

【0294】

(6) 化合物 13-7 の製造

化合物 13-6 (3 g)をジクロロメタン(30 mL)に分散させ、0℃まで温度を下げ、液体臭素(2.6 g)を15分間で滴下した。その後、徐々に室温に昇温し、6時間攪拌した。反応が終了した後、反応混合物を氷水40 mLに注ぎ、ジクロロメタン(40 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液(30 mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 13-7 を得た。

40

【0295】

(7) 化合物 13-8 の製造

化合物 13-7 (4.3 g)をテトラヒドロフラン(40 mL)に分散させ、0℃まで温度を下げ、トリエチルアミン(1.65 g)を滴下した。滴下が終了した後、徐々に室

50

温に昇温し、6時間反応させた。反応が終了した後、水40mLを加えて反応液を希釈し、酢酸エチル(40mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物13-8(2g)を得た。

【0296】

(8) 化合物13-9の製造

13-8(300mg)、5-ピリミジンボロン酸(100mg)、酢酸カリウム(198mg)、Pd(dppf)Cl₂(24.6mg)をジオキサン8mL及び水0.8mLに分散させ、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、水(15mL)を加えて反応液を希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物13-9(200mg)を得た。

10

【0297】

(9) 化合物13-10の製造

化合物13-9(200mg)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、氷水浴下で水酸化ナトリウム(36mg)及び水(8mL)の溶液を滴下し、室温で一晩反応させ、塩酸で反応液のpHを3~5に調整し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物13-10を得、そのまま次の反応に用いる。

【0298】

(10) 化合物13の製造

化合物13-10(181mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン(91mg)、クロロギ酸イソブチル(123mg)を加え、30分間攪拌した。アンモニア水(95mg)を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物13(57mg)を得た。ESI-MS: m/z = 402.27 [M+H]⁺。

20

【0299】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.28 (tt, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.10 (dq, J = 6.6, 3.8 Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

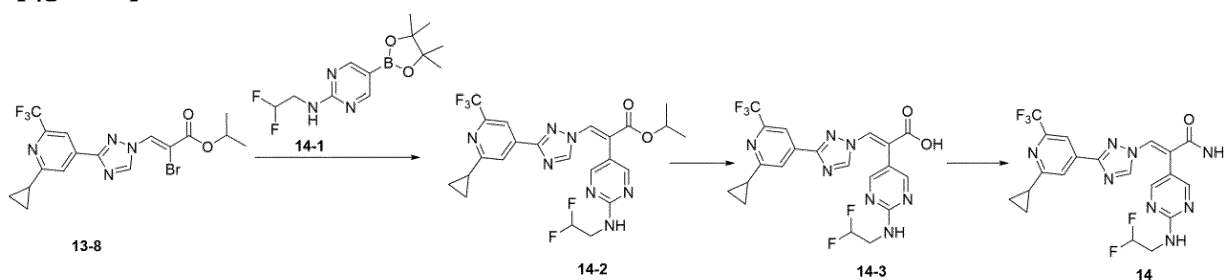
30

【0300】

実施例14

【0301】

【化81】



40

【0302】

(1) 化合物14-2の製造

化合物13-8(300mg)、14-1(228mg)を1,4-ジオキサン(15mL)に分散させ、酢酸カリウム(196mg)、Pd(dppf)Cl₂(22mg)及び水(1.5mL)を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物14-2

50

を得た。

【0303】

(2) 化合物14-3の製造

化合物14-2 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (40.1 mg) 及び水 (5 mL) の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを3~5に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物14-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0304】

(3) 化合物14の製造

化合物14-3 (60 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (26 mg)、クロロギ酸イソブチル (35 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (27 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物14 (10 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 481.3 [M+H]^+$ 。

【0305】

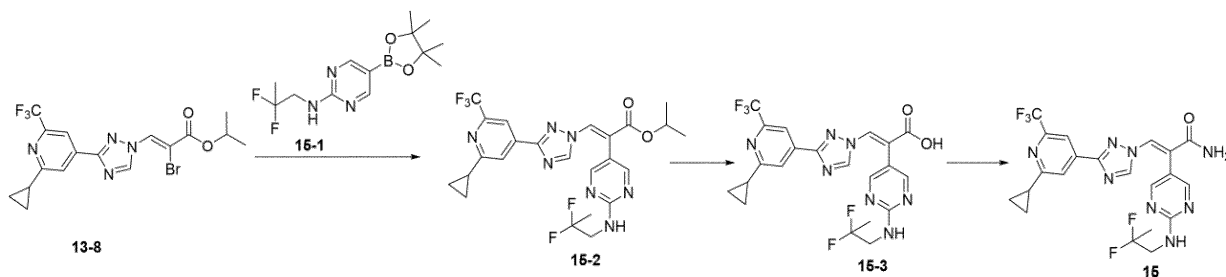
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.10 (tt, $J = 56.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (tdd, $J = 15.0, 6.2, 4.1$ Hz, 2H), 2.30 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 0.99–0.95 (m, 2H)。

【0306】

実施例15

【0307】

【化82】



【0308】

(1) 化合物15-2の製造

化合物13-8 (371 mg)、15-1 (299 mg) を1,4-ジオキサン (55 mL) に分散させ、酢酸カリウム (244 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (30 mg) 及び水 (1.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物15-2を得た。

【0309】

(2) 化合物15-3の製造

化合物15-2 (340 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (132.7 mg) 及び水 (5 mL) の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを3~5に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物15-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0310】

(3) 化合物15の製造

化合物15-3 (312 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (127 mg)、クロロギ酸イソブチル (172 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (132 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物15 (70 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 495.39 [M+H]^+$ 。

【0311】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.83 (td, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.29 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.61 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.08 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 1.00–0.94 (m, 2H)。

10

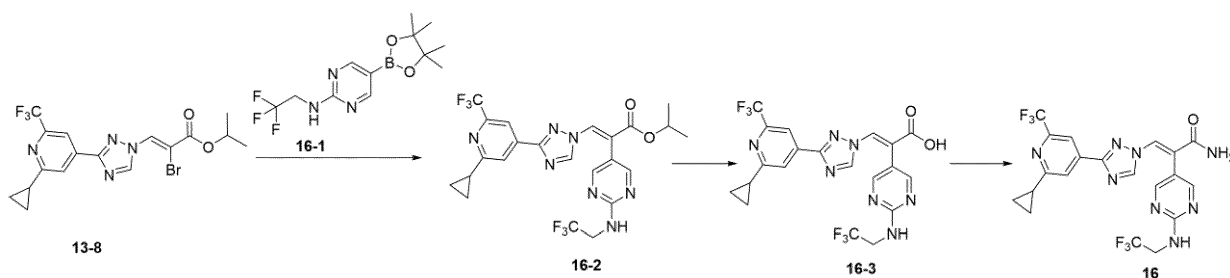
【0312】

実施例16

【0313】

【化83】

20



【0314】

(1) 化合物16-2の製造

化合物13-8 (400 mg)、16-1 (327 mg) を1,4-ジオキサン (15 mL) に分散させ、酢酸カリウム (264 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (65.7 mg) 及び水 (1.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物16-2を得た。

30

【0315】

(2) 化合物16-3の製造

化合物16-2 (300 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (46.5 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で3時間反応させ、塩酸で反応液のpHを3~5に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物16-3を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0316】

(3) 化合物16の製造

化合物16-3 (276 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (112 mg)、クロロギ酸イソブチル (151 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (116 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物16 (58.4 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 499.28 [M+H]^+$ 。

【0317】

50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 8.00 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.18 (qd, $J=9.5, 6.6$ Hz, 2H), 2.28 (tt, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J=8.0, 3.2$ Hz, 2H), 0.99–0.94 (m, 2H)。

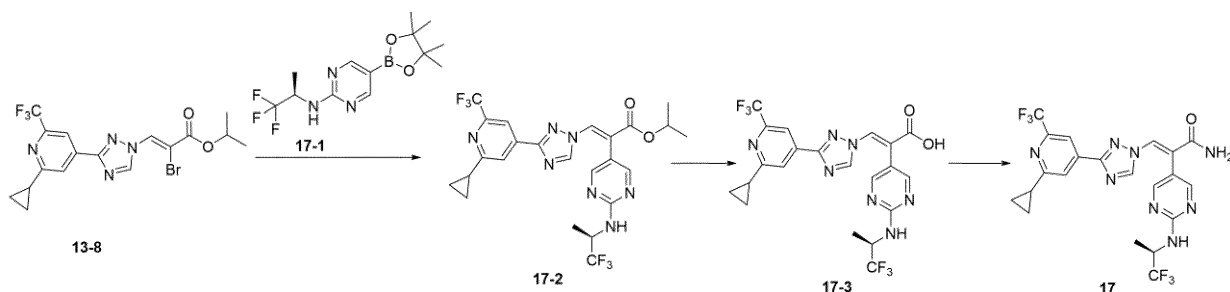
【0318】

実施例 17

【0319】

【化84】

10



【0320】

20

(1) 化合物 17-2 の製造

化合物 13-8 (400 mg)、17-1 (342 mg) を 1, 4-ジオキサン (15 mL) に分散させ、酢酸カリウム (264 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (65.7 mg) 及び水 (1.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。反応が終了した後、反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 17-2 を得た。

【0321】

(2) 化合物 17-3 の製造

化合物 17-2 (400 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (91 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、温度を 0～10℃ に制御して 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 3～5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 17-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0322】

(3) 化合物 17 の製造

化合物 17-3 (370 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (146 mg)、クロロギ酸イソブチル (197 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (151 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 17 (49 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 513.33$ [M+H]⁺。

40

【0323】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.96 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.95 (h, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.29 (tt, $J=8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.07 (dt, $J=8.3, 3.1$ Hz, 2H), 0.98 (dq, $J=7.0, 3.4$ Hz, 2H)。

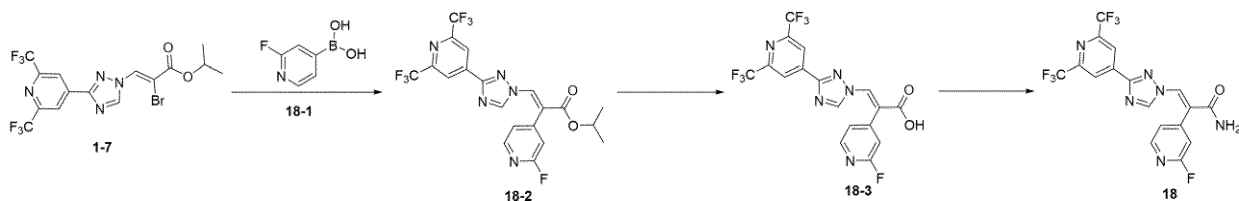
【0324】

実施例 18

50

【0325】

【化85】



【0326】

(1) 化合物18-2の製造

化合物1-7 (300 mg)、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸 (18-1、107 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物18-2を得た。

10

【0327】

(2) 化合物18-3の製造

化合物18-2 (240 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (61.7 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、0～5℃で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物18-3を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0328】

(3) 化合物18の製造

化合物18-3 (219 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (99 mg)、クロロギ酸イソブチル (133.8 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (102.9 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物18 (57 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 447.17 [M+H]⁺。

30

【0329】

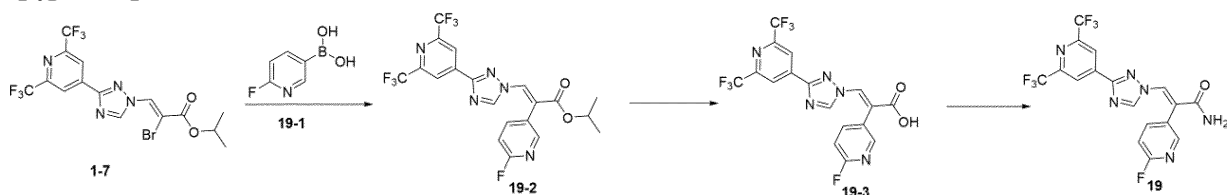
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (dt, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。

【0330】

実施例19

【0331】

【化86】



40

【0332】

(1) 化合物19-2の製造

化合物1-7 (200 mg)、2-フルオロピリジン-5-ボロン酸 (19-1、71.5 mg) を1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124.4 m

50

g)、Pd(dppf)Cl₂(15.5mg)及び水(1mL)を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物19-2を得た。

【0333】

(2) 化合物19-3の製造

化合物19-2(205mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物(35.4mg)及び水(10mL)の溶液を滴下し、室温で3時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物19-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0334】

(3) 化合物19の製造

化合物19-3(137.4mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン(64.74mg)、クロロギ酸イソブチル(87.41mg)を加え、30分間攪拌した。アンモニア水(67.2mg)を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物19(70mg)を得た。ESI-MS:m/z=447.15[M+H]⁺。

【0335】

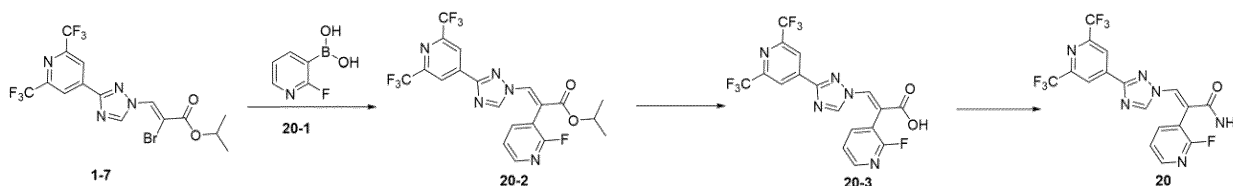
¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.14(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H), 8.11(s, 2H), 7.89(td, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.27(dd, J=8.4, 2.7Hz, 2H)。

【0336】

実施例20

【0337】

【化87】



【0338】

(1) 化合物20-2の製造

化合物1-7(200mg)、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸(20-1、71.5mg)を1,4-ジオキサン(10mL)に分散させ、酢酸カリウム(124.4mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5mg)及び水(1mL)を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物20-2を得た。

【0339】

(2) 化合物20-3の製造

化合物20-2(205mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物(35.4mg)及び水(10mL)の溶液を滴下し、室温で3時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物20-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0340】

(3) 化合物20の製造

化合物20-3(137.4mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に分散させ、氷

10

20

30

40

50

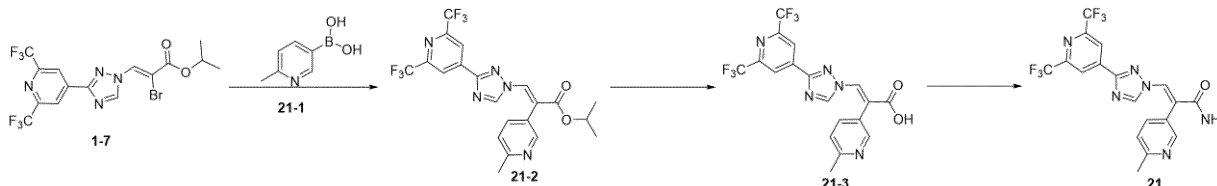
水浴下でN-メチルモルホリン（64.74 mg）、クロロギ酸イソブチル（87.41 mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（67.2 mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物20（15 mg）を得た。ESI-MS： $m/z = 447.16 [M+H]^+$

【0341】

実施例21

【0342】

【化88】



10

【0343】

(1) 化合物21-2の製造

化合物1-7（300 mg）、6-メチルピリジン-3-ボロン酸（21-1、104 mg）を1,4-ジオキサン（8 mL）に分散させ、酢酸カリウム（186.6 mg）、Pd(dppf)Cl₂（23.2 mg）及び水（0.8 mL）を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物21-2を得た。

20

【0344】

(2) 化合物21-3の製造

化合物21-2（120 mg）をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物（20.7 mg）及び水（10 mL）の溶液を滴下し、0～5℃で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物21-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0345】

30

(3) 化合物21の製造

化合物21-3（109 mg）をテトラヒドロフラン（15 mL）に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン（50 mg）、クロロギ酸イソブチル（67.5 mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（51.9 mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物21（42 mg）を得た。ESI-MS： $m/z = 443.17 [M+H]^+$ 。

【0346】

¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 9.05（s, 1H）, 8.32（d, J = 2.1 Hz, 1H）, 8.29（s, 1H）, 8.11（s, 2H）, 7.61（s, 1H）, 7.57（dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H）, 7.34（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 7.23（s, 1H）, 2.54（s, 3H）。

40

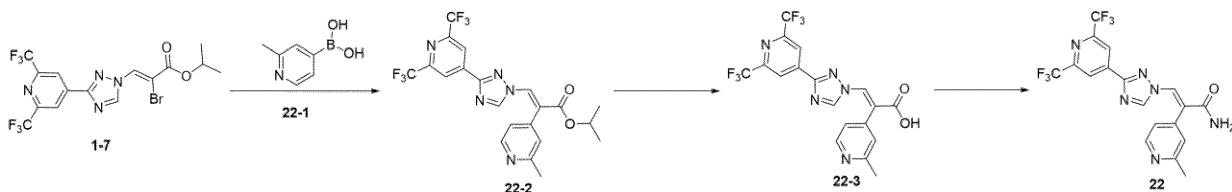
【0347】

実施例22

【0348】

50

【化 8 9】



【0349】

(1) 化合物 22-2 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、2-メチルピリジン-4-ボロン酸 (22-1 であり、104 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させ、TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 22-2 を得た。

10

【0350】

(2) 化合物 22-3 の製造

化合物 22-2 (170 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (29 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、0~5℃ で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 22-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0351】

(3) 化合物 22 の製造

化合物 22-3 (155 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (70.8 mg)、クロロギ酸イソブチル (95.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (73.5 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 22 (57 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 443.16 [M+H]⁺。

30

【0352】

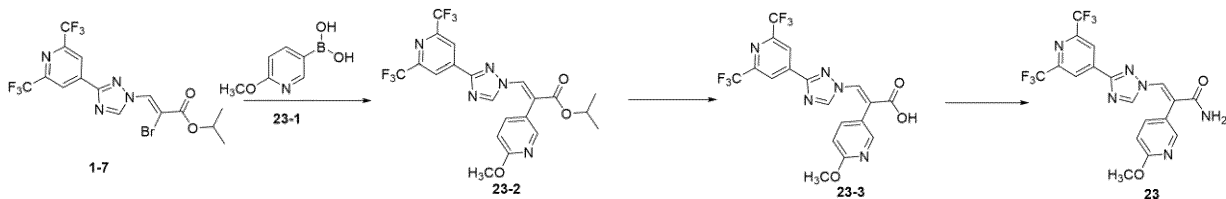
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

【0353】

実施例 23

【0354】

【化 9 0】



40

【0355】

(1) 化合物 23-2 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、6-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (23-1、116.23 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.7 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (1 mL) を加え、窒素ガス

50

保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物23-2を得た。

【0356】

(2) 化合物23-3の製造

化合物23-2 (306 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (53.2 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で3時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物23-3を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0357】

(3) 化合物23の製造

化合物23-3 (289 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (128.3 mg)、クロロギ酸イソブチル (173.2 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (133.1 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物23 (100 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 459.22 [M+H]^+$ 。

【0358】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

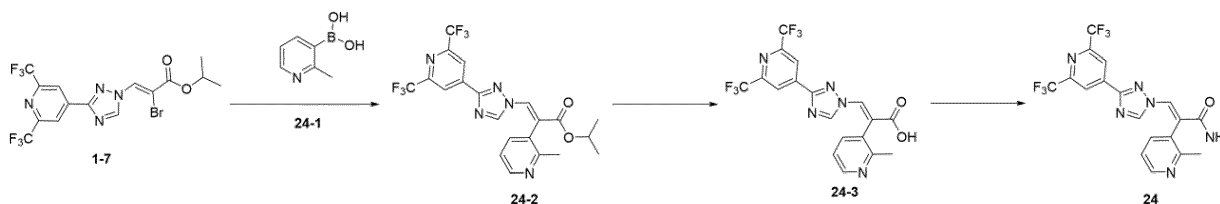
20

【0359】

実施例24

【0360】

【化91】



30

【0361】

(1) 化合物24-2の製造

化合物1-7 (300 mg)、2-メチルピリジン-3-ボロン酸 (24-1、104 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物24-2を得た。

40

【0362】

(2) 化合物24-3の製造

化合物24-2 (150 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (38.9 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、0~25℃で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物24-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0363】

(3) 化合物24の製造

化合物24-3 (137 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に分散させ、氷水浴

50

下でN-メチルモルホリン（62.5mg）、クロロギ酸イソブチル（84.4mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（64.9mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物24（82mg）を得た。ESI-MS： $m/z = 443.28$ $[M+H]^+$ 。

【0364】

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.07（s，1H），8.51（dd， $J = 4.9$ ，1.7Hz，1H），8.34（s，1H），8.05（s，2H），7.59（s，1H），7.51（dd， $J = 7.6$ ，1.7Hz，1H），7.29（dd， $J = 7.6$ ，4.9Hz，1H），7.18（s，1H），2.28（s，3H）。

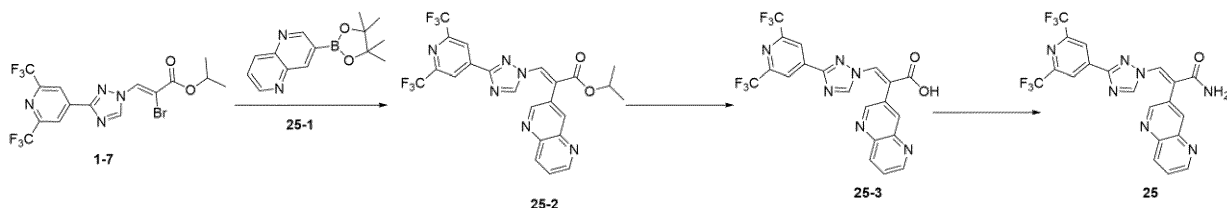
10

【0365】

実施例25

【0366】

【化92】



20

【0367】

（1）化合物25-2の製造

化合物1-7（300mg）、25-1（195mg）を1，4-ジオキサン（8mL）に分散させ、酢酸カリウム（186.6mg）、Pd（dppf）Cl₂（46mg）及び水（0.8mL）を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、化合物25-2を得た。

【0368】

（2）化合物25-3の製造

化合物25-2（240mg）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物（57.8mg）及び水（10mL）の溶液を滴下し、室温で3時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物25-3を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0369】

（3）化合物25の製造

化合物25-3（220mg）をテトラヒドロフラン（15mL）に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン（93mg）、クロロギ酸イソブチル（125mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（96mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物25（86mg）を得た。ESI-MS： $m/z = 480.24$ $[M+H]^+$ 。

40

【0370】

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.22（s，1H），9.04（dd， $J = 4.2$ ，1.7Hz，1H），8.89（d， $J = 2.1$ Hz，1H），8.53-8.45（m，2H），8.34（d， $J = 2.1$ Hz，1H），7.88（dd， $J = 8.5$ ，4.2Hz，1H），7.82（s，2H），7.70（s，1H），7.38（s，1H）。

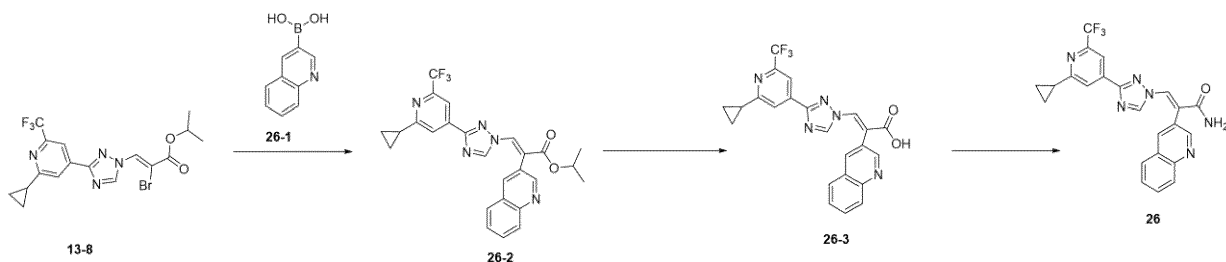
【0371】

実施例26

50

【0372】

【化93】



10

【0373】

(1) 化合物26-2の製造

化合物13-8 (200 mg)、3-キノリンボロン酸 (26-1、76.6 mg) を1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物26-2を得た。

【0374】

(2) 化合物26-3の製造

化合物26-2 (120 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (30.6 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物26-3を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0375】

(3) 化合物26の製造

化合物26-3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (44.5 mg)、クロロギ酸イソブチル (60.1 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (46.2 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物26 (40 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 451.20 [M+H]⁺。

30

【0376】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.07 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H)。

40

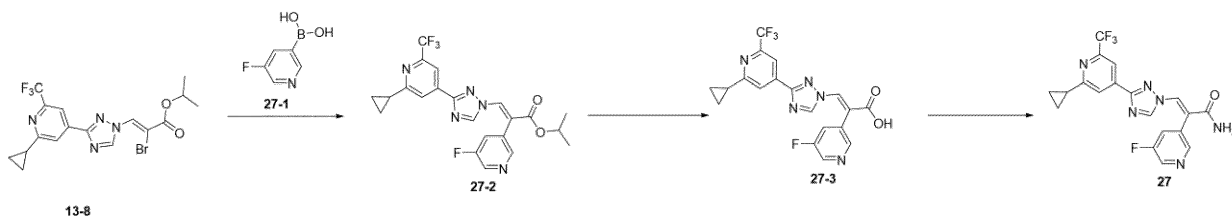
【0377】

実施例27

【0378】

50

【化 9 4】



【0379】

(1) 化合物 27-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、5-フルオロ-3-ピリジンボロン酸 (27-1、76.1 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させ、TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物 27-2 を得た。

【0380】

(2) 化合物 27-3 の製造

化合物 27-2 (120 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (32.8 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 27-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0381】

(3) 化合物 27 の製造

化合物 27-3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (48.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (65.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (50.4 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 27 (40 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 419.22 [M+H]⁺。

【0382】

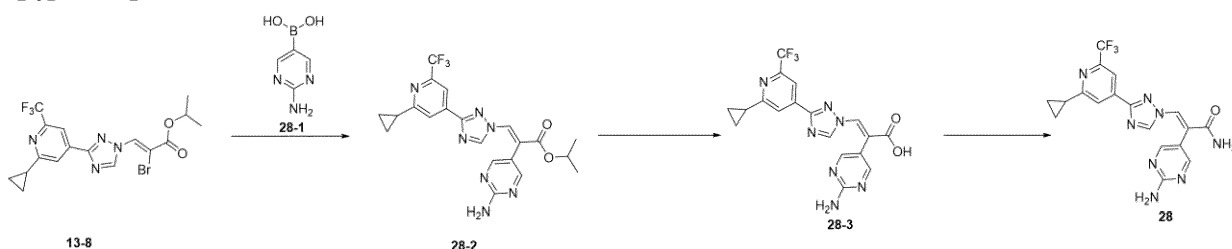
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.28 (tt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.10 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 2H), 0.93 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 2H)。

【0383】

実施例 28

【0384】

【化 9 5】



【0385】

(1) 化合物 28-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸 (28-1、7

10

20

30

40

50

5 mg) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させ、TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物 28-2 を得た。

【0386】

(2) 化合物 28-3 の製造

化合物 28-2 (102 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (27.7 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 28-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0387】

(3) 化合物 28 の製造

化合物 28-3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (48.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (65.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (50.4 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 28 (45 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 417.22 [M+H]⁺。

20

【0388】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.09 (dt, J = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 0.98 (dq, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H)。

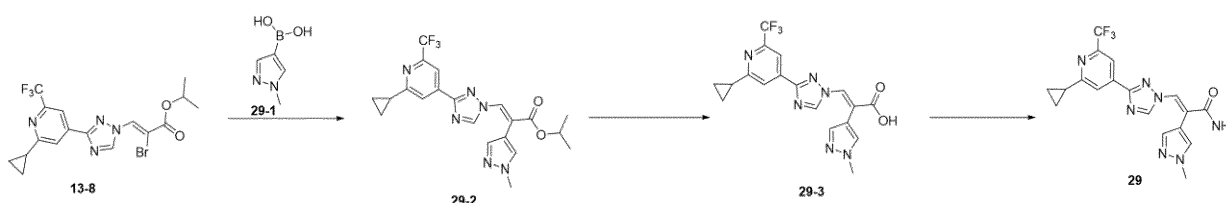
【0389】

実施例 29

【0390】

【化 96】

30



【0391】

(1) 化合物 29-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸 (29-1、68 mg) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させ、TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物 29-2 を得た。

40

【0392】

(2) 化合物 29-3 の製造

化合物 29-2 (100 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (27.7 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 29-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

50

【0393】

(3) 化合物29の製造

化合物29-3 (88.96 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (44.5 mg)、クロロギ酸イソブチル (60.09 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (46.2 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物29 (30 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 404.24$ $[M+H]^+$ 。

【0394】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.10 (dt, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 1.00 (dq, $J = 7.0, 4.3, 3.9$ Hz, 2H)。

10

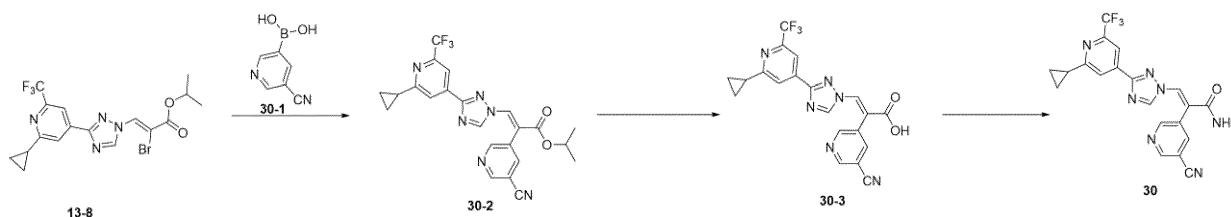
【0395】

実施例30

【0396】

【化97】

20



【0397】

(1) 化合物30-2の製造

化合物13-8 (200 mg)、5-シアノーピリジン-3-ボロン酸 (30-1、79.8 mg) を1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物30-2を得た。

30

【0398】

(2) 化合物30-3の製造

化合物30-2 (150 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (40.28 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物30-3を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0399】

(3) 化合物30の製造

化合物30-3 (136.44 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (64.74 mg)、クロロギ酸イソブチル (87.4 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (67.2 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物30 (45 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 426.21$ $[M+H]^+$ 。

【0400】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 9.09 (d,

50

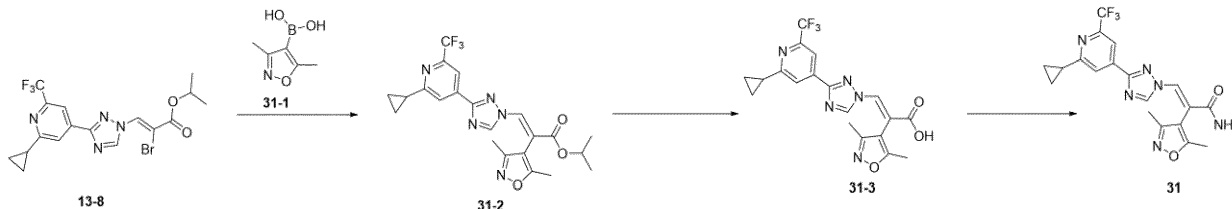
$J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 8.75 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.35 (t, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 2.29 (tt, $J = 8.1, 4.7 \text{ Hz}$, 1 H), 1.10 (dt, $J = 8.1, 3.3 \text{ Hz}$, 2 H), $0.97 - 0.89$ (m, 2 H)。

【0401】

実施例 31

【0402】

【化98】



10

【0403】

(1) 化合物 31-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸 (31-1、76.1 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 31-2 を得た。

20

【0404】

(2) 化合物 31-3 の製造

化合物 31-2 (150 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (41.54 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6 ~ 7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 31-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0405】

(3) 化合物 31 の製造

化合物 31-3 (134 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (64.74 mg)、クロロギ酸イソブチル (87.4 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (67.2 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 31 (30 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 419.23$ [M+H]⁺。

40

【0406】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.78 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 2.31 (tt, $J = 8.1, 4.7 \text{ Hz}$, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.14 - 1.08 (m, 2 H), 1.01 - 0.95 (m, 2 H)。

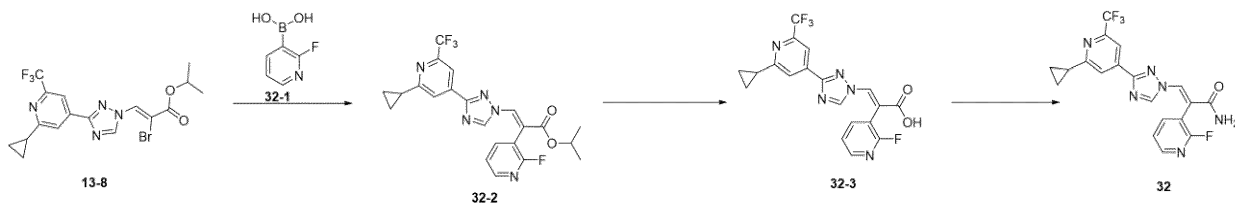
【0407】

実施例 32

【0408】

50

【化 9 9】



【0 4 0 9】

(1) 化合物 3 2 - 2 の製造

化合物 1 3 - 8 (200 mg)、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (3 2 - 1、76.1 mg) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.6 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 3 2 - 2 を得た。

10

【0 4 1 0】

(2) 化合物 3 2 - 3 の製造

化合物 3 2 - 2 (70 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (18.9 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6 ~ 7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 3 2 - 3 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【0 4 1 1】

(3) 化合物 3 2 の製造

化合物 3 2 - 3 (50 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (24.3 mg)、クロロギ酸イソブチル (32.7 mg) を加え、30 分間撹拌した。アンモニア水 (25.2 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 3 2 (10 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 419.21 [M+H]。

30

【0 4 1 2】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.1, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.27 (tt, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 1.10 (dt, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H)。

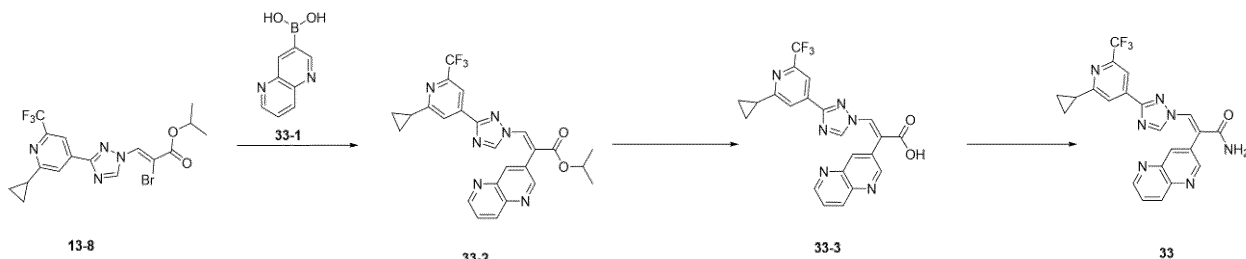
【0 4 1 3】

実施例 3 3

40

【0 4 1 4】

【化 1 0 0】



50

【0415】

(1) 化合物33-2の製造

化合物13-8 (200 mg)、[1, 5] ナフチリジン-3-ボロン酸 (33-1、138.3 mg) を1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物33-2を得た。

【0416】

(2) 化合物33-3の製造

化合物33-2 (160 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (40.28 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物33-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0417】

(3) 化合物33の製造

化合物33-3 (144.7 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (64.74 mg)、クロロギ酸イソブチル (87.4 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (67.2 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物33 (20 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 452.21 [M+H]⁺。

【0418】

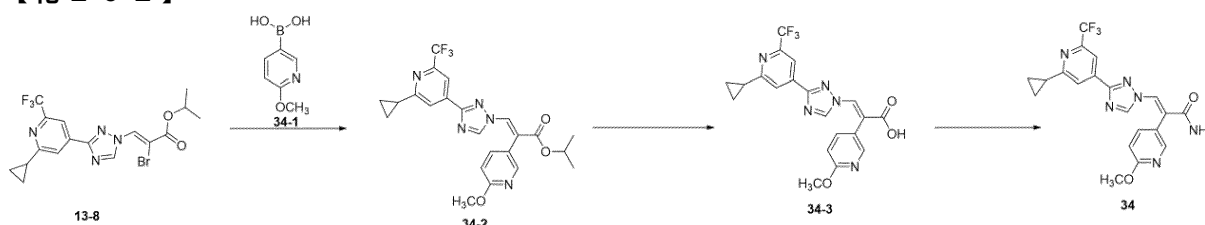
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 2.10 (tt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.01 (dt, J = 6.4, 3.3 Hz, 2H), 0.79 (dq, J = 6.9, 4.0 Hz, 2H)。

【0419】

実施例34

【0420】

【化101】



【0421】

(1) 化合物34-2の製造

化合物13-8 (200 mg)、2-メトキシピリジン-5-ボロン酸 (34-1、82.6 mg) を1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物34-2を得た。

10

20

30

40

50

【0422】

(2) 化合物34-3の製造

化合物34-2 (180 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (47.9 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物34-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0423】

(3) 化合物34の製造

化合物34-3 (163.9 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (76.8 mg)、クロロギ酸イソブチル (103.8 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (79.8 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物34 (80 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 431.19 [M+H]^+$ 。

10

【0424】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.29 (tt, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H)。

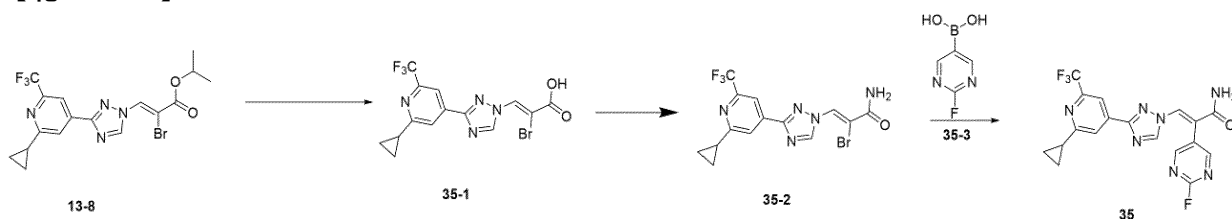
20

【0425】

実施例35

【0426】

【化102】



30

【0427】

(1) 化合物35-1の製造

化合物13-8 (200 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (56.65 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物35-1を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0428】

(2) 化合物35-2の製造

化合物35-1 (181.4 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (91.04 mg)、クロロギ酸イソブチル (122.9 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (94.5 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、化合物35-2を得、そのまま次の反応に用いる。

【0429】

50

(3) 化合物 35 の製造

化合物 35-2 (200 mg)、2-フルオロ-ピリジン-5-ボロン酸 (35-3、134.4 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (147.21 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (18.3 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、分取精製により化合物 35 (30 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 420.19 [M+H]⁺。

【0430】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.28 (tt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.11 (dq, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 1.00–0.89 (m, 2H)。

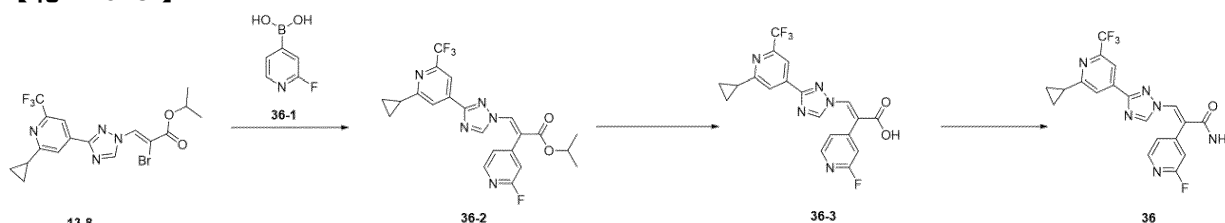
10

【0431】

実施例 36

【0432】

【化103】



20

【0433】

(1) 化合物 36-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、2-フルオロ-ピリジン-4-ボロン酸 (36-1、76.09 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 36-2 を得た。

30

【0434】

(2) 化合物 36-3 の製造

化合物 36-2 (150 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (40.3 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 36-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0435】

(3) 化合物 36 の製造

化合物 36-3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (48.5 mg)、クロロギ酸イソブチル (65.5 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (50.4 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 36 (30 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 419.19 [M+H]⁺。

【0436】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s

50

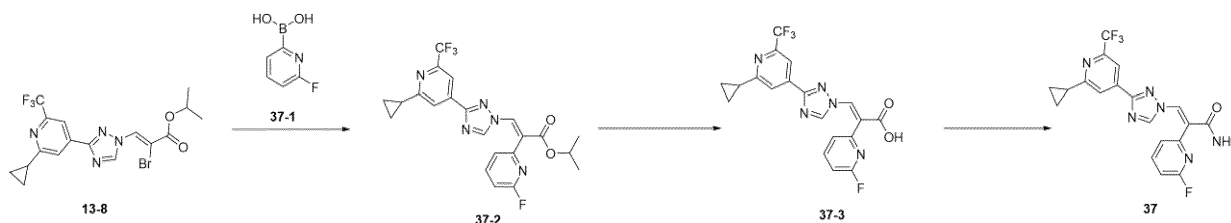
, 1 H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.26 (tt, J = 8.3, 4.7 Hz, 1 H), 1.10 (dq, J = 6.8, 3.9 Hz, 2 H), 0.94 (dq, J = 6.7, 4.0 Hz, 2 H)。

【0437】

実施例 37

【0438】

【化104】



10

【0439】

(1) 化合物 37-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、6-フルオロピリジン-2-ボロン酸 (37-1、76.09 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 37-2 を得た。

20

【0440】

(2) 化合物 37-3 の製造

化合物 37-2 (170 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (46.4 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 37-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0441】

(3) 化合物 37 の製造

化合物 37-3 (155.2 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (74.8 mg)、クロロギ酸イソブチル (101.1 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (77.7 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 37 (40 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 419.19 [M+H]⁺。

30

【0442】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.05 (q, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 2 H), 2.29 (tt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1 H), 1.09 (dq, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 0.94 (dt, J = 5.0, 3.3 Hz, 2 H)。

40

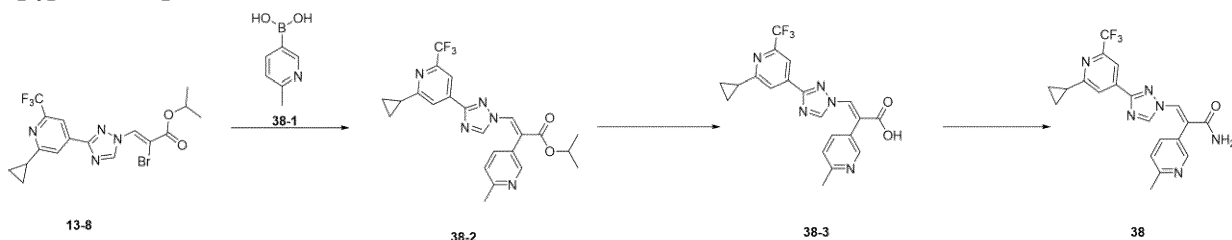
【0443】

実施例 38

【0444】

50

【化 1 0 5】



【0 4 4 5】

(1) 化合物 38-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、2-メチル-ピリジン-5-ボロン酸 (38-1、73.95 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 38-2 を得た。

【0 4 4 6】

(2) 化合物 38-3 の製造

化合物 38-2 (105 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (28.95 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 38-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0 4 4 7】

(3) 化合物 38 の製造

化合物 38-3 (95.5 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (46.5 mg)、クロロギ酸イソブチル (62.8 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (48.3 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 38 (30 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 415.24 [M+H]⁺。

【0 4 4 8】

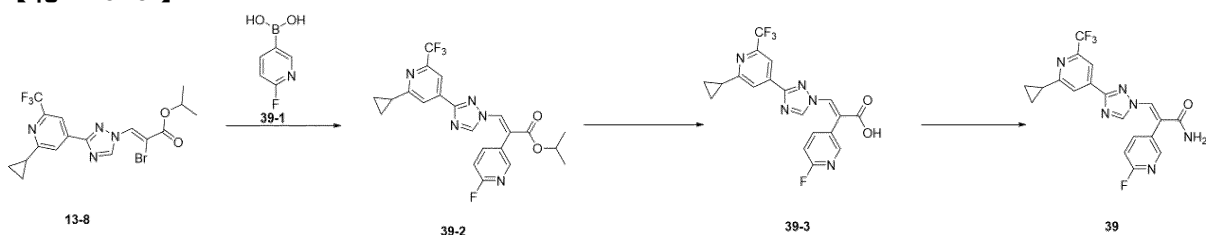
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (tt, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H)。

【0 4 4 9】

実施例 39

【0 4 5 0】

【化 1 0 6】



【0 4 5 1】

10

20

30

40

50

(1) 化合物 39-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、2-フルオロピリジン-5-ボロン酸 (39-1、76.09 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 39-2 を得た。

【0452】

(2) 化合物 39-3 の製造

化合物 39-2 (180 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (49.1 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 39-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0453】

(3) 化合物 39 の製造

化合物 39-3 (163 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (78.9 mg)、クロロギ酸イソブチル (106.5 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (81.9 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 39 (40 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 419.20 [M+H]⁺。

【0454】

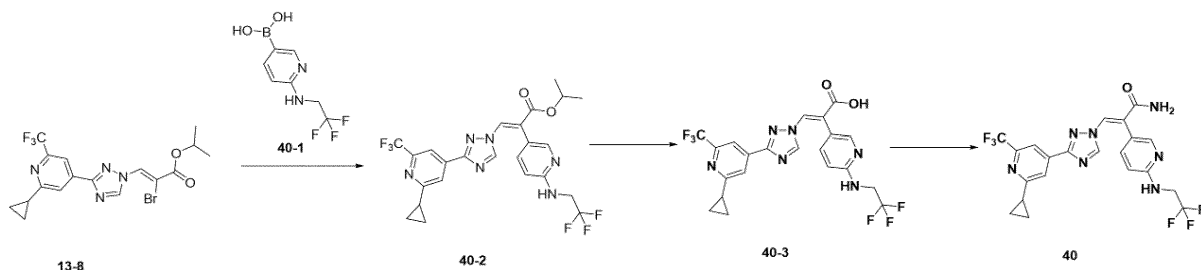
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.28 (tt, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 8.0, 3.3 Hz, 2H), 0.99-0.89 (m, 2H)。

【0455】

実施例 40

【0456】

【化 107】



【0457】

(1) 化合物 40-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg、0.45 mmol、1.0 eq)、2-トリフルオロエチルアミノピリジン-5-ボロン酸 (40-1、118.08 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 40-2 を得た。

【0458】

10

20

30

40

50

(2) 化合物 40-3 の製造

化合物 40-2 (130 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (30.3 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 40-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0459】

(3) 化合物 40 の製造

化合物 40-3 (119.6 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (48.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (65.6 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (50.4 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 40 (50 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 498.29 [M+H]^+$ 。

10

【0460】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (qd, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 2H), 2.30 (tt, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H)。

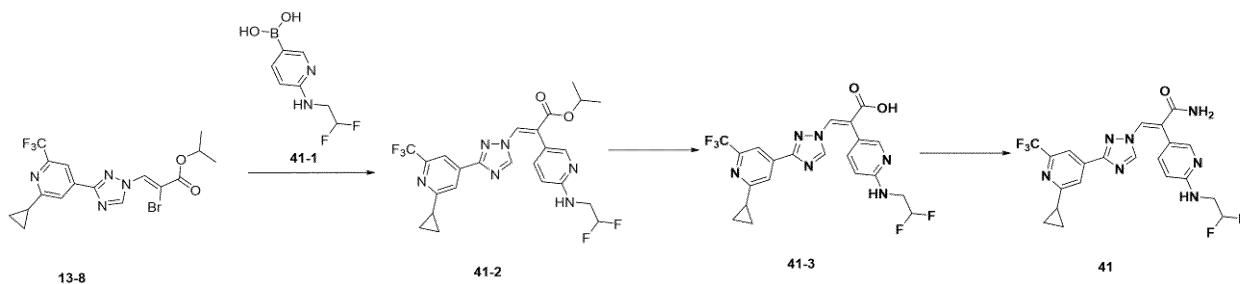
20

【0461】

実施例 41

【0462】

【化108】



30

【0463】

(1) 化合物 41-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、6-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)ピリジン-3-ボロン酸 (41-1、108.86 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物 41-2 を得た。

40

【0464】

(2) 化合物 41-3 の製造

化合物 41-2 (120 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (28.9 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 41-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0465】

50

(3) 化合物 41 の製造

化合物 41-3 (110.5 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (46.5 mg)、クロロギ酸イソブチル (62.8 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (48.3 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 41 (40 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 480.31 [M+H]^+$ 。

【0466】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.09 (tt, $J=56.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.73 (tdd, $J=15.4, 6.1, 4.1$ Hz, 2H), 2.31 (tt, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J=8.0, 3.2$ Hz, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H)。

10

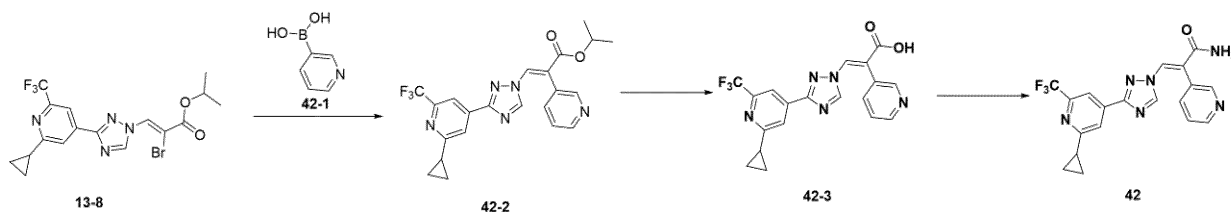
【0467】

実施例 42

【0468】

【化109】

20



【0469】

(1) 化合物 42-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、ピリジン-3-ボロン酸 (42-1、66.37 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd(dppf) Cl_2 (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより化合物 42-2 を得た。

30

【0470】

(2) 化合物 42-3 の製造

化合物 42-2 (85 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (24.1 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 42-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0471】

(3) 化合物 42 の製造

化合物 42-3 (76.28 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (38.4 mg)、クロロギ酸イソブチル (51.9 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (39.9 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 42 (20 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 401.32 [M+H]^+$ 。

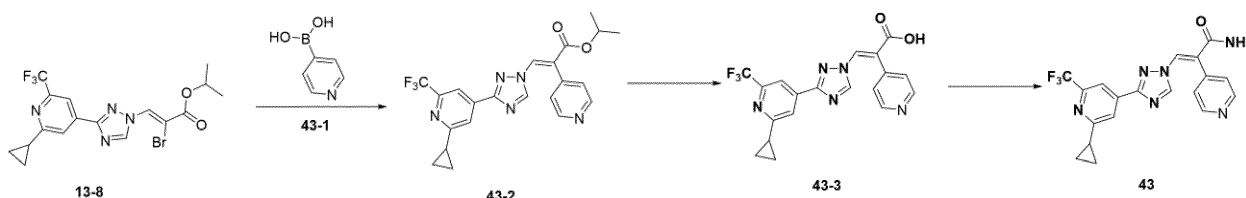
【0472】

実施例 43

50

【 0 4 7 3 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 7 4 】

(1) 化合物 43-2 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、4-ピリジンボロン酸 (43-1、66.37 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、酢酸カリウム (132.5 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 43-2 を得た。

【 0 4 7 5 】

(2) 化合物 43-3 の製造

化合物 43-2 (120 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (34.06 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 43-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【 0 4 7 6 】

(3) 化合物 43 の製造

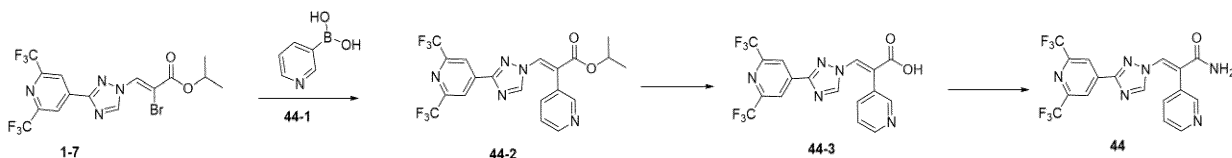
化合物 43-3 (108.4 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (54.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (73.7 mg) を加え、30 分間撹拌した。アンモニア水 (56.7 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 43 (60 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 401.24 [M+H]⁺。

【 0 4 7 7 】

実施例 44

【 0 4 7 8 】

【 化 1 1 1 】



【 0 4 7 9 】

(1) 化合物 44-2 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、ピリジン-3-ボロン酸 (44-1、62.4 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (175 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 44-2 を得た。

【 0 4 8 0 】

(2) 化合物 44-3 の製造

化合物 44-2 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (290 mg) 及び水 (5 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反

10

20

30

40

50

応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物44-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0481】

(3) 化合物44の製造

化合物44-3 (91 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (42.9 mg)、クロロギ酸イソブチル (58 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (44.5 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物44 (60 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 429.29 [M+H]^+$ 。

10

【0482】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.70 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H)。

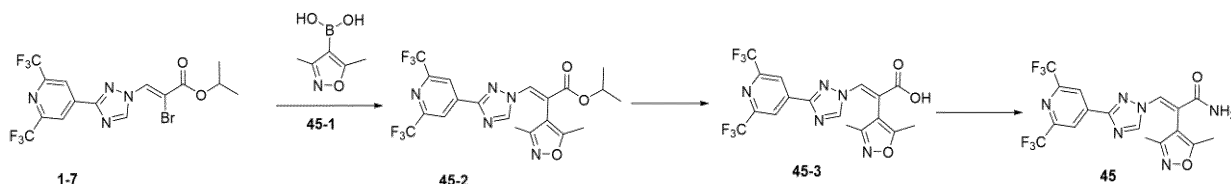
【0483】

実施例45

【0484】

20

【化112】



【0485】

(1) 化合物45-2の製造

化合物1-7 (200 mg)、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸 (45-1、71.6 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (175 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物45-2を得た。

30

【0486】

(2) 化合物45-3の製造

化合物45-2 (159 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (44.7 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物45-3を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0487】

(3) 化合物45の製造

化合物45-3 (145 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (65.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (88.7 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (68 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物45 (66 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 447.29 [M+H]^+$ 。

50

【0488】

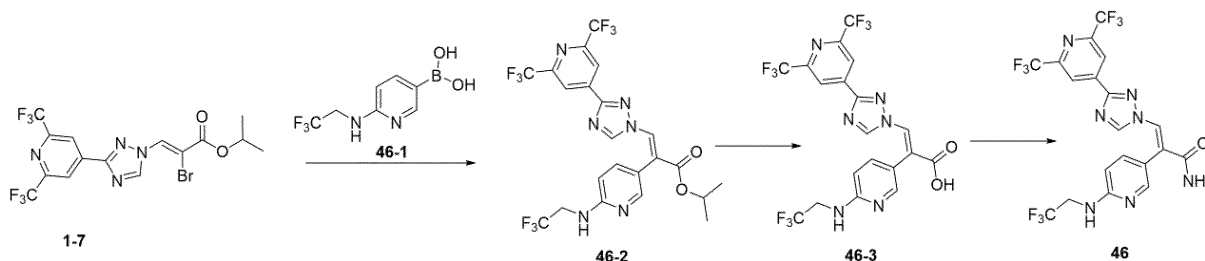
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

【0489】

実施例 46

【0490】

【化113】



10

【0491】

(1) 化合物 46-2 の製造

化合物 1-7 (250 mg)、6-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリジン-3-ボロン酸 (46-1、140 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (219 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (19.3 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 46-2 を得た。

20

【0492】

(2) 化合物 46-3 の製造

化合物 46-2 (220 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (48.7 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 46-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0493】

(3) 化合物 46 の製造

化合物 46-3 (203 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (78 mg)、クロロギ酸イソブチル (106 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (81 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 46 (30 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 526.33 [M+H]⁺。

40

【0494】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 9.7, 6.4 Hz, 2H)。

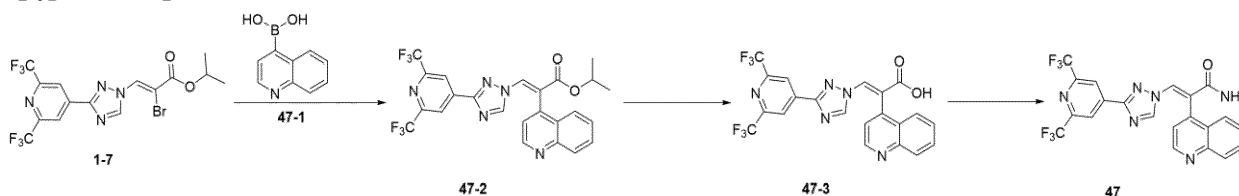
【0495】

実施例 47

【0496】

50

【化 1 1 4】



【 0 4 9 7 】

(1) 化合物 47-2 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、4-キノリンホウ酸 (47-1、87.7 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 47-2 を得た。

10

【 0 4 9 8 】

(2) 化合物 47-3 の製造

化合物 47-2 (200 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (48 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 47-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

20

【 0 4 9 9 】

(3) 化合物 47 の製造

化合物 47-3 (184 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (77.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (105 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (80 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 47 (90 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 479.22 [M+H]⁺。

【 0 5 0 0 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H)。

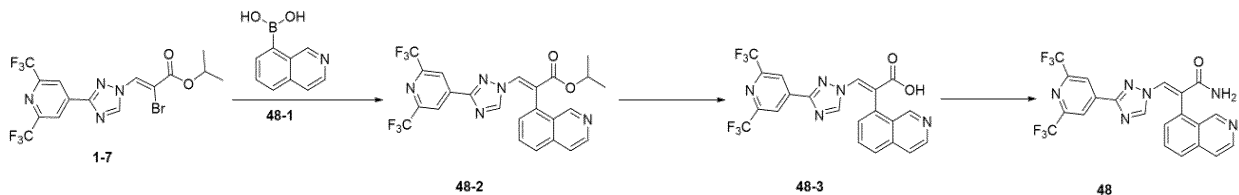
30

【 0 5 0 1 】

実施例 48

【 0 5 0 2 】

【化 1 1 5】



40

【 0 5 0 3 】

(1) 化合物 48-2 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、8-イソキノリンボロン酸 (48-1、87.7 mg) を 1, 4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、酢酸カリウム (124 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 48-2 を得た。

50

p f) Cl_2 (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 48-2 を得た。

【0504】

(2) 化合物 48-3 の製造

化合物 48-2 (170 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (41 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 48-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

10

【0505】

(3) 化合物 48 の製造

化合物 48-3 (156 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (66 mg)、クロロギ酸イソブチル (89 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (68 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 48 (45 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 479.24$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0506】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (d, $J = 43.7$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 37.6$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99–7.81 (m, 2H), 7.66 (s, 3H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H)。

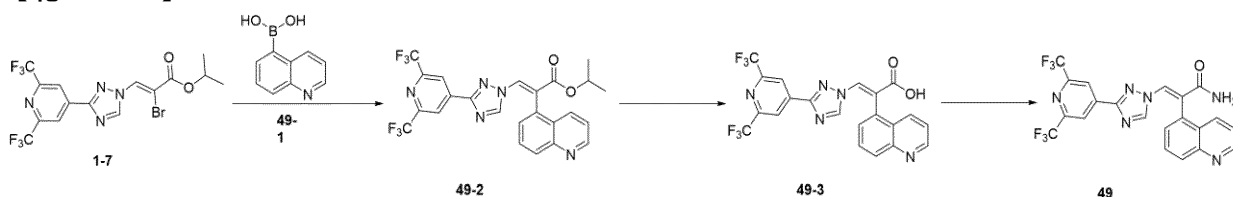
20

【0507】

実施例 49

【0508】

【化116】



30

【0509】

(1) 化合物 49-2 の製造

化合物 1-7 (200 mg)、5-キノリンボロン酸 (49-1、87.7 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (175 mg)、Pd(dppf) Cl_2 (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して反応させた。TLC により原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 49-2 を得た。

40

【0510】

(2) 化合物 49-3 の製造

化合物 49-2 (200 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (48 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 49-3 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0511】

(3) 化合物 49 の製造

化合物 49-3 (184 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴

50

下でN-メチルモルホリン (77.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (105 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (80 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物49 (62 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 479.25 [M+H]^+$ 。

【0512】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 18.0$, 8.5 Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59–7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H)。

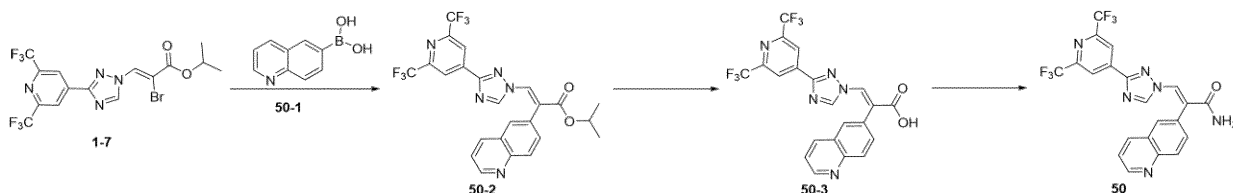
10

【0513】

実施例50

【0514】

【化117】



20

【0515】

(1) 化合物50-2の製造

化合物1-7 (200 mg)、6-キノリンボロン酸 (50-1、87.7 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (175 mg)、Pd(dppf) Cl_2 (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物50-2を得た。

【0516】

(2) 化合物50-3の製造

化合物50-2 (150 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (36 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物50-3を得、そのまま次の反応に用いる。

30

【0517】

(3) 化合物50の製造

化合物50-3 (138 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (58 mg)、クロロギ酸イソブチル (78.7 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (60.5 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物50 (87 mg) を得た。ESI-MS: $m/z = 479.22 [M+H]^+$ 。

40

【0518】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (dd, $J = 4.3$, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)。

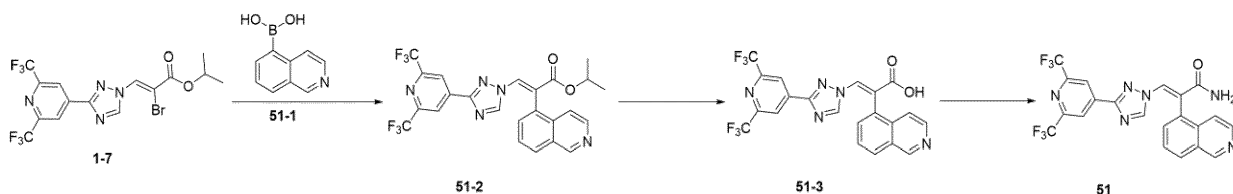
【0519】

実施例51

50

【0520】

【化118】



【0521】

(1) 化合物51-2の製造

化合物1-7 (200 mg)、5-キノリンボロン酸 (51-1、87.7 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (175 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して反応させた。TLCにより原料が完全に反応したことが検出された。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物51-2を得た。

【0522】

(2) 化合物51-3の製造

化合物51-2 (200 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (48 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物51-3を得、そのまま次の反応に用いる。

【0523】

(3) 化合物51の製造

化合物51-3 (184 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (77.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (105 mg) を加え、30分間攪拌した。アンモニア水 (80 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物51 (29 mg) を得た。ESI-MS: m/z = 479.23 [M+H]⁺。

【0524】

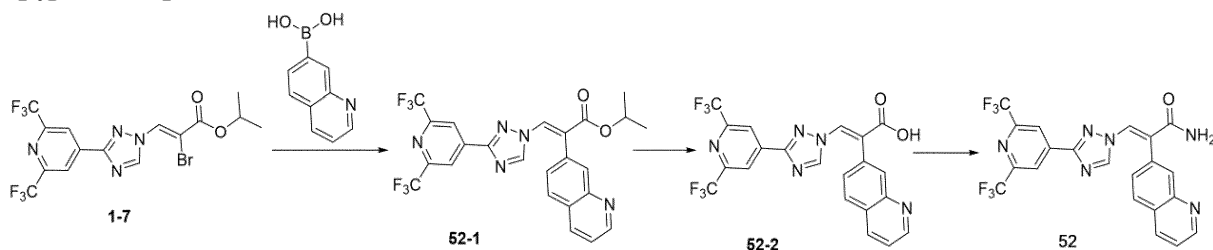
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90–7.49 (m, 6H), 7.16 (s, 1H)。

【0525】

実施例52

【0526】

【化119】



【0527】

(1) 化合物52-1の製造

化合物1-7 (300 mg)、5-キノリンボロン酸 (131.6 mg) を1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (263 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して完

全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 5 2-1 を得た。

【0528】

(2) 化合物 5 2-2 の製造

化合物 5 2-1 (200 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (48 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 2 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 5 2-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0529】

(3) 化合物 5 2 の製造

化合物 5 2-2 (184 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (77.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (105 mg) を加え、30 分間撹拌した。アンモニア水 (80 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 5 2 を合計 90 mg 得た。ESI-MS: $m/z = 479.14 [M+H]^+$ 。

【0530】

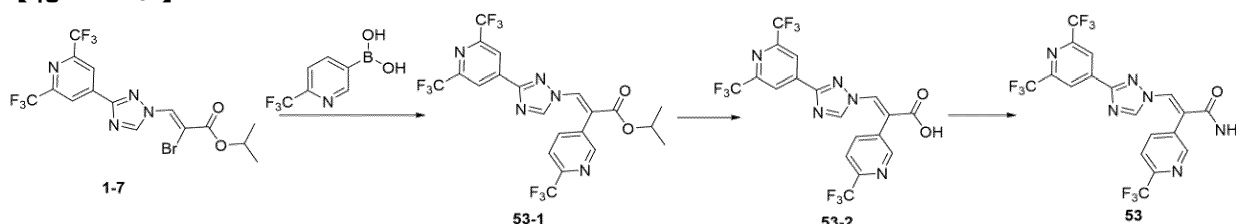
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H)。

【0531】

実施例 5 3

【0532】

【化 1 2 0】



【0533】

(1) 化合物 5 3-1 の製造

化合物 1-7 (300 mg)、6-トリフルオロメチル-3-ピリジンボロン酸 (145 mg) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に分散させ、炭酸カリウム (138.2 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (23.2 mg) 及び水 (0.8 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 5 3-1 を得た。

【0534】

(2) 化合物 5 3-2 の製造

化合物 5 3-1 (300 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (70 mg) 及び水 (10 mL) の溶液を滴下し、室温で 3 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 5 3-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0535】

(3) 化合物 53 の製造

化合物 53-2 (276 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (112 mg)、クロロギ酸イソブチル (152 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (117 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物 53 を合計 150 mg 得た。ESI-MS: $m/z = 497.05 [M+H]^+$ 。

【0536】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

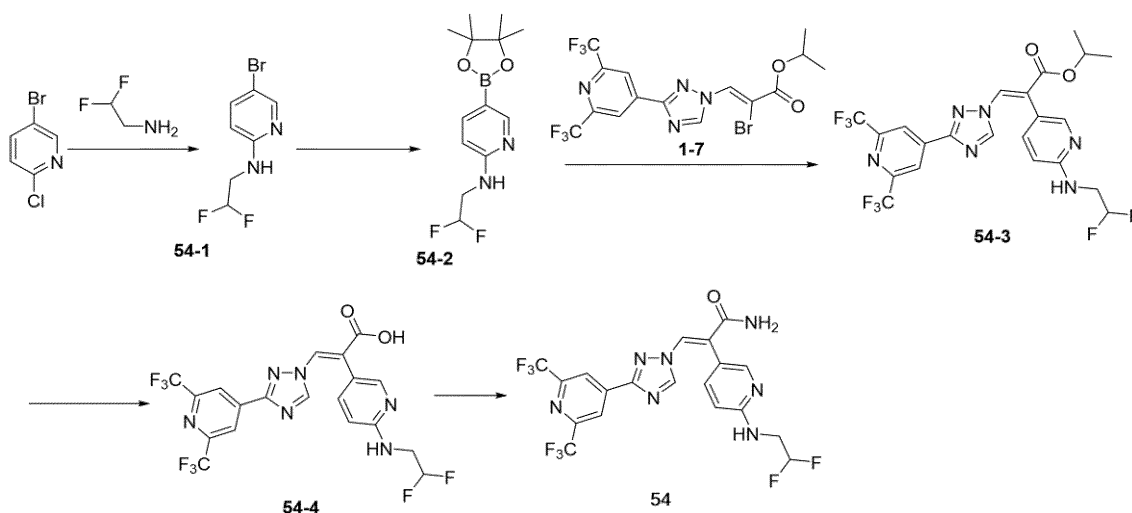
10

【0537】

実施例 54

【0538】

【化121】



20

30

【0539】

(1) 化合物 54-1 の製造

化合物である 5-ブromo-2-クロロピリジン (2.4 g)、2,2-ジフルオロエチルアミン (1.76 g) を 1,4-ジオキサン (30 mL) に分散させ、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (420 mg)、1,1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン (710 mg) 及びカリウム tert-ブトキシド (5.6 g) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 54-1 を得た。

【0540】

(2) 化合物 54-2 の製造

化合物 54-1 (200 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、ビス (ピナコラート) ジボロン (236 mg)、酢酸カリウム (331 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (62 mg) を加え、窒素ガス保護下、90℃ で 3 時間反応させた。水 (10 mL) を加えて希釈し、酢酸エチル (20 mL × 2) を加えて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、化合物 54-2 を得た。

40

【0541】

(3) 化合物 54-3 の製造

化合物 1-7 (332 mg)、54-2 (240 mg) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に分散させ、酢酸カリウム (207 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (25.7 mg) 及び水 (1 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して完全に反応させた。反

50

応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 54-3 を得た。

【0542】

(4) 化合物 54-4 の製造

化合物 54-3 (180 mg) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (41 mg) 及び水 (8 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 54-4 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0543】

(5) 化合物 54 の製造

化合物 54-4 (166 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (66 mg)、クロロギ酸イソブチル (89 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (69 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により 73 mg の化合物 54 を得た。ESI-MS: $m/z = 508.16 [M+H]^+$ 。

【0544】

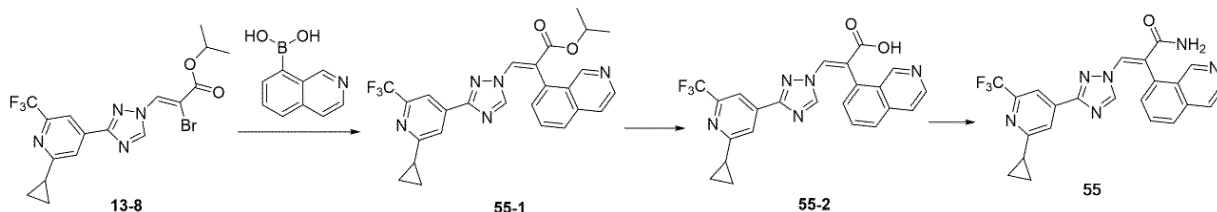
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31–7.19 (m, 3H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.08 (tt, $J = 56.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.73 (tdd, $J = 15.4, 6.1, 4.2$ Hz, 2H)。

【0545】

実施例 55

【0546】

【化122】



【0547】

(1) 化合物 55-1 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、イソキノリン-8-ボロン酸 (93.4 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 55-1 を得た。

【0548】

(2) 化合物 55-2 の製造

化合物 55-1 (170 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (43.4 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 55-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0549】

(3) 化合物 55 の製造

化合物 55-2 (171.5 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水

浴下でN-メチルモルホリン（76.8mg）、クロロギ酸イソブチル（103.8mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（79.8mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により30mgの化合物55を得た。ESI-MS： $m/z = 451.23 [M+H]^+$ 。

【0550】

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.12（s，1H），8.93（s，1H），8.51（d， $J = 12.6\text{ Hz}$ ，2H），8.07（d， $J = 8.2\text{ Hz}$ ，1H），8.01–7.76（m，2H），7.71–7.47（m，2H），7.38（s，1H），7.22（s，1H），7.03（s，1H），2.18（s，1H），1.05（d， $J = 8.3\text{ Hz}$ ，2H），0.84（s，2H）。

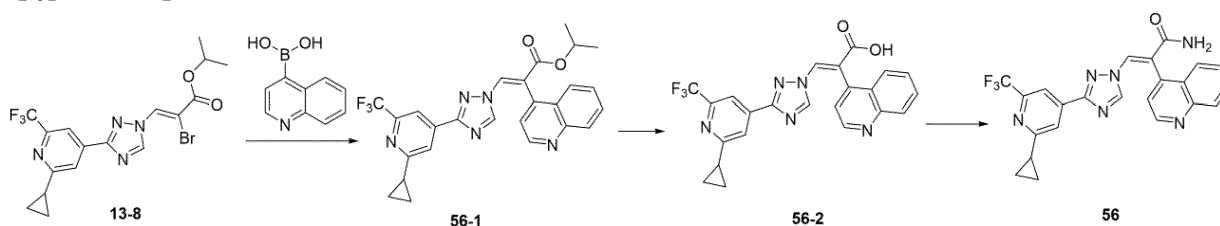
10

【0551】

実施例56

【0552】

【化123】



20

【0553】

（1）化合物56-1の製造

化合物13-8（200mg）、キノリン-4-ボロン酸（93.4mg）を1，4-ジオキサン（5mL）に分散させ、炭酸カリウム（186.57mg）、Pd（dppf） Cl_2 （14.6mg）及び水（0.5mL）を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物56-1を得た。

【0554】

30

（2）化合物56-2の製造

化合物56-1（160mg）をテトラヒドロフラン（4mL）に溶解し、氷水浴下水酸化リチウム水和物（40.8mg）及び水（4mL）の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物56-2を得、そのまま次の反応に用いる。

【0555】

（3）化合物56の製造

化合物56-2（144.4mg）をテトラヒドロフラン（5mL）に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン（64.7mg）、クロロギ酸イソブチル（87.4mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（67.2mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により60mgの化合物56を得た。ESI-MS： $m/z = 451.26 [M+H]^+$ 。

40

【0556】

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.00（s，1H），8.95（d， $J = 4.3\text{ Hz}$ ，1H），8.54（s，1H），8.13（d， $J = 8.4\text{ Hz}$ ，1H），7.82–7.70（m，2H），7.59（s，1H），7.52（t， $J = 7.6\text{ Hz}$ ，1H），7.42（d， $J = 4.3\text{ Hz}$ ，1H），7.23（s，1H），7.18（s，1H），7.05（s，1H），2.14（tt， $J = 8.3, 4.7\text{ Hz}$ ，

50

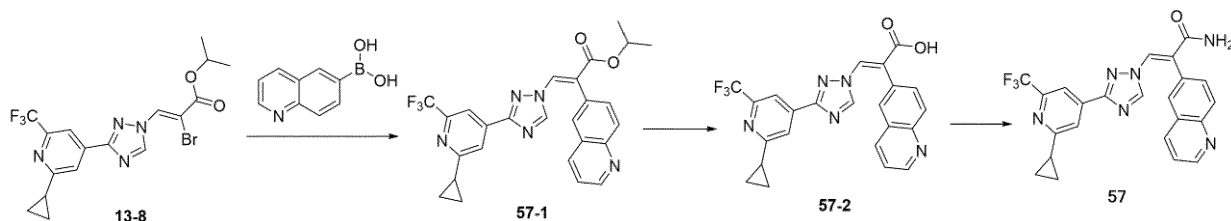
1 H), 1.06 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 2 H), 0.90–0.75 (m, 2 H)。

【0557】

実施例 57

【0558】

【化124】



10

【0559】

(1) 化合物 57-1 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、キノリン-6-ボロン酸 (93.4 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 57-1 を得た。

20

【0560】

(2) 化合物 57-2 の製造

化合物 57-1 (150 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (38.3 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 57-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0561】

(3) 化合物 57 の製造

化合物 57-2 (135.4 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (60.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (81.9 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (63 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により 30 mg の化合物 57 を得た。ESI-MS: $m/z = 451.21$ [M+H]⁺。

30

【0562】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.65–7.53 (m, 4 H), 7.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 2.10 (ddd, $J = 8.2, 6.5, 4.1$ Hz, 1 H), 1.03–0.98 (m, 2 H), 0.82–0.77 (m, 2 H)。

40

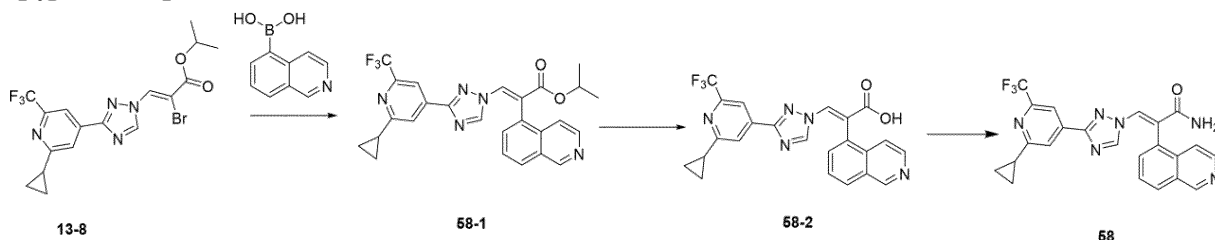
【0563】

実施例 58

【0564】

50

【化 1 2 5】



【0 5 6 5】

(1) 化合物 58-1 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、イソキノリン-5-ボロン酸 (93.4 mg) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90℃ まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 58-1 を得た。

【0 5 6 6】

(2) 化合物 58-2 の製造

化合物 58-1 (160 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (40.8 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 58-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0 5 6 7】

(3) 化合物 58 の製造

化合物 58-2 (144.4 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (64.7 mg)、クロロギ酸イソブチル (87.4 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (67.2 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により 40 mg の化合物 58 を得た。ESI-MS: m/z = 451.20 [M+H]⁺。

【0 5 6 8】

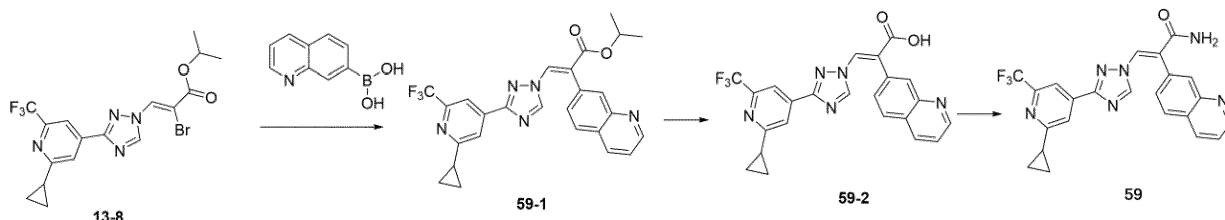
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.18 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H)。

【0 5 6 9】

実施例 59

【0 5 7 0】

【化 1 2 6】



10

20

30

40

50

【0571】

(1) 化合物59-1の製造

化合物13-8 (200 mg)、キノリン-7-ボロン酸 (93.4 mg) を1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物59-1を得た。

【0572】

(2) 化合物59-2の製造

化合物59-1 (145 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (37 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で4時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6~7に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物59-2を得、そのまま次の反応に用いる。

【0573】

(3) 化合物59の製造

化合物59-2 (135.4 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン (60.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (81.9 mg) を加え、30分間撹拌した。アンモニア水 (63 mg) を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により40 mgの化合物59を得た。ESI-MS: m/z = 451.22 [M+H]⁺。

【0574】

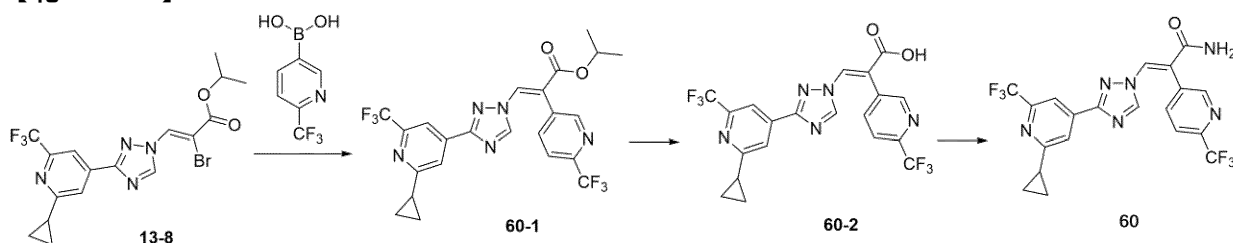
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.12 (tt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.01 (dt, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

【0575】

実施例60

【0576】

【化127】



【0577】

(1) 化合物60-1の製造

化合物13-8 (200 mg)、6-トリフルオロメチルピリジン-3-ボロン酸 (103.1 mg) を1, 4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd (dppf) Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物60-1を得た。

【0578】

(2) 化合物60-2の製造

10

20

30

40

50

化合物 60-1 (130 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (32 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 60-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

【0579】

(3) 化合物 60 の製造

化合物 60-2 (117.3 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (50.6 mg)、クロロギ酸イソブチル (68.3 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (52.5 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により 45 mg の化合物 60 を得た。ESI-MS: $m/z = 469.19 [M+H]^+$ 。

10

【0580】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.24 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.06 (dt, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 2H), 0.99–0.86 (m, 2H)。

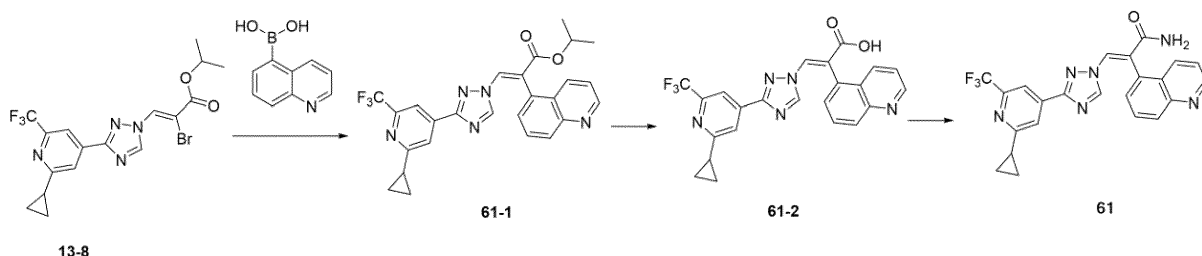
20

【0581】

実施例 61

【0582】

【化128】



30

【0583】

(1) 化合物 61-1 の製造

化合物 13-8 (200 mg)、キノリン-5-ボロン酸 (93.4 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に分散させ、炭酸カリウム (186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 及び水 (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で 90 °C まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付し、化合物 61-1 を得た。

【0584】

(2) 化合物 61-2 の製造

化合物 61-1 (220 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物 (56.6 mg) 及び水 (4 mL) の溶液を滴下し、室温で 4 時間反応させ、塩酸で反応液の pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物 61-2 を得、そのまま次の反応に用いる。

40

【0585】

(3) 化合物 61 の製造

化合物 61-2 (203.1 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に分散させ、氷水浴下で N-メチルモルホリン (91 mg)、クロロギ酸イソブチル (123 mg) を加え、30 分間攪拌した。アンモニア水 (94 mg) を滴下し、氷水浴下で 10 分間反応させ

50

、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（20 mL × 2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により70 mgの化合物61を得た。ESI-MS： $m/z = 451.21 [M+H]^+$ 。

【0586】

$^1\text{H NMR}$ （500 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.89（dd， $J = 4.1, 1.7$ Hz，1H），8.83（s，1H），8.51（s，1H），8.18–8.08（m，2H），7.84（dd， $J = 8.5, 7.1$ Hz，1H），7.57（s，1H），7.50（dd， $J = 7.0, 1.2$ Hz，1H），7.45（dd， $J = 8.5, 4.1$ Hz，1H），7.32（d， $J = 1.3$ Hz，1H），7.17（d， $J = 1.4$ Hz，1H），7.09（s，1H），2.16（tt， $J = 8.0, 4.7$ Hz，1H），1.06（dd， $J = 8.2, 2.8$ Hz，2H），0.85（q， $J = 4.2$ Hz，2H）。

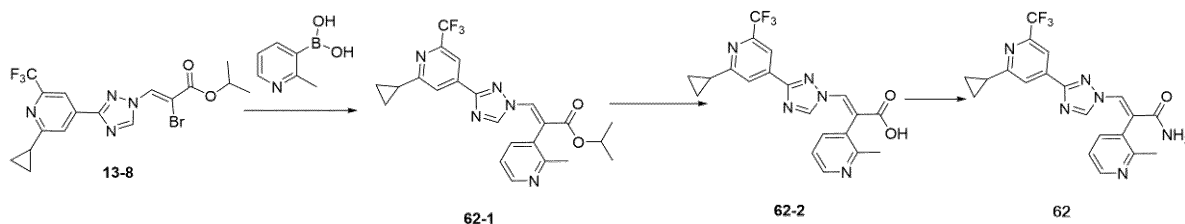
10

【0587】

実施例62

【0588】

【化129】



20

【0589】

（1）化合物62-1の製造

化合物13-8（200 mg）、2-メチルピリジン-3-ボロン酸（73.95 mg）を1,4-ジオキサン（5 mL）に分散させ、炭酸カリウム（186.6 mg）、Pd（dppf）Cl₂（14.6 mg）及び水（0.5 mL）を加え、窒素ガス保護下で90℃まで昇温して完全に反応させた。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物62-1を得た。

30

【0590】

（2）化合物62-2の製造

化合物62-1（140 mg）をテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、氷水浴下で水酸化リチウム水和物（38.5 mg）及び水（5 mL）の溶液を滴下し、室温で2時間反応させ、塩酸で反応液のpHを6～7に調整し、酢酸エチル（20 mL × 2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で蒸発乾固して化合物62-2を得、そのまま次の反応に用いる。

【0591】

（3）化合物62の製造

化合物62-2（124.6 mg）をテトラヒドロフラン（5 mL）に分散させ、氷水浴下でN-メチルモルホリン（60.7 mg）、クロロギ酸イソブチル（81.9 mg）を加え、30分間攪拌した。アンモニア水（63 mg）を滴下し、氷水浴下で10分間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（20 mL × 2）で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、液体が流出しなくなるまで濃縮し、分取精製により化合物62（72 mg）を得た。ESI-MS： $m/z = 415.27 [M+H]^+$ 。

40

【0592】

$^1\text{H NMR}$ （500 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.95（s，1H），8.52（dd， $J = 4.9, 1.8$ Hz，1H），8.31（s，1H），7.66（d， $J = 1.3$ Hz，1H），7.57–7.52（m，1H），7.50（dt， $J = 4.4, 2.4$ Hz，2H），7.29（dd， $J = 7.6, 4.9$ Hz，1H），7.14（s，1H）

50

), 2.28 (s, 3H), 2.27–2.23 (m, 1H), 1.09 (dt, J = 8.3, 3.2 Hz, 2H), 0.96–0.90 (m, 2H)。

【0593】

試験例1: *in vitro*細胞増殖阻害活性

1.1 Jurkat細胞増殖阻害活性測定

良好な成長状態にあるJurkat細胞を遠心管に採取し、細胞密度を 5×10^4 個/mLに調整し、96ウェルプレート(100 μ L/ウェル)に播種し、細胞インキュベーターで一晩培養した。ナノリットルピペッターを用いて、化合物を最終濃度が1000 nM~0.46 nMになるように添加し、2ウェルを設定すると同時にコントロールを設定した。細胞培養インキュベーターで72時間培養を続けた後、検出試薬CKK-8 (Dojindo Laboratories製、10 μ L/ウェル)を添加し、細胞培養インキュベーターで2時間インキュベートした後、Envisionマイクロプレートリーダーを用いて、450 nmにおける吸光度を測定し、4パラメーター分析を実施し、用量反応曲線をフィッティングし、IC₅₀を算出した。

10

【0594】

1.2 OCI-LY10細胞増殖阻害活性測定

良好な成長状態にあるOCI-LY10細胞を遠心管に採取し、細胞密度を 9×10^4 個/mLに調整し、96ウェルプレート(100 μ L/ウェル)に播種し、細胞インキュベーターで一晩培養した。ナノリットルピペッターを用いて、化合物を最終濃度が1000 nM~0.46 nMになるように添加し、2ウェルを設定すると同時にコントロールを設定した。細胞インキュベーターで72時間培養を続けた後、検出試薬CKK-8 (Dojindo Laboratories製、10 μ L/ウェル)を添加し、細胞インキュベーターで2時間インキュベートした後、Envisionマイクロプレートリーダーを用いて、450 nmにおける吸光度を測定し、4パラメーター分析を実施し、用量反応曲線をフィッティングし、IC₅₀を算出した。

20

【0595】

1.3 RPMI-8226細胞増殖阻害活性測定

良好な成長状態にあるRPMI-8226細胞を遠心管に採取し、細胞密度を調整し、96ウェルプレートに播種し、細胞培養インキュベーターで一晩培養した。ナノリットルピペッターを用いて化合物を添加し、コントロールを設定した。細胞インキュベーターで培養を続け、検出試薬を添加した。細胞インキュベーターで一定期間インキュベートした後、Envisionマイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。4パラメーター分析を実施し、用量反応曲線をフィッティングし、IC₅₀を算出した。

30

【0596】

詳細な結果は表1に示す。Jurkat細胞増殖阻害活性について、Aは $IC_{50} \leq 20$ nMを表す。OCI-LY10細胞増殖阻害活性について、+は $IC_{50} \leq 40$ nMを表す。

【0597】

40

【表 1】

表 1：化合物活性測定結果

化合物番号	Jurkat細胞増殖阻害活性 (IC ₅₀ , nM)	OCI-LY10細胞増殖阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
1	A	+
2	A	+
3	A	+
4	A	+
5	A	+
10	A	+
11	A	+
13	A	+
14	A	+
15	A	+
16	A	+
17	A	+
25	A	+
26	A	+
30	A	+
32	A	+
33	A	+
36	A	+
37	A	+
38	A	+
39	A	+
40	A	+
41	A	+
43	A	+
46	A	+
53	A	+
54	A	+
57	A	+
59	A	+
60	A	+

10

20

30

【0598】

本開示の化合物は、*in vitro*細胞増殖阻害活性試験において良好な結果を示している。

【0599】

40

試験例 2：*in vitro*肝ミクロソーム安定性

肝ミクロソームインキュベーションサンプルは、PBS緩衝液（pH=7.4）、肝ミクロソーム溶液（0.5mg/mL）、被験化合物及びNADPH+MgCl₂溶液を混合し、37℃、300rpmで1時間インキュベートして調製した。0時間サンプルは、PBS緩衝液（pH=7.4）、肝ミクロソーム溶液（0.5mg/mL）、被験化合物を混合して調製した。サンプルに内部標準物を含むアセトニトリル溶液を添加し、タンパク質を沈殿させて上清を調製し、希釈して、LC/MS/MS測定に用いた。試験結果を表2に示す。

【0600】

50

【表 2】

表2 関連化合物の *in vitro* 肝ミクロソーム代謝安定性

化合物番号	マウス肝ミクロソーム	ヒト肝ミクロソーム
	60min 余剰量 (%)	
1	97.97%	101.38%
2	87.82%	92.23%
3	94.26%	95.65%
4	93.27%	100.33%
5	99.03%	97.64%
8	98.98%	101.7%
10	93.99%	95.75%
11	89.63%	86.18%
13	91.15%	93.23%
14	83.14%	80.48%
15	88.38%	87.55%
16	90.60%	88.75%
17	95.11%	93.92%
21	99.28%	94.26%
25	94.66%	110.48%
26	90.27%	96.64%
27	94.24%	102.54%
30	89.94%	98.75%
32	95.08%	100.32%
33	98.21%	104.79%
34	87.79%	101.21%
38	83.25%	102.40%
39	89.18%	106.91%

10

20

30

【0601】

本開示の化合物は肝ミクロソーム安定性試験において良好な特性を示している。

【0602】

試験例3: *in vivo* 薬物動態学

3.1 マウスにおける薬物動態学

体重18～22gのICRマウスを、3～5日間順応させた後、1群あたりにマウス9匹となるように無作為に群分けし、3mg/kgの用量で胃内投与した。

【0603】

15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間の採血時点で、眼窩から採血して被検用の血漿サンプルを調製した。

40

【0604】

被検用の血漿サンプルと検量線用サンプルを20μL取り、内部標準物質を含むアセトニトリル溶液を加え、タンパク質を沈殿させて上清を得た。希釈した後、LC/MS/MS測定に用いた。

【0605】

ノンコンパートメントモデルを使用して薬物動態パラメータをフィッティングした。試験結果を表3に示す。

【0606】

50

【表 3】

表 3

化合物 番号	マウスへの単回静脈注射 1mpk				マウスへの経口投与 3mpk					
	AUC (0-24) (h*ng/mL)	AUC (0-∞) (h*ng/mL)	t1/2 (h)	CL (L/h/kg)	AUC (0-24) (h*ng/mL)	AUC (0-∞) (h*ng/mL)	Tmax(h)	t1/2 (h)	Cmax (ng/mL)	絶対的バイオアベ イラビリティ F(%)
2	874	879	1.26	1.14	2726	2731	3.0	2.57	483	103.93%
3	1544	1574	1.66	0.635	5277	5296	3.0	2.80	681	113.9%
15	1619	1629	1.34	0.614	4604	4654	3.0	3.48	599	94.77%
21	1629	1633	3.02	0.61	4754	4759	1.0	2.35	871	97.31%
38	1037	1044	1.41	0.958	3485	3804	1.0	2.55	874	112.06%

10

【0607】

本開示の化合物は、薬物動態試験において、良好なバイオアベイラビリティ、AUCなどの良好な特性を示しているが、これらに限定されない。

【0608】

3.2 マウスの脳分布

体重20～26gのICRマウスを3～5日間順応させた後、1群あたりにマウス3匹となるように無作為に群分けし、5mg/kgの用量で胃内投与した。

【0609】

3時間の採血時点で、眼窩から採血し、被検用の血漿サンプルを調製すると同時に、各時点の脳組織を取り出し、ホモジネートを秤量した。

20

【0610】

被検用の血漿及び組織のホモジネートサンプルと検量線用サンプルを20μL取り、アセトニトリル溶液を加えてタンパク質を沈殿させ、上清を得た。希釈した後、LC/MS/MS測定に用い、脳-血液比を計算した。

【0611】

本開示の化合物は脳-血液比が1未満であり、脳への取り込み量が低い結果を示した。

【0612】

試験例4：in vivo薬力学

OCIELY10ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫のNOD-SCIDマウスの皮下異種移植腫瘍モデルにおける薬効評価

30

(1) SPFレベルの雌のNOD-SCIDマウス(由来：Jiangsu Huachuang Xinnuo Pharmaceutical Technology Co., Ltd.)の右側腋にOCIELY10ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞を 1×10^7 細胞/マウス皮下接種した。平均腫瘍体積が約200mm³に達したとき、動物を対照群(溶媒対照群)と治療群(化合物群)に分けた。

【0613】

投与量を1mg/kg、2mg/kg、4mg/kg、投与頻度を1日1回とした。群分け日を0日目とし、群分け0日目から連続21日間胃内投与を開始した。

【0614】

あるいは、投与量を4mg/kg、投与頻度を週5回とし、群分け日を0日目とし、0日目から週5回、2週間連続で胃内投与を開始した。

40

【0615】

腫瘍体積を3日に1回測定し、同時にマウスの体重を測定してデータを記録した。マウスの一般的なパフォーマンスを毎日観察し、記録した。実験終了後、腫瘍を摘出し、重量を計り、写真を撮影した。

【0616】

検出指標と計算式は以下のとおりである。

腫瘍体積、TV(mm³) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (ここで、aは腫瘍の長径であり、bは腫瘍の短径である。)

相対腫瘍体積、RTV = TV_t / TV_0 (ここで、TV₀は0日目の腫瘍体積であり、

50

TV_t は各測定時の腫瘍体積である。)

相対腫瘍増殖率、 $T/C(\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (ここで、 T_{RTV} は治療群の RTV であり、 C_{RTV} は溶媒対照群の RTV である。)

腫瘍成長阻害率、 $TGI(\%) = (1 - TW / TW_0) \times 100\%$ (ここで、 TW は治療群の腫瘍重量であり、 TW_0 は溶媒対照群の腫瘍重量である。)

体重変化率、 $WCR(\%) = (W_{tt} - W_{t0}) / W_{t0} \times 100\%$ (ここで、 W_{t0} は0日目のマウスの体重であり、 W_{tt} は各測定時のマウスの体重である。)

具体的な試験結果は表4及び表5に示すとおりである。

【0617】

【表4】

表4 OCI-LY10細胞 (NOD-SCID) マウス皮下異種移植腫瘍への影響

化合物	用量	試験21日目			試験23日目	
		TV (mm ³) (mean±SD)	RTV (mean±SD)	T/C (%)	体重変化率 (%) (mean±SD)	TGI (%)
対照群	N/A	2260±850	10.8±4.3	----	9.9±4.7	----
化合物21	2mg/kg	520±178	2.4±0.4	22.2%	-2.0±6.5	89.3%*
化合物25	4mg/kg	360±105	1.8±0.6	16.7%	1.7±5.3	91.1%*

10

【0618】

備考：対照群と比較して、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ である。

【0619】

【表5】

表5 OCI-LY10細胞 (NOD-SCID) マウス皮下異種移植腫瘍への影響

群	用量	試験18日目			試験21日目	
		TV (mm ³) (mean±SD)	RTV (mean±SD)	T/C (%)	体重変化率 (%) (mean±SD)	TGI (%)
対照群	N/A	1525±586	7.8±3.5	----	7.9±1.0	----
化合物11	4mg/kg	326±52	1.7±0.2	21.8%	0.6±8.1	89.7%**

20

【0620】

備考：対照群と比較して、** $p < 0.01$ である。

【0621】

本開示の化合物は、試験において顕著な毒性を示さず、結果として、良好な腫瘍成長阻害率を示した。

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/128251
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 249/08(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4196(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 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; A61K; 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) CCNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 正大天晴, 刘飞, 徐宏江, 彭岩, 施伟, 周佳伟, 顾佳佳, 三唑, 吡啶, 核输出蛋白, 染色体维持蛋白, 瘤, 癌, 结构式检索, structural formula search, triazol-, pyridyl, exportin, CRM, XPO, tumor, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021252900 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 16 December 2021 (2021-12-16) description, paragraphs 3-70	1-15
X	WO 2020092965 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 07 May 2020 (2020-05-07) description, paragraphs 3-262 and 271-289	1-15
A	CN 105339358 A (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 17 February 2016 (2016-02-17) description, paragraphs 23-345, and embodiments 1-5	1-15
A	CN 112538069 A (SUZHOU AIHE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 23 March 2021 (2021-03-23) description, paragraphs 5-33, and embodiments 1-2	1-15
A	CN 113045550 A (SHENZHEN JIKANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 29 June 2021 (2021-06-29) description, paragraphs 18-35, and embodiment 1	1-15
A	CN 113248474 A (WANG NENG NENG) 13 August 2021 (2021-08-13) description, paragraphs 4-15, and embodiments 1-3	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 09 December 2022		Date of mailing of the international search report 16 December 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/128251

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017117529 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 06 July 2017 (2017-07-06) description, paragraphs 20-146, and embodiments 1-6	1-15
A	CN 112566902 A (XW LABORATORIES INC.) 26 March 2021 (2021-03-26) description, paragraphs 9-289, and embodiments 1-24	1-15
A	CN 110592141 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 20 December 2019 (2019-12-20) description, paragraphs 7-154, and embodiments 1-5	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/128251

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 15 relates to a method for treating or preventing a disease of a human or animal body, but the present search report was formed on the basis of a pharmaceutical use of a compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/128251

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021252900	A1	16 December 2021	None			
WO	2020092965	A1	07 May 2020	None			
CN	105339358	A	17 February 2016	US	2020199099	A1	25 June 2020
				JP	2016522266	A	28 July 2016
				SG	11201510036 T	A	28 January 2016
				EP	3492455	A1	05 June 2019
				IL	261612	A	31 October 2018
				ES	2724275	T3	09 September 2019
				EP	3010892	A1	27 April 2016
				ZA	201509015	B	25 July 2018
				MX	2015016983	A	21 July 2016
				KR	20210137223	A	17 November 2021
				WO	2014205389	A1	24 December 2014
				JP	2020172527	A	22 October 2020
				EA	201690044	A1	31 May 2016
				TR	201904455	T4	22 April 2019
				CY	1122730	T1	12 March 2021
				BR	112015032071	A2	25 July 2017
				AU	2014284168	A1	24 December 2015
				HR	P20190524	T1	17 May 2019
				UA	119238	C2	27 May 2019
				IL	243099	D0	01 February 2016
				CN	110183422	A	30 August 2019
				NZ	714931	A	26 February 2021
				RS	58581	B1	31 May 2019
				CA	2915365	A1	24 December 2014
				KR	20160029076	A	14 March 2016
				US	2022177445	A1	09 June 2022
				AU	2019200147	A1	31 January 2019
				US	2018155317	A1	07 June 2018
				HK	1223936	A1	11 August 2017
				PT	3010892	T	12 April 2019
				ME	03421	B	20 January 2020
				LT	3010892	T	10 April 2019
				US	2016152596	A1	02 June 2016
				CN	110386919	A	29 October 2019
				PL	3010892	T3	31 July 2019
				DK	3010892	T3	15 April 2019
				SI	3010892	T1	31 May 2019
				AU	2020277088	A1	24 December 2020
				HU	E042800	T2	29 July 2019
CN	112538069	A	23 March 2021	None			
CN	113045550	A	29 June 2021	None			
CN	113248474	A	13 August 2021	None			
WO	2017117529	A1	06 July 2017	MA	43529	A	07 November 2018
				US	2019016690	A1	17 January 2019
				EP	3397633	A1	07 November 2018
CN	112566902	A	26 March 2021	EP	3802501	A1	14 April 2021
				CA	3102650	A1	12 December 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/128251

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				AU	2019283096	A1		01 July 2021	
				AU	2022201688	A1		31 March 2022	
				TW	202014186	A		16 April 2020	
				US	2021087177	A1		25 March 2021	
				CN	115089586	A		23 September 2022	
				WO	2019233447	A1		12 December 2019	
				WO	2019232724	A1		12 December 2019	
				JP	2021525781	A		27 September 2021	
				JP	2022078109	A		24 May 2022	
CN	110592141	A	20 December 2019	WO	2019238091	A1		19 December 2019	
				JP	2021526863	A		11 October 2021	
				EP	3825409	A1		26 May 2021	
				KR	20210018479	A		17 February 2021	
				US	2021207175	A1		08 July 2021	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/128251

A. 主题的分类 C07D 249/08(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4196(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CCNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPDOC, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 正大天晴, 刘飞, 徐宏江, 彭岩, 施伟, 周佳伟, 顾佳佳, 三唑, 吡啶, 核输出蛋白, 染色体维持蛋白, 瘤, 癌, 结构式检索, triazol+, pyridyl, exportin, CRM, XP0, tumor, cancer		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021252900 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 2021年12月16日 (2021 - 12 - 16) 说明书第3-70段	1-15
X	WO 2020092965 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 说明书第3-262、271-289段	1-15
A	CN 105339358 A (卡尔药药物治疗公司) 2016年2月17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第23-345段、实施例1-5	1-15
A	CN 112538069 A (苏州艾和医药科技有限公司) 2021年3月23日 (2021 - 03 - 23) 说明书第5-33段、实施例1-2	1-15
A	CN 113045550 A (深圳济康医药科技有限公司) 2021年6月29日 (2021 - 06 - 29) 说明书第18-35段、实施例1	1-15
A	CN 113248474 A (王能能) 2021年8月13日 (2021 - 08 - 13) 说明书第4-15段、实施例1-3	1-15
A	WO 2017117529 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.) 2017年7月6日 (2017 - 07 - 06) 说明书第20-146、实施例1-6	1-15
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年12月9日		国际检索报告邮寄日期 2022年12月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 彭英桂 电话号码 (86-10)53962150

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/128251
G. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 112566902 A (凯瑞康宁生物工程武汉有限公司) 2021年3月26日 (2021 - 03 - 26) 说明书第9-289段、实施例1-24	1-15
A	CN 110592141 A (中国科学院上海有机化学研究所 等) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 说明书第7-154段、实施例1-5	1-15

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/128251
第II栏	某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)	
根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：		
1.	☒ 权利要求： 15 因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即： [1] 权利要求15涉及人体或动物体的疾病的治疗或预防方法，但是本检索报告是针对化合物或组合物的制药用途作出的。	10
2.	☐ 权利要求： 因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：	
3.	☐ 权利要求： 因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。	20
		30
		40
		50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/128251

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO	2021252900	A1	2021年12月16日	无	
WO	2020092965	A1	2020年5月7日	无	
CN	105339358	A	2016年2月17日	US 2020199099 A1 2020年6月25日	10
				JP 2016522266 A 2016年7月28日	
				SG 11201510036T A 2016年1月28日	
				EP 3492455 A1 2019年6月5日	
				IL 261612 A 2018年10月31日	
				ES 2724275 T3 2019年9月9日	
				EP 3010892 A1 2016年4月27日	
				ZA 201509015 B 2018年7月25日	
				MX 2015016983 A 2016年7月21日	
				KR 20210137223 A 2021年11月17日	
				WO 2014205389 A1 2014年12月24日	
				JP 2020172527 A 2020年10月22日	
				EA 201690044 A1 2016年5月31日	
				TR 201904455 T4 2019年4月22日	20
				CY 1122730 T1 2021年3月12日	
				BR 112015032071 A2 2017年7月25日	
				AU 2014284168 A1 2015年12月24日	
				HR P20190524 T1 2019年5月17日	
				UA 119238 C2 2019年5月27日	
				IL 243099 D0 2016年2月1日	
				CN 110183422 A 2019年8月30日	
				NZ 714931 A 2021年2月26日	
				RS 58581 B1 2019年5月31日	
				CA 2915365 A1 2014年12月24日	
				KR 20160029076 A 2016年3月14日	
				US 2022177445 A1 2022年6月9日	
				AU 2019200147 A1 2019年1月31日	30
				US 2018155317 A1 2018年6月7日	
				HK 1223936 A1 2017年8月11日	
				PT 3010892 T 2019年4月12日	
				ME 03421 B 2020年1月20日	
				LT 3010892 T 2019年4月10日	
				US 2016152596 A1 2016年6月2日	
				CN 110386919 A 2019年10月29日	
				PL 3010892 T3 2019年7月31日	
				DK 3010892 T3 2019年4月15日	
				SI 3010892 T1 2019年5月31日	
				AU 2020277088 A1 2020年12月24日	
				HU E042800 T2 2019年7月29日	
CN	112538069	A	2021年3月23日	无	40
CN	113045550	A	2021年6月29日	无	
CN	113248474	A	2021年8月13日	无	
WO	2017117529	A1	2017年7月6日	MA 43529 A 2018年11月7日	
				US 2019016690 A1 2019年1月17日	
				EP 3397633 A1 2018年11月7日	
CN	112566902	A	2021年3月26日	EP 3802501 A1 2021年4月14日	
				CA 3102650 A1 2019年12月12日	

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/128251	
检索报告引用的专利文件				同族专利	公布日 (年/月/日)
				AU 2019283096	A1 2021年7月1日
				AU 2022201688	A1 2022年3月31日
				TW 202014186	A 2020年4月16日
				US 2021087177	A1 2021年3月25日
				CN 115089586	A 2022年9月23日
				WO 2019233447	A1 2019年12月12日
				WO 2019232724	A1 2019年12月12日
				JP 2021525781	A 2021年9月27日
				JP 2022078109	A 2022年5月24日
CN 110592141 A	2019年12月20日			WO 2019238091	A1 2019年12月19日
				JP 2021526863	A 2021年10月11日
				EP 3825409	A1 2021年5月26日
				KR 20210018479	A 2021年2月17日
				US 2021207175	A1 2021年7月8日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(32)優先日 令和4年7月19日(2022.7.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202211274771.0

(32)優先日 令和4年10月18日(2022.10.18)

(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,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,CV,CV,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

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 徐 宏 江

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 彭 岩

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 施 偉

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 周 佳 偉

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

(72)発明者 顧 佳 佳

中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市郁州南路 3 6 9 号

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 BC67 CB09 GA02 GA07 GA08 GA09

MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC41