

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7665774号
(P7665774)

(45)発行日 令和7年4月21日(2025.4.21)

(24)登録日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 271/07 (2006.01)

C 0 7 D 271/07

C S P

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

請求項の数 14 (全71頁)

(21)出願番号 特願2023-556885(P2023-556885)

(86)(22)出願日 令和4年3月18日(2022.3.18)

(65)公表番号 特表2024-511015(P2024-511015
A)

(43)公表日 令和6年3月12日(2024.3.12)

(86)国際出願番号 PCT/CN2022/081686

(87)国際公開番号 WO2022/194278

(87)国際公開日 令和4年9月22日(2022.9.22)

審査請求日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(31)優先権主張番号 202110298570.3

(32)優先日 令和3年3月19日(2021.3.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202110443424.5

(32)優先日 令和3年4月23日(2021.4.23)

最終頁に続く

(73)特許権者 516304780

メッドシャイン ディスカバリー インコ
ーポレイテッド中華人民共和国, ジャンス 2 1 0 0 3
2, ナンジン, ジャンベイ ニュー ディ
ストリクト, ガオシン ロード ナンバー
9, ルーム 2 1 8

(74)代理人 110001519

弁理士法人太陽国際特許事務所

(72)発明者 チャン、シヨンビン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハ
イ プートン ニュー エリア フートーチ
ョン ロード 2 8 8

(72)発明者 ユイ、タオ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハ
最終頁に続く

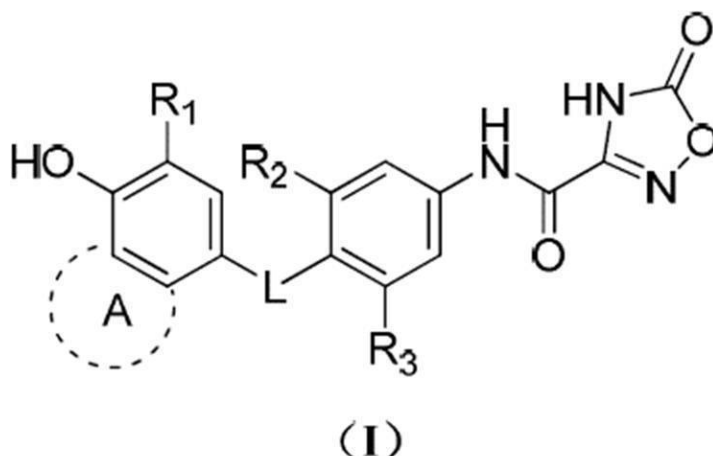
(54)【発明の名称】 二環式フェノール系化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表される化合物又はその薬学に許容される塩。

【化1】



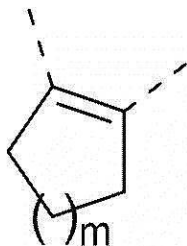
(ただし、

R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、及び I から選択され、
 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、及び C_{1-3} アルキル から選択され、前記 C_{1-3} アルキル は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

L は、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、

環 A は、

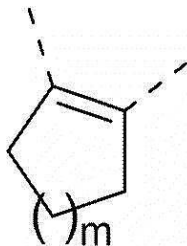
【化 3】



10

であり、

【化 4】



20

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

m は、独立して 0、1 及び 2 から選択され、

R_b は、それぞれ独立して F、Cl、Br 及び I から選択され、

30

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル 及び C_{1-3} アルコキシ から選択され、前記 C_{1-3} アルキル 及び C_{1-3} アルコキシ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、 R は F、Cl、Br、及び I から独立に選択される。))

【請求項 2】

R_1 は、独立して H、F、Cl、及び Br から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、及び CH_3 から選択され、前記 CH_3 は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 4】

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 から選択される、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から選択され、前記 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から

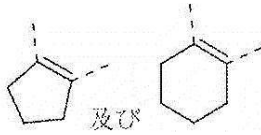
50

選択される、請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

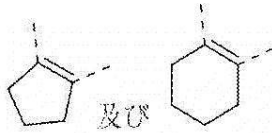
環 A は、

【化 5】



から選択され、前記

【化 6】

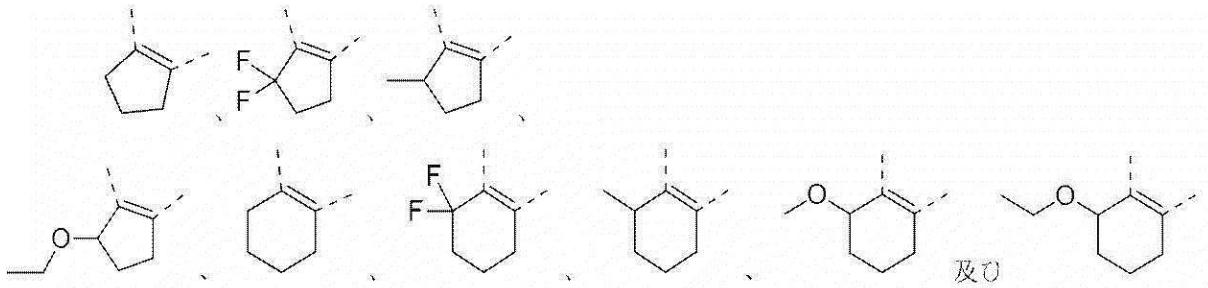


は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

環 A は、

【化 7】



から選択される、請求項 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

構造単位

10

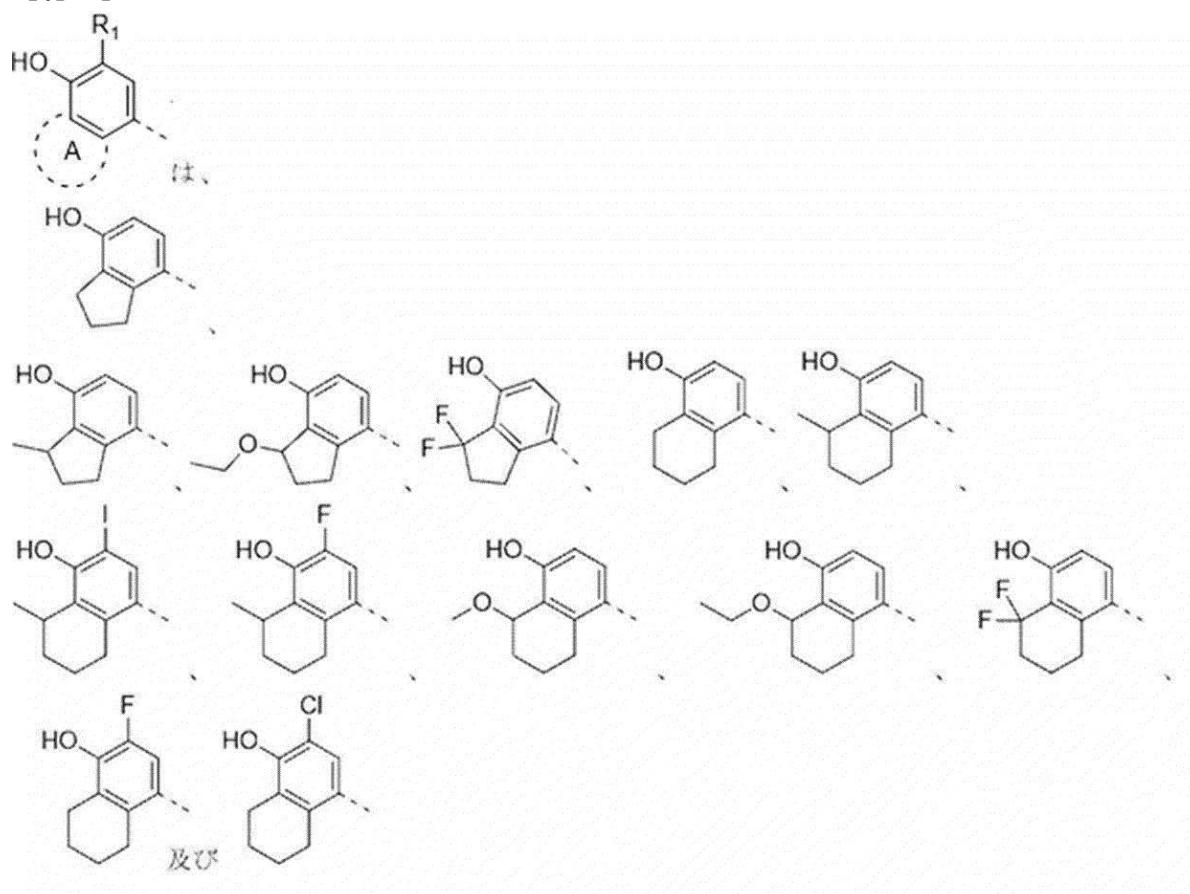
20

30

40

50

【化 9】



10

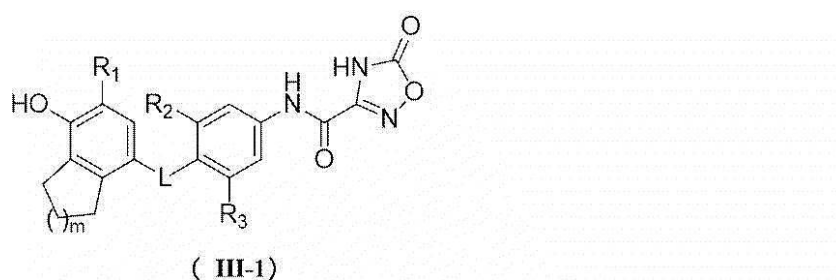
20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

下記の式から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 10】



30

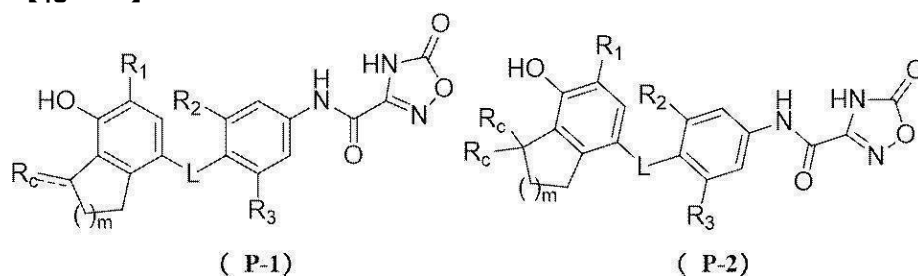
(ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L 、及び m は、請求項 1 に定義された通りである。)

40

【請求項 11】

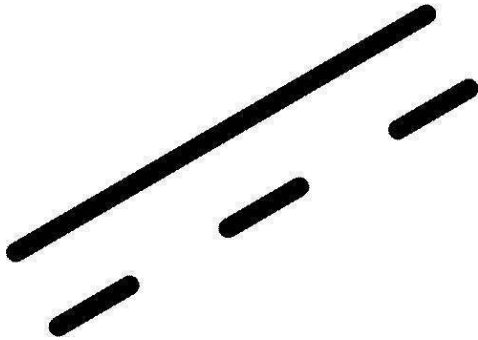
下記の式から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 11】



50

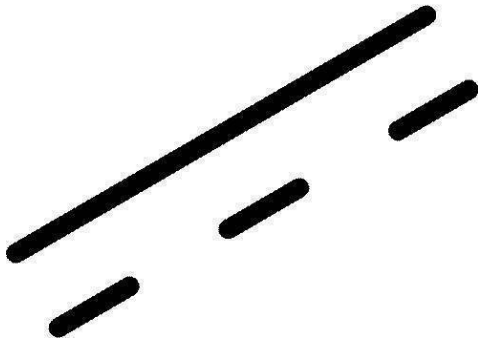
(ただし、
【化 1 2】



10

が単結合である場合、 R_c は、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシであり、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、

【化 1 3】



20

が二重結合である場合、 R_c は、 $=O$ であり、

30

R_1 、 R_2 、 R_3 、L及びmは、請求項1に定義された通りである。）

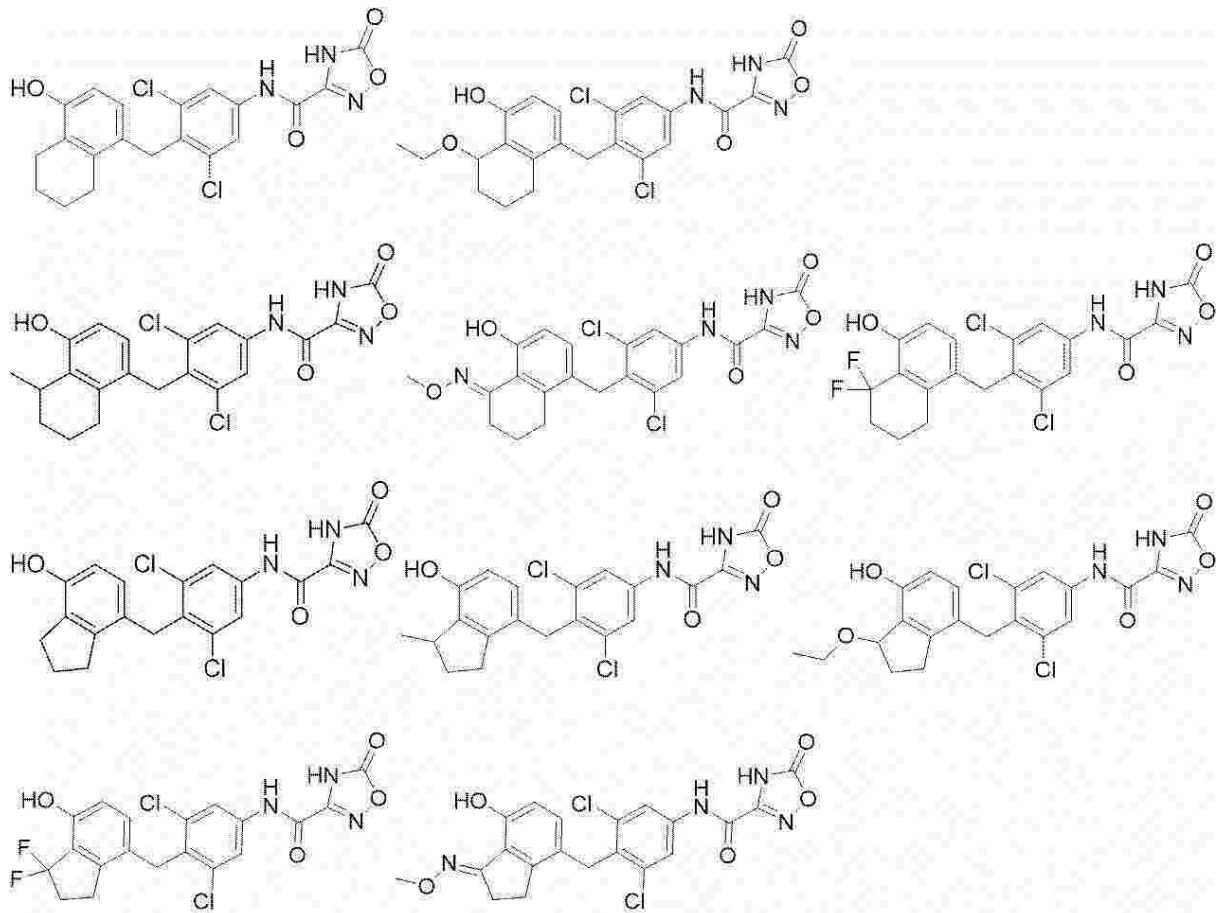
【請求項 1 2】

下記の式から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

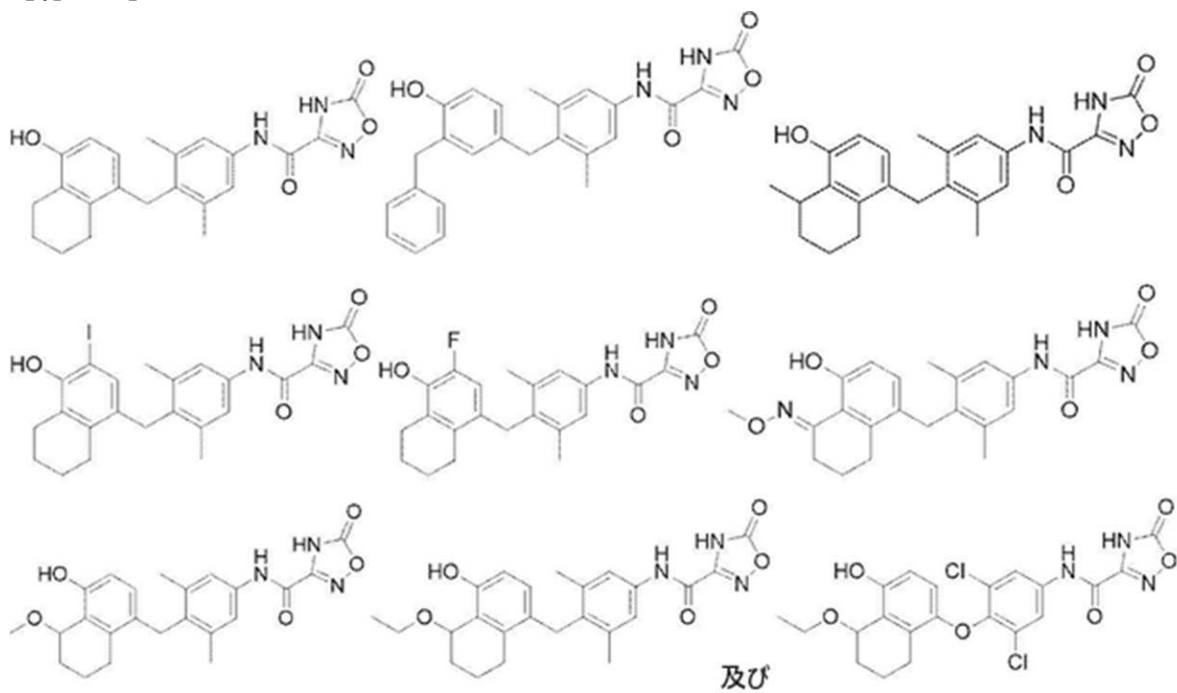
40

50

【化 1 4】



【化 1 5】



【請求項 1 3】

下記の式から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

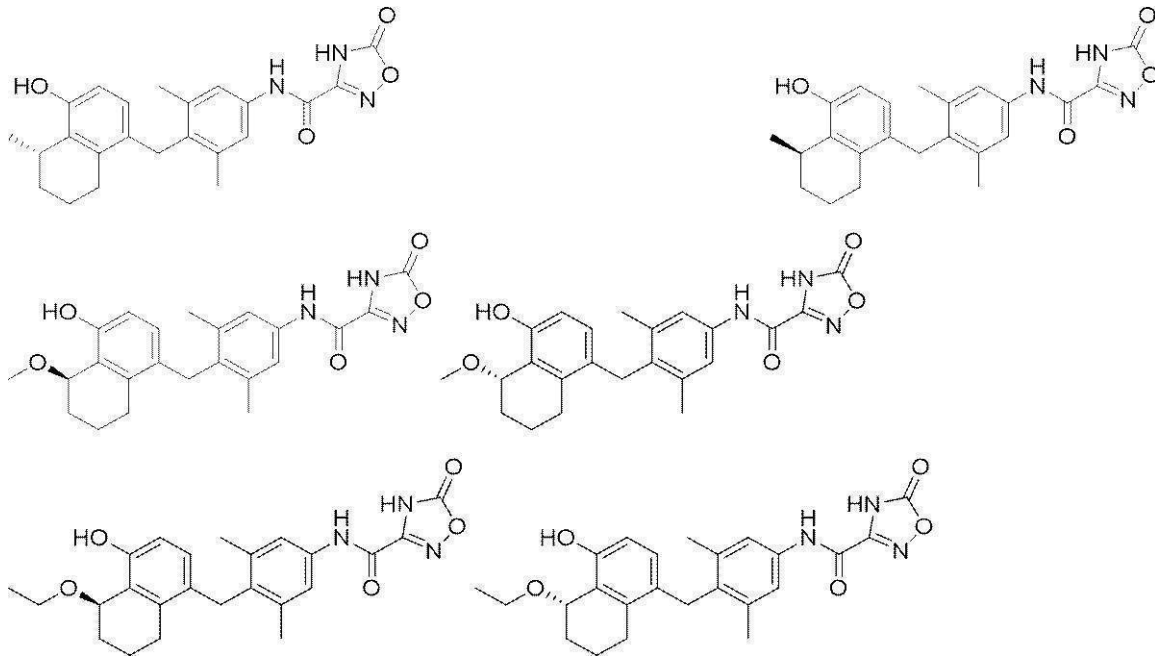
20

30

40

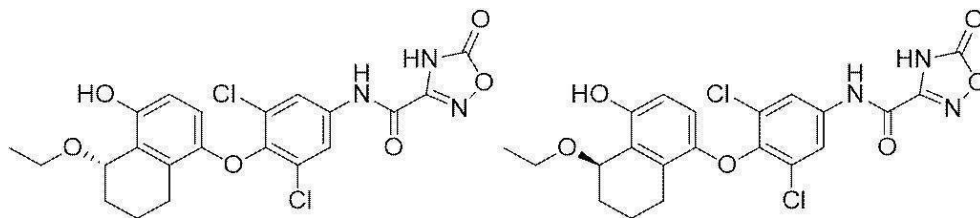
50

【化 1 6】



10

【化 1 7】



20

【請求項 1 4】

非アルコール性脂肪肝炎を治療するために用いられる医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一連の二環式フェノール系化合物及びその使用に関し、具体的には、式 (I I I) で表される化合物及びその薬学的に許容される塩を開示する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本出願は以下の優先権を主張する：

C N 2 0 2 1 1 0 2 9 8 5 7 0 . 3、出願日は：2 0 2 1 年 0 3 月 1 9 日であり、

C N 2 0 2 1 1 0 4 4 3 4 2 4 . 5、出願日は：2 0 2 1 年 0 4 月 2 3 日であり、

C N 2 0 2 2 1 0 1 0 7 8 9 6 . 8、出願日は：2 0 2 2 年 0 1 月 2 8 日である。

40

【0 0 0 3】

甲状腺ホルモン受容体 (T H R) には、T H R α と T H R β の 2 つのサブタイプがある。過去数十年にわたり、G C - 1、K B 1 4 1、K B 2 1 1 5 などを含む、様々な T H R β アゴニストは、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎などの代謝障害の治療に使用するために開発された。しかし、骨格及び心臓への副作用がさらなる開発を阻害し、例えば、K B 2 1 1 5 はイヌにおいて軟骨損傷が発見されたため、第 I I I 相臨床試験から中止された。T H R α は主に脳、心臓及び骨格筋に分布しており、破骨細胞の活性を高めて骨密度の低下を引き起こす可能性がある。従って、人々はこれら

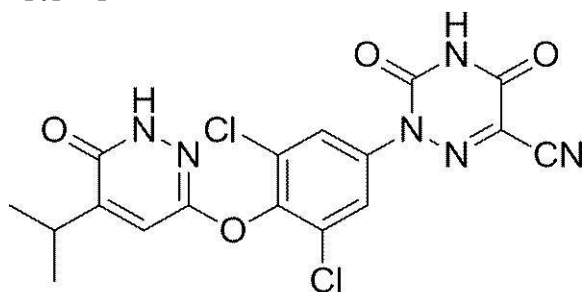
50

の副作用が $\text{THR}\alpha$ サブタイプのアゴニズムによって引き起こされていると考えており、標的選択性と肝組織選択性を高めることで副作用を回避したいと期待している。当該戦略の代表的なアゴニストは MGL-3196 と VK-2809 であり、安全性と有効性はいずれも臨床試験を通じて初歩的に検証されている。従って、肝臓組織に特異的に分布し、甲状腺ホルモン受容体サブタイプに対する高い選択性を備えた甲状腺ホルモン類似体の開発は、重要な臨床的価値を持っている。

【0004】

文献 (J. Med. Chem. 2014, 57, 3912-3923) によれば、 $\text{THR}\beta$ アゴニスト MGL-3196 の構造は下記の通りである。

【化1】



MGL-3196

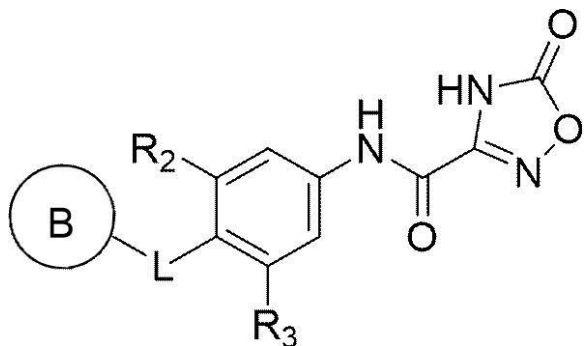
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、式 (III) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化2】

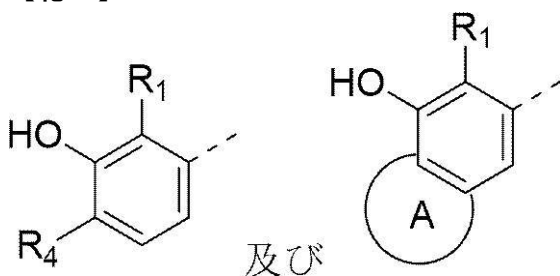


(III)

ただし、

環 B は、

【化3】



から選択され、

R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、I 及び C_1-3 アルキルから選択され、前記 C_1

-3 アルキルは、任意選択で1、2又は3つの R_a により置換され、

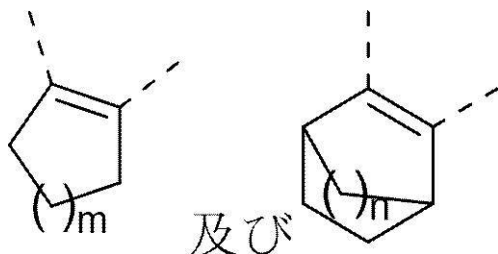
R_2 及び R_3 は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 アルコキシから選択され、前記 C_1-3 アルキル及び C_1-3 アルコキシは、任意選択で1、2又は3つの R_b により置換され、

R_4 は、 C_1-3 アルキル-フェニルから選択され、

Lは、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、

環Aは、フェニル、5～6員ヘテロアリール、

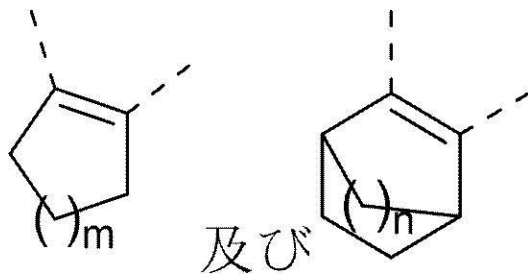
【化4】



10

から選択され、前記フェニル、5～6員ヘテロアリール、

【化5】



20

は、任意選択で1、2又は3つの R_c により置換され、

n及びmは、それぞれ独立して0、1及び2から選択され、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立してF、Cl、Br及びIから選択され、

R_c は、独立してF、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $=N-C_1-3$ アルコキシ、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 アルコキシから選択され、前記 $=N-C_1-3$ アルコキシ、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換される。

30

本発明の一部の実施形態において、上記 R_1 は、独立してH、F、Cl、Br、I及び CH_3 から選択され、前記 CH_3 は、任意選択で1、2又は3つの R_a により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0006】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_1 は、独立してH、F、Cl、Br、I、 CH_3 及び CF_3 から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

本発明の一部の実施形態において、上記 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 及び OCH_3 から選択され、前記 CH_3 及び OCH_3 は、任意選択で1、2又は3つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

40

【0007】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 及び OCH_3 から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

本発明の一部の実施形態において、上記 R_c は、独立してF、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から選択され、前記 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 は、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、他の変量は本発明で定

50

義された通りである。

【0008】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_c は、独立してF、Cl、Br、I、=O、 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から選択され、前記 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 は、任意選択で1、2又は3つのRにより置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

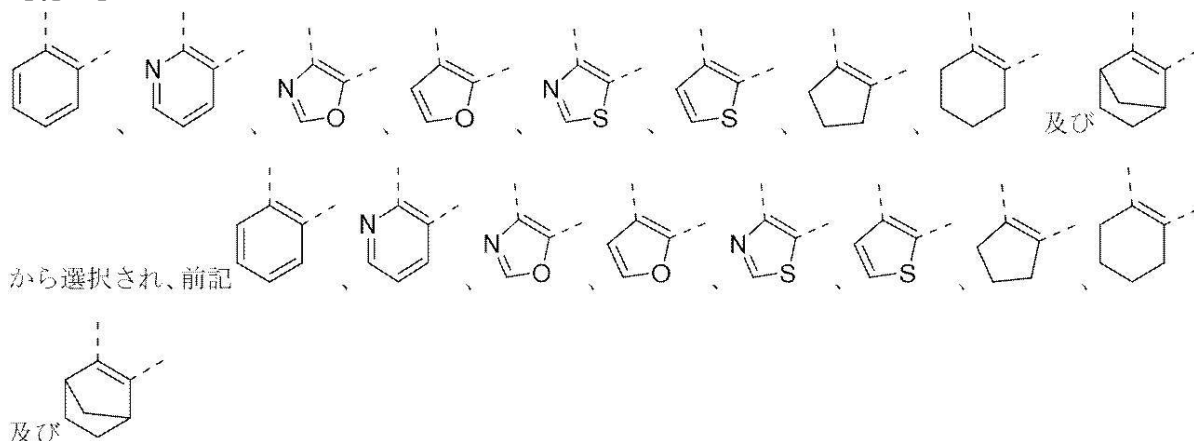
本発明の一部の実施形態において、上記 R_c は、独立してF、Cl、Br、I、=O、 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

10

【0009】

本発明の一部の実施形態において、上記環Aは、

【化6】



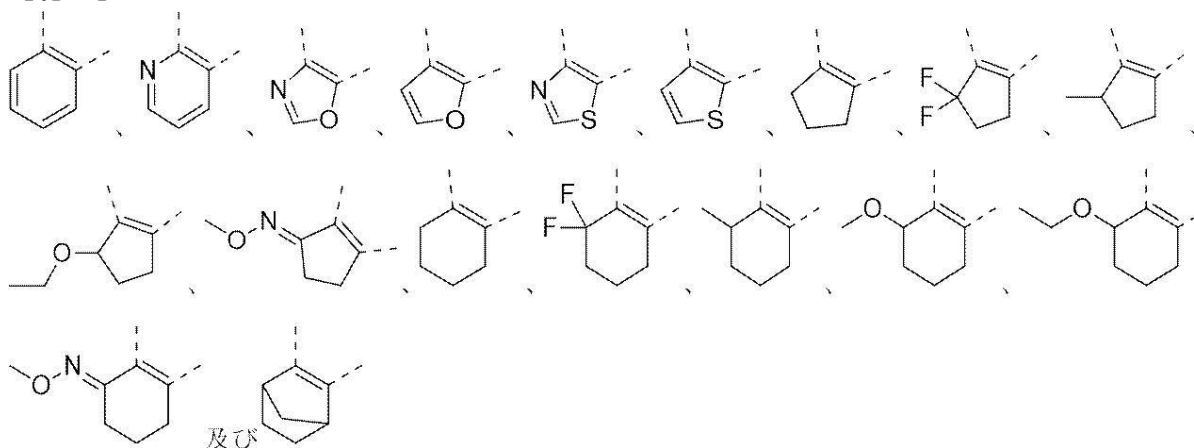
20

は、任意選択で1、2又は3つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0010】

本発明の一部の実施形態において、上記環Aは、

【化7】



30

40

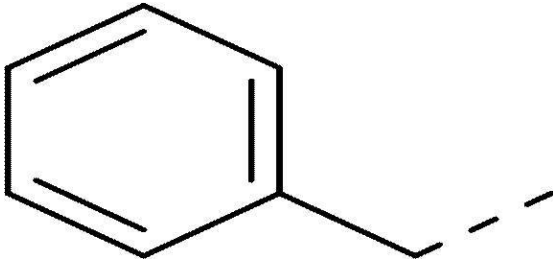
から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0011】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_4 は、

50

【化 8】



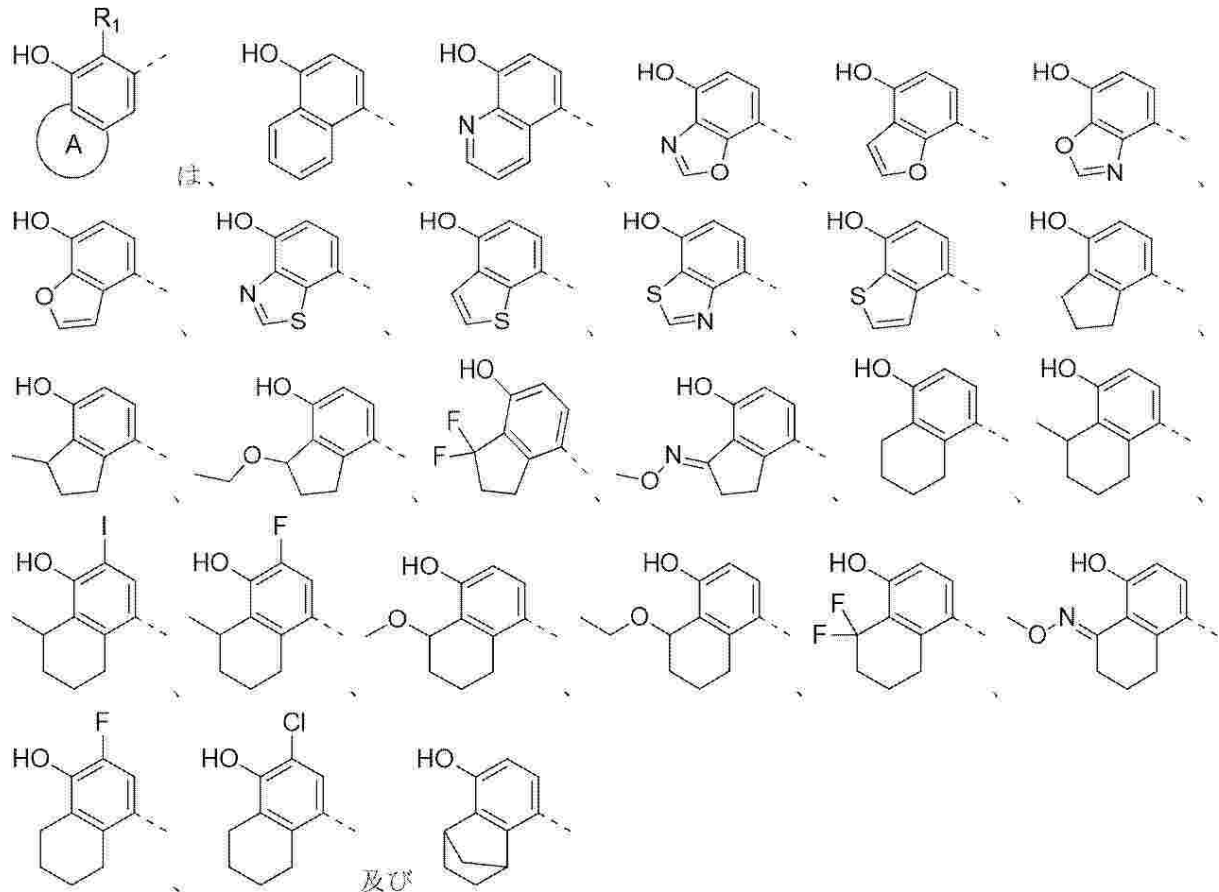
から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

10

【0012】

本発明の一部の実施形態において、上記構造単位

【化 9】



20

30

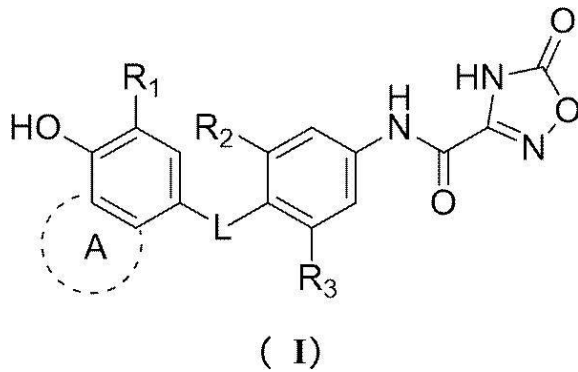
から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0013】

本発明は、式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【化 1 0】



10

ただし、

R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、I 及び C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_a により置換され、

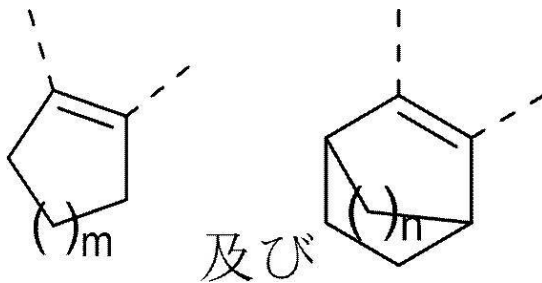
R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

L は、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、

環 A は、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、

20

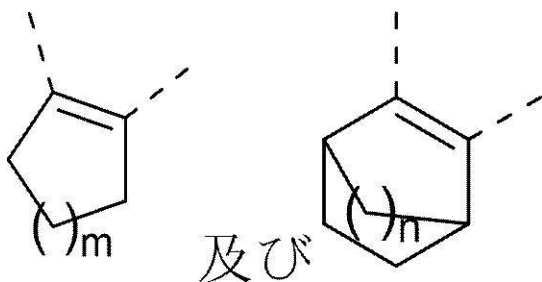
【化 1 1】



から選択され、前記フェニル、5～6 員ヘテロアリール、

30

【化 1 2】



は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

n 及び m は、それぞれ独立して 0、1 及び 2 から選択され、

40

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して F、Cl、Br 及び I から選択され、

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $=N-C_{1-3}$ アルコキシ、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 $=N-C_{1-3}$ アルコキシ、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

R は、独立して F、Cl、Br 及び I から選択される。

【0 0 1 4】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、I 及び CH_3 から選択され、前記 CH_3 は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_a により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

本発明の一部の実施形態において、上記 R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、I、C

50

H₃ 及び C F₃ から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0015】

本発明の一部の実施形態において、上記 R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃ 及び OCH₃ から選択され、前記 CH₃ 及び OCH₃ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

本発明の一部の実施形態において、上記 R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃ 及び OCH₃ から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0016】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_c は、独立して F、Cl、Br、I、=O、=N-O-CH₃、=N-O-CH₂CH₃、CH₃、OCH₃ 及び OCH₂CH₃ から選択され、前記 =N-O-CH₃、=N-O-CH₂CH₃、CH₃、OCH₃ 及び OCH₂CH₃ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

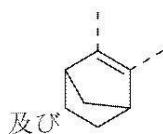
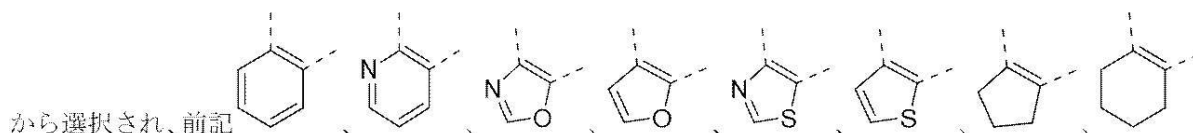
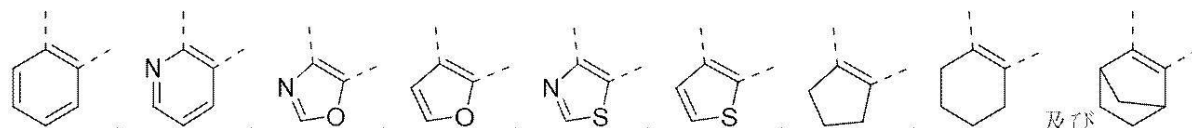
【0017】

本発明の一部の実施形態において、上記 R_c は、独立して F、Cl、Br、I、=O、=N-O-CH₃、=N-O-CH₂CH₃、CH₃、OCH₃ 及び OCH₂CH₃ から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0018】

本発明の一部の実施形態において、上記環 A は、

【化 13】



は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0019】

本発明の一部の実施形態において、上記環 A は、

10

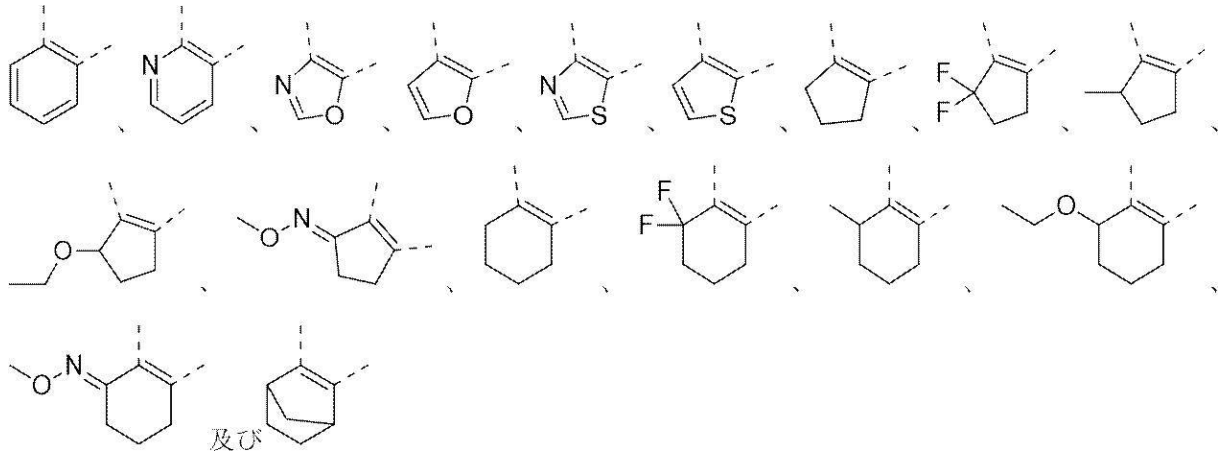
20

30

40

50

【化 1 4】



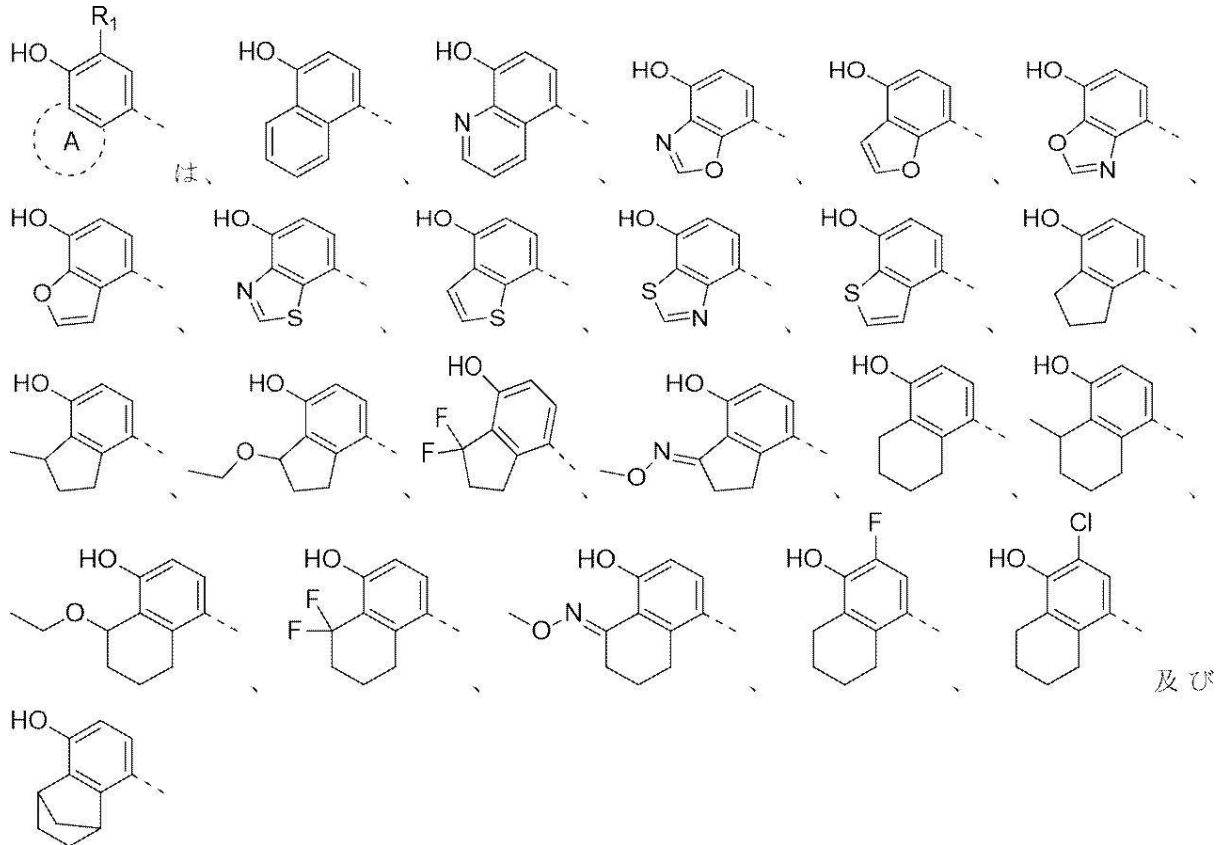
10

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0 0 2 0】

本発明の一部の実施形態において、上記構造単位

【化 1 5】



20

30

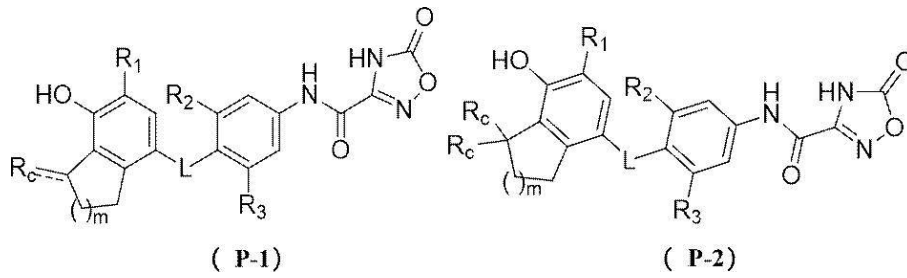
40

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0 0 2 1】

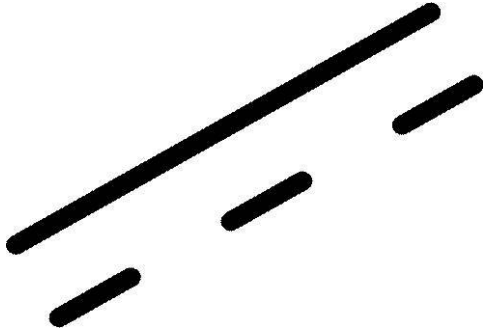
本発明の一部の実施形態において、上記化合物又はその薬学的に許容される塩は下記の式から選択される。

【化 1 6】



ただし、
【化 1 7】

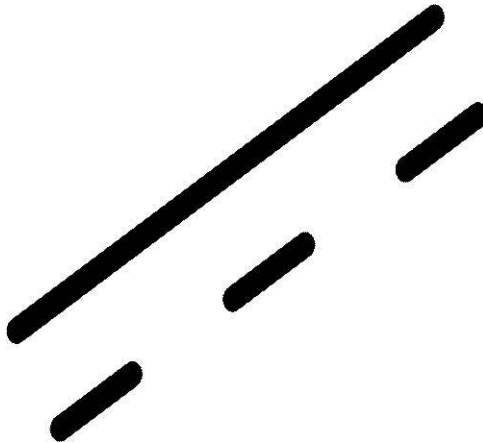
10



20

が単結合である場合、 R_c は、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシであり、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、

【化 1 8】



30

が二重結合である場合、 R_c は、 $=O$ 及び $=N-C_{1-3}$ アルコキシであり、前記 $=N-C_{1-3}$ アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、

R_1 、 R_2 、 R_3 、L及びmは、本発明で定義される通りである。

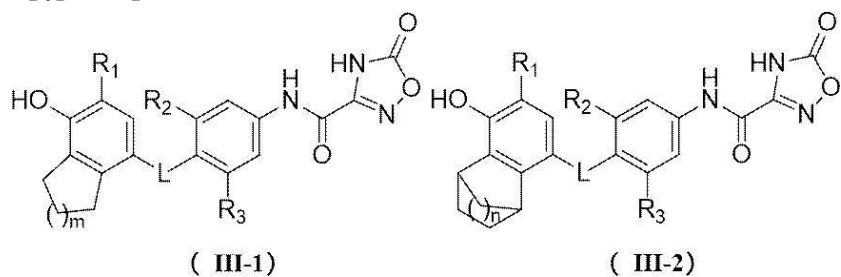
40

【0022】

本発明の一部の実施形態において、上記化合物又はその薬学的に許容される塩は下記の式から選択される。

50

【化 19】



ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L 、 m 及び n は、本発明で定義される通りである。

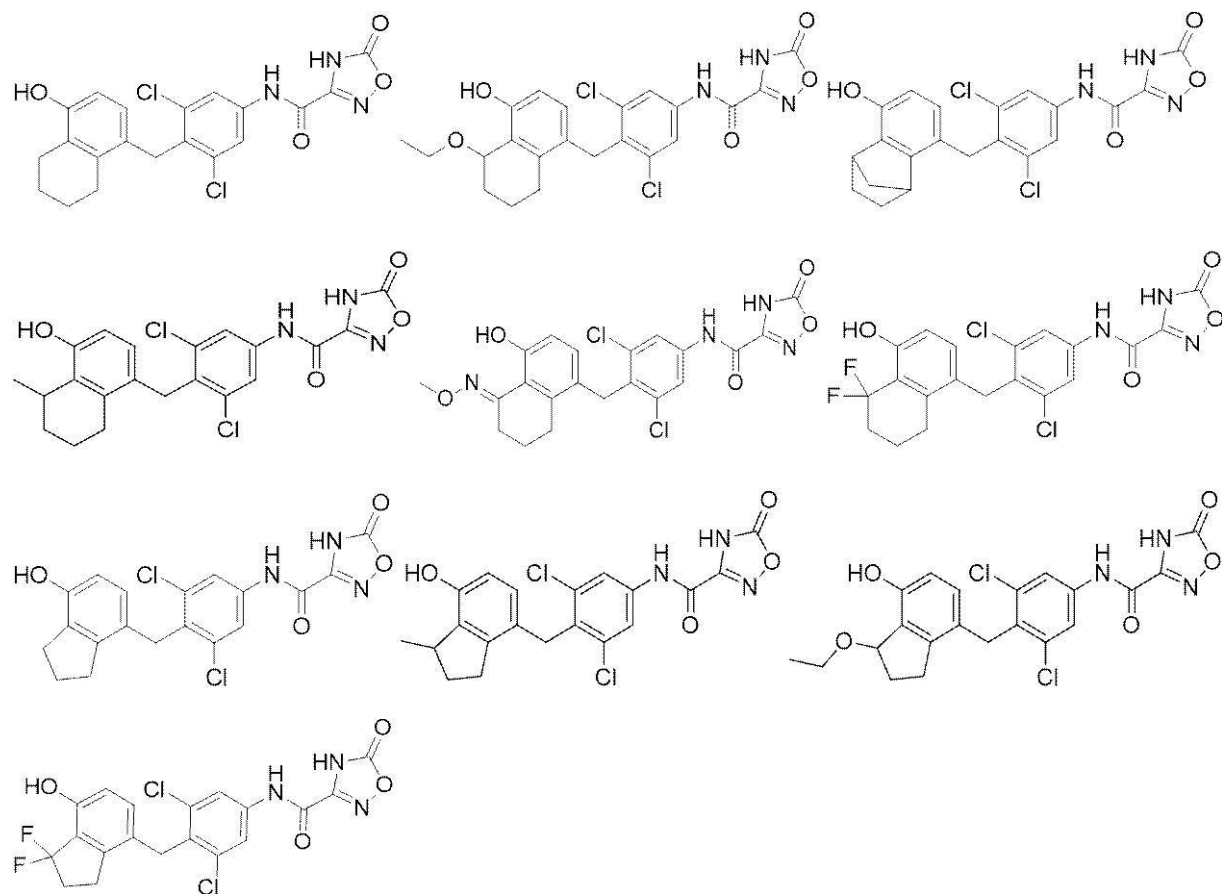
10

【0023】

本発明一部の形態は、更に上記の各変量の任意の組み合わせにより形成される。

本発明は、更に下記の式で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 20】



20

30

40

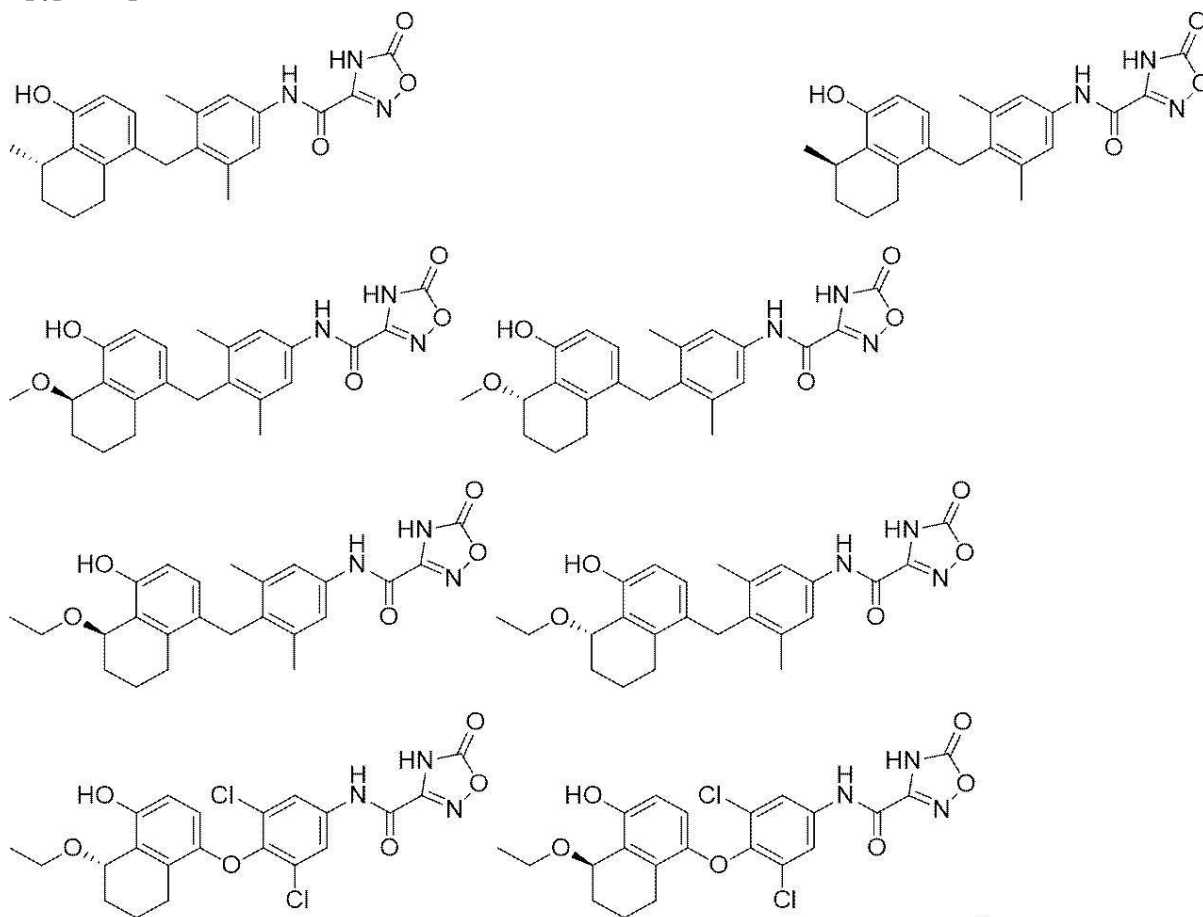
50

Chemical structures of 15 compounds (1-15) are displayed, all featuring a 1,2,4-triazole-5-carboxamide group linked to various substituted benzene rings. The structures are arranged in a grid:

- 1-3 (Top Row):**
 - 1: 2-methoxy-1H-inden-3-yl group.
 - 2: 2-thienyl group.
 - 3: 2-thienyl group.
- 4-6 (Second Row):**
 - 4: 2-thiazolyl group.
 - 5: 2-thiazolyl group.
 - 6: 2-furanyl group.
- 7-9 (Third Row):**
 - 7: 2-furanyl group.
 - 8: 2-furanyl group.
 - 9: 2-furanyl group.
- 10-12 (Fourth Row):**
 - 10: 2-naphthyl group.
 - 11: 2-naphthyl group.
 - 12: 2-naphthyl group.
- 13-15 (Fifth Row):**
 - 13: 2-phenyl group.
 - 14: 2-phenyl group.
 - 15: 2-phenyl group.

本発明の一部の実施形態において、上記化合物又はその薬学的に許容される塩は下記の式から選択される。

【化 2 2】

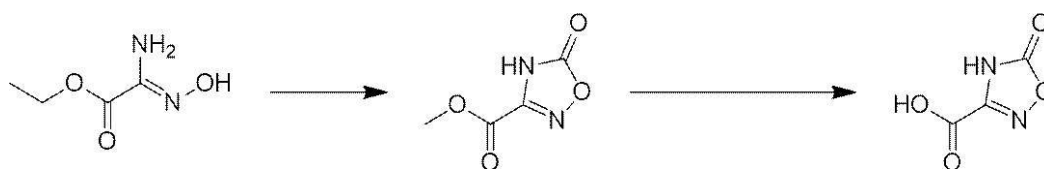


【 0 0 2 4】

本発明は、非アルコール性脂肪肝炎を治療するための医薬の製造における、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

本発明は、更に下記の合成方法を提供する。

【化 2 3】



10

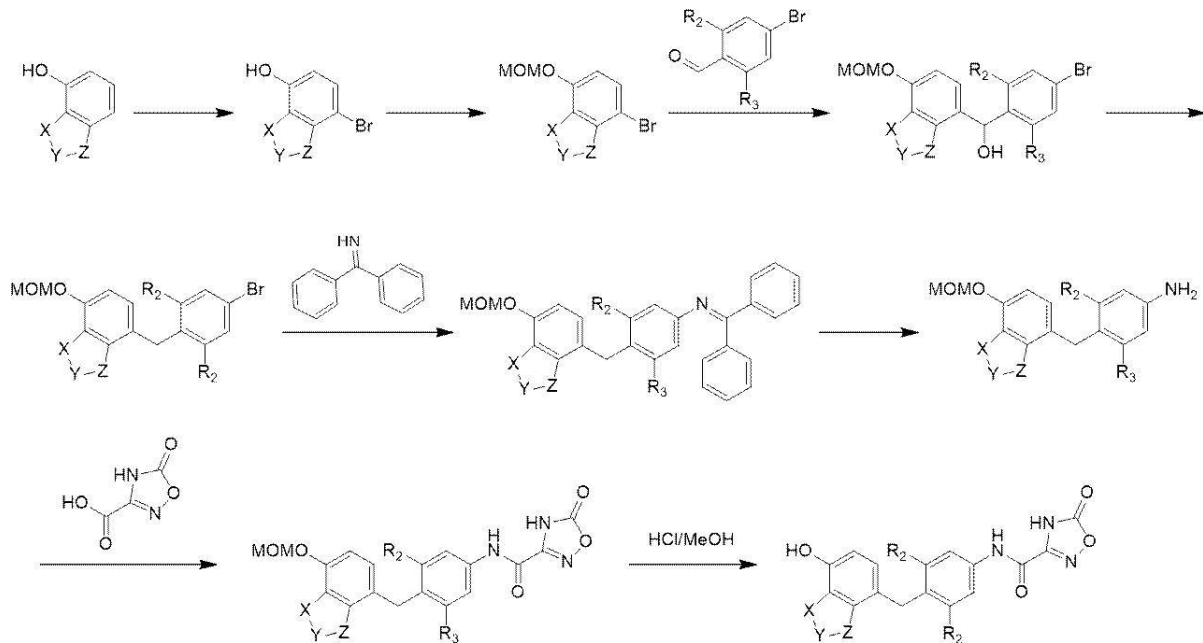
20

30

40

50

【化 2 4】



10

ただし、

－X－Y－Z－は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、チエニル、チアゾリル、フリル及びオキサゾリルから選択され、

20

R₂及びR₃は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁－₃アルキル及びC₁－₃アルコキシから選択され、前記C₁－₃アルキル及びC₁－₃アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのR_bにより置換され、

R_bは、それぞれ独立してF、Cl、Br及びIから選択される。

【0025】

【定義及び説明】

別途に説明しない限り、本明細書で用いられる下記の用語及び連語は以下の意味を含む。1つの特定の用語又は連語は、特別に定義されない場合、不確定又は不明瞭ではなく、普通の定義として理解されるべきである。本明細書で商品名が出た場合、相応の商品又はその活性成分を指す。

30

【0026】

本明細書で用いられる「薬学的許容される」は、それらの化合物、材料、組成物及び／又は剤形に対するもので、これらは信頼できる医学判断の範囲内にあり、ヒト及び動物の組織との接触に適し、毒性、刺激性、アレルギー反応又はほかの問題又は合併症があまりなく、合理的な利益／リスク比に合う。

【0027】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩で、本発明で発見された特定の置換基を有する化合物と比較的に無毒の酸又は塩基とで製造される。本発明の化合物に比較的に酸性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の塩基でこれらの化合物と接触することで塩基付加塩を得ることができる。薬学的許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミン又はマグネシウム塩あるいは類似の塩を含む。本発明で化合物に比較的に塩基性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は、適切な不活性溶媒において十分な量の酸でこれらの化合物と接触することで酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、無機酸塩及び有機酸塩、さらにアミノ酸（例えばアルギニンなど）の塩、及びグルクロン酸のような有機酸の塩を含み、上記無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜リン酸などを含み、上記有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マ

40

50

ンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸やメタンスルホン酸などの類似の酸を含む。本発明の一部の特定の化合物は、塩基性及び酸性の官能基を含有するため、任意の塩基付加塩又は酸付加塩に転換することができる。

【0028】

本発明の薬学的許容される塩は、酸基又は塩基性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。通常の場合、このような塩の製造方法は、水又は有機溶媒あるいは両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させて製造する。

【0029】

本発明の化合物は、特定の幾何又は立体異性体の形態が存在してもよい。本発明は、全てのこのような化合物を想定し、シス及びトランス異性体、(−)−及び(+)-エナンチオマー、(R)−及び(S)−エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)−異性体、(L)−異性体、及びそのラセミ混合物並びに他の混合物、例えばエナンチオマー又は非エナンチオマーを多く含有する混合物を含み、全てのこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。アルキル等の置換基に他の不斉炭素原子が存在してもよい。全てのこれらの異性体及びこれらの混合物はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0030】

別途に説明しない限り、用語「エナンチオマー」又は「光学異性体」とは互いに鏡像の関係にある立体異性体である。

別途に説明しない限り、用語「シストランス異性体」又は「幾何異性体」とは二重結合又は環構成炭素原子の単結合が自由に回転できないことによるものである。

別途に説明しない限り、用語「ジアステレオマー」とは分子が二つ又は複数のキラル中心を有し、かつ分子同士は非鏡像の関係にある立体異性体である。

【0031】

別途に説明しない限り、「(+)」は右旋性を意味し、「(−)」は左旋性を意味し、「(±)」はラセミ体を意味する。

【化25】

別途に説明しない限り、楔形実線結合(／)及び楔形点線結合(⋯)で1つの立体中心の絶対配置を、

棒状実線結合(／)及び棒状点線結合(⋯)で立体中心の相対配置を、波線(〰)で楔形実線結合

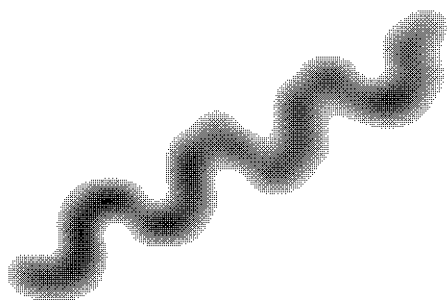
(／)又は楔形点線結合(⋯)を、或いは波線(〰)で棒状実線結合(／)及び棒状点線結合(⋯)

を表す。

【0032】

別途に定義しない限り、化合物に二重結合構造、例えば炭素炭素二重結合、炭素窒素二重結合及び窒素窒素二重結合が存在し、且つ二重結合における各原子に2つの異なる置換基が結合されている場合(窒素原子を含む二重結合において、窒素原子における一対の孤立電子対はそれに連結されている1つの置換基と見なされる)、当該化合物の二重結合上の原子とその置換基が波線(〰)

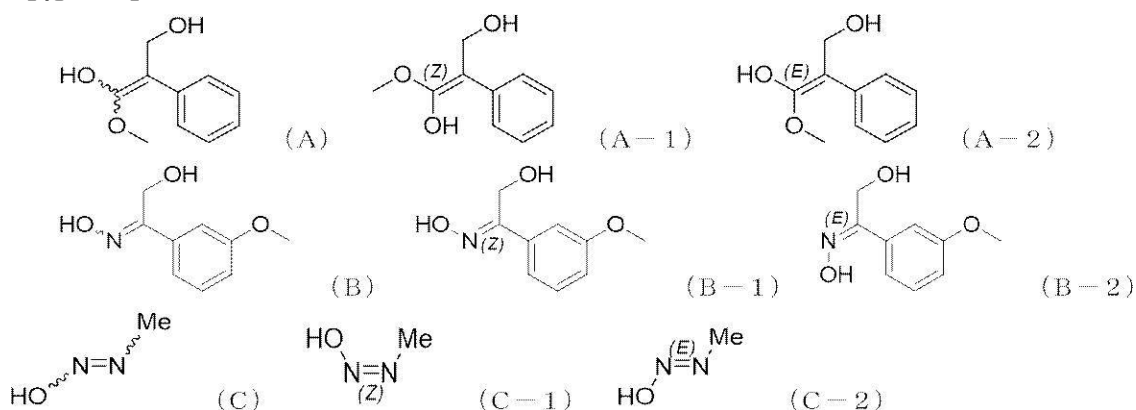
【化26】



）で連結している場合、当該化合物の（Z）形異性体、（E）形異性体、又は2つの異性体の混合物を意味する。例えば、下記の式（A）は、当該化合物が式（A-1）又は式（A-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（A-1）と式（A-2）の2つの異性体の形で存在することを意味し；下記の式（B）は、当該化合物が式（B-1）又は式（B-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（B-1）と式（B-2）の2つの異性体の形で存在することを意味する。下記の式（C）は、当該化合物が式（C-1）又は式（C-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（C-1）と式（C-2）の2つの異性体の形で存在することを意味する。

【0033】

【化27】



【0034】

別途に説明しない限り、用語「互変異性体」又は「互変異性体の形態」とは室温において、異なる官能基の異性体が動的平衡にあり、かつ快速に互いに変換できることを指す。互変異性体は可能であれば（例えば、溶液において）、互変異性体の化学的平衡に達することが可能である。例えば、プロトン互変異性体（proton tautomer）（プロトトロピー互変異性体（prototropic tautomer）とも呼ばれる）は、プロトンの移動を介する相互変換、例えばケト-エノール異性化やイミン-エナミン異性化を含む。原子価互変異性体（valence tautomer）は、一部の結合電子の再構成による相互変換を含む。中では、ケト-エノール互変異性化の具体的な実例は、ペンタン-2, 4-ジオンと4-ヒドロキシ-3-ペンテン-2-オンの二つの互変異性体の間の相互変換である。

【0035】

別途に説明しない限り、用語「1つの異性体に富む」、「異性体豊富な」、「1つのエナンチオマーに富む」又は「エナンチオマー豊富な」とは、1つの異性体又はエナンチオマーの含有量が100%未満で、且つこの異性体又はエナンチオマーの含有量が60%以上、又は70%以上、又は80%以上、又は90%以上、又は95%以上、又は96%以上、又は97%以上、又は98%以上、又は99%以上、又は99.5%以上、又は99.6%以上、又は99.7%以上、又は99.8%以上、又は99.9%以上であることを意味する。

【0036】

別途に説明しない限り、用語「異性体過剰率」又は「エナンチオマー過剰率」とは、2つの異性体又は2つのエナンチオマーの相対百分率の間の差を意味する。例えば、1つの異性体又はエナンチオマーの含有量が90%であり、もう1つの異性体又はエナンチオマーの含有量が10%である場合、異性体又はエナンチオマー過剰率（ee値）は80%である。

【0037】

光学活性な（R）-及び（S）-異性体ならびにD及びL異性体は、不斉合成又はキラル試薬又はほかの通常の技術を用いて製造することができる。本発明のある化合物の1つの鏡像異性体を得るには、不斉合成又はキラル補助剤を有する誘導作用によって製造する

ことができるが、ここで、得られたジアステレオマー混合物を分離し、かつ補助基を分解させて単離された所要の鏡像異体性を提供する。或いは、分子に塩基性官能基（例えばアミノ）又は酸性官能基（例えばカルボキシル）が含まれる場合、適切な光学活性な酸又は塩基とジアステレオマーの塩を形成させ、さらに本分野で公知の通常方式の方法によってジアステレオマーの分割を行った後、回収して単離された鏡像異体を得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、通常、クロマトグラフィー法によって行われ、上記クロマトグラフィーはキラル固定相を使用し、かつ任意の化学誘導法（例えば、アミンからカルバミン酸塩を生成させる）併用する。

【0038】

本発明の化合物は、化合物を構成する1つまた複数の原子には、非天然の原子同位元素が含まれてもよい。例えば三重水素（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又はC-14（ ^{14}C ）のような放射性同位元素で化合物を標識することができる。又、例えば重水素を水素に置換して重水素化薬物を形成することができ、重水素と炭素で形成された結合は、通常の水素と炭素で形成された結合よりも強く、重水素化されていない薬物と比較して、重水素化された薬物には、毒性の副作用が軽減され、薬物の安定性が増し、治療効果が向上され、薬物の生物学的半減期が延ばされるという利点がある。本発明の化合物の同位体組成の変換は、放射性であるかいかに関わらず、本発明の範囲に含まれる。

【0039】

用語「任意」また「任意に」は後記の事項又は状況によって可能であるが必ずしも現れるわけではなく、かつ当該記述はそれに記載される事項又は状況が生じる場合によってその事項又は状況が乗じない場合を含むことを意味する。

【0040】

用語「置換された」は特定の原子における任意の1つ又は複数の水素原子が置換基で置換されたことで、特定の原子価状態が正常でかつ置換後の化合物が安定していれば、置換基は重水素及び水素の変形体を含んでもよい。置換基がケト（即ち $=\text{O}$ ）である場合、2つの水素原子が置換されたことを意味する。ケト基置換は、芳香族基で生じない。

【0041】

用語「任意に置換される」は、置換されてもよく、置換されなくてもよく、別途に定義しない限り、置換基の種類と数は化学的に安定して実現できれば任意である。

【0042】

変量（例えばR）のいずれかが化合物の組成又は構造に1回以上現れた場合、その定義はいずれの場合においても独立である。そのため、例えば、1つの基が0～2個のRで置換された場合、上記基は任意に2個以下のRで置換され、かついずれの場合においてもRは独立して選択肢を有する。また、置換基及び／又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせであれば安定した化合物になる場合のみ許容される。

【0043】

連結基の数が0の場合、例えば、 $-(\text{CRR})_0-$ は、当該連結基が単結合であることを意味する。

【0044】

そのうち1つの変量が単結合の場合、それで連結する2つの基が直接連結し、例えばA-L-ZにおけるLが単結合を表す場合、この構造は実際にA-Zになる。

置換基がない場合、当該置換基が存在しないことを表し、例えば、A-XのXがない場合、当該構造が実際にAとなることを表す。挙げられた置換基に対してどの原子を通して置換された置換基が明示しない場合、このような置換基はその任意の原子を通して結合することができ、例えば、置換基としてのピリジニルは、ピリジン環の任意の炭素原子を通して置換基に結合してもよい。

【0045】

10

20

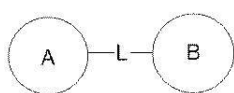
30

40

50

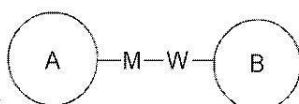
【化 2 8】

挙げられた連結基がほかの連結方向を明示しない場合、その連結方向は任意であり、例えば、



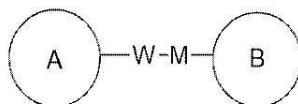
における連結基 L は $-M-W-$ であり、この時 $-M-W-$ は左から右への読み取る

順序と同じ方向に環 A と環 B を構成



することができ、また、左から右への読

み取る順序と逆方向に環 A と環 B を構成



することもできる。上記連結基、置換基及び／又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせであれば安定した化合物になる場合のみ許容される。

10

【0 0 4 6】

特に明記しない限り、ある基が 1 つ以上の結合可能な部位を有する場合、該基の任意の 1 つ以上の部位は、化学結合によって他の基に結合することができる。該化学結合の結合方式が非局在であり、且つ結合可能な部位に H 原子が存在する場合、化学結合を結合すると、該部位の H 原子の個数は、結合された化学結合の個数に応じて相応の価数の基に減少する。前記部位が他の基と結合する化学結合は、

20

【化 2 9】

直線実線結合 (—)、直線破線結合 (---)、又は波線 (~~~~)

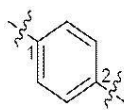
で表すことができる。例えば、 $-OCH_3$ の直線実線結合は、該基の酸素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

【0 0 4 7】

【化 3 0】

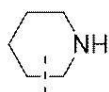


中の直線の破線結合は、該基内の窒素原子の両端が他の基に結合されていることを意味する。



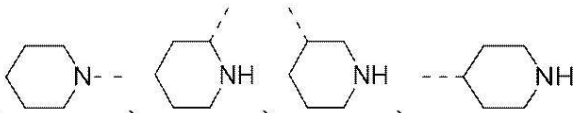
中の波線は、当該フェニル基の部位 1 と 2 の炭素原子を介して他の基に結合されていること

30

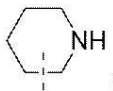
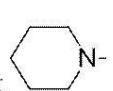


を意味する。は、当該ピペリジニルの任意の結合可能な部位が 1 つの化学結合によって他の基

に結合できることを意味し、少なくとも



の四つの結合

形態を含み、H 原子が $-N-$ に描かれていても、 には  この結合形態の基が含まれるが、1 つの化学結合が接続されると、その部位の H は 1 つ減少して対応する一価ピペリジン基になる。

40

【0 0 4 8】

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-3} アルキル」は直鎖又は分枝鎖の 1 ～ 3 個の炭素原子で構成された飽和炭化水素基を表す。前記 C_{1-3} アルキルには C_{1-2} と C_{2-3} アルキルなどが含まれ、それは 1 価（例えばメチル）、2 価（例えばメチレン）及び多価（例えばメチン）であってもよい。 C_{1-3} アルキルの実例は、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (n-プロピル及びイソプロピルを含む) を含むが、これらに限定されない。

【0 0 4 9】

50

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-3} アルコキシ」は酸素原子を介して分子の残り部分に連結した1～3個の炭素原子を含むアルキル基を表す。前記 C_{1-3} アルコキシは、 C_1-2 、 C_2-3 、 C_3 及び C_2 アルコキシなどが含まれる。 C_{1-3} アルコキシの実例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ（ n -プロポキシ又はイソプロポキシを含む）などを含むが、これらに限定されない。

【0050】

別途に定義しない限り、本発明の用語「5～6員ヘテロ芳香環」と「5～6員ヘテロアリアル」は交換的に使用することができ、用語「5～6員ヘテロアリアル」は5～6個の環原子で構成された共役 π 電子系を持つ単環式基であり、その1、2、3及び4個の環原子は独立してO、S及びNのヘテロ原子から選ばれ、残りは炭素原子である。ここで、窒素原子が任意に四級化されており、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化される（即ち、NO及び $S(O)_p$ 、 p は1又は2である）。5～6員ヘテロアリアルは、ヘテロ原子又は炭素原子を通して分子の他の部分に連結される。前記5～6員ヘテロアリアルは5員又は6員ヘテロアリアルを含む。5～6員ヘテロアリアルの実例は、ピロリル（ N -ピロリル、2-ピロリル、及び3-ピロリルなどを含む）、ピラゾリル（2-ピラゾリル及び3-ピラゾリルなどを含む）、イミダゾリル（ N -イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル及び5-イミダゾリルなどを含む）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル及び5-オキサゾリルなどを含む）、トリアゾリル（1H-1、2、3-トリアゾリル、2H-1、2、3-トリアゾリル、1H-1、2、4-トリアゾリル及び4H-1、2、4-トリアゾリルなど）、テトラゾリル、イソキサゾリル（3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル及び5-イソキサゾリルなど）、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリルなどを含む）、フラニル（2-フラニル及び3-フラニルなどを含む）、チエニル（2-チエニル及び3-チエニルなどを含む）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジルなどを含む）、ピラジニル又はピリミジニル（2-ピリミジニル又は4-ピリミジニルなどを含む）を含むが、これらに限定されない。

【0051】

別途に定義しない限り、 C_{n-n+m} 又は C_n-C_{n+m} は $n \sim n+m$ 個の炭素の任意の1つの具体的な様態を含み、例えば、 C_{1-12} は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、及び C_{12} を含み、 $n \sim n+m$ のうちの任意の1つの範囲も含み、例えば、 C_{1-12} は C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、及び C_{9-12} 等を含む。同様に、 n 員 $\sim n+m$ 員は環における原子数が $n \sim n+m$ 個であることを表し、例えば、3～12員環は3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、及び12員環を含み、 $n \sim n+m$ のうちの任意の1つの範囲も含み、例えば、3～12員環は3～6員環、3～9員環、5～6員環、5～7員環、6～7員環、6～8員環、及び6～10員環等を含む。

【0052】

本発明の化合物の構造は、当業者に周知の従来の方法によって確認することができ、本発明が化合物の絶対配置に関する場合、絶対配置は、当業者の従来の技術的手段によって確認することができる。例えば、単結晶X線回折（SXRD）、培養された単結晶はBruker D8 venture回折計によって収集され、光源はCuK α 放射線、走査方法： ϕ/ω 走査、関連データを収集した後、更に直接法は（Shelxs97）結晶構造解析により、絶対配置を確認できる。

【0053】

本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造することができ、以下に挙げられた具体的な実施形態、他の化学合成方法と合わせた実施形態及び当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

【0054】

本発明に使用されたすべての溶媒は市販品から得ることができる。本発明は以下の略語

を使用する。a q は水を表し；e q は当量、等量を表し；D C M はジクロロメタンを表し；P E は石油エーテルを表し；D M F は N，N-ジメチルホルムアミドを表し；D M S O はジメチルスルホキシドを表し；E t O A c は酢酸エチルを表し；E t O H はエタノールを表し；M e O H はメタノールを表し；C B z はアミン保護基であるベンジルオキシカルボニルを表し；B O C はアミン保護基である t e r t-ブトキシカルボニルを表し；r. t. は室温を表し；O / N は一晩実行することを表し；T H F はテトラヒドロフランを表し；B o c₂O は二炭酸ジ- t e r t-ブチルを表し；T F A はトリフルオロ酢酸を表し；D I P E A はジイソプロピルエチルアミンを表し；X a n t p h o s は 4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9-ジメチルキサンテンを表し；N B S は N-ブロモスクシンイミドを表し；B I N A P は 2，2-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1-ビナフチルを表し；T E A はトリエチルアミンを表し；P d₂（d b a）₃ はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムを表す。

【0055】

化合物は本分野の通常の名義又は C h e m D r a w（登録商標）ソフトによって名付けられ、市販化合物はメーカーのカatalogの名称が使用された。

【発明の効果】

【0056】

本発明の化合物は、薬物-薬物間相互作用がなく、有意な T H R β 活性及び選択性を有し、本発明の化合物は、高い暴露量及び良好な経口バイオアベイラビリティを有し、優れた薬物動態特性を有し、本発明の化合物は、ラット血漿中の L D L-C レベルを有意に低下させることができる。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】化合物 A と M G L-3196 との結合様式の予測である。

【図2】化合物 B と M G L-3196 との結合様式の予測である。

【図3】化合物 C と M G L-3196 との結合様式の予測である。

【図4】投与前と比較した、投与1週間後のラットの L D L-C 変化率である。

【発明を実施するための形態】

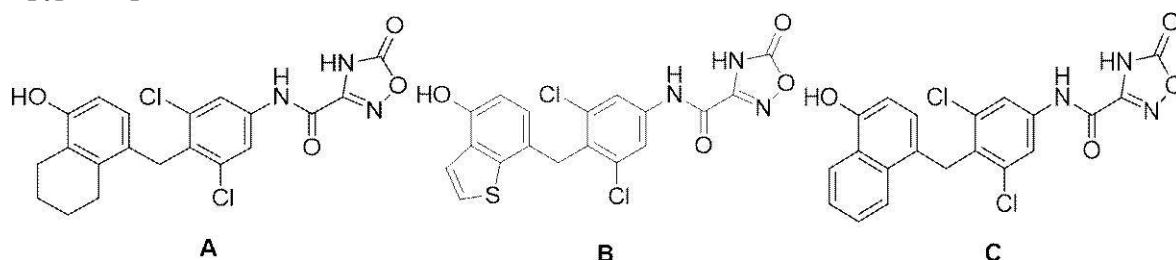
【0058】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明の不利な制限を意味するものではない。本発明は本明細書で詳細に説明されており、その特定の実施形態も開示されており、当業者にとって、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の特定の実施形態において様々な変更及び修正を行うことができることは明らかである。

【0059】

計算例1

【化31】



【0060】

分子ドッキングプロセスは、M a e s t r o（S c h r o d i n g e r バージョン 2017-2）の G l i d e S P [1] 及びデフォルトオプションを使用して実行された。M G L-3196 をドッキングテンプレートとして選択した。タンパク質を製造するために、M a e s t r o [2] のタンパク質製造ウィザードモジュールを使用して水素原子を追加し、O P L S 3 力場を使用した。リガンドの製造において、3 D 構造を生成させ、更に L

i g P r e pを使用してエネルギー最小化〔3〕を実行した。1 Q 4 X結晶構造のリガンド重心を使用して30オングストロームドッキンググリッドを生成させた。リガンド中心の5Åの範囲にあるアミノ酸側鎖をInduced Fit DockingによってB因子の範囲で移動するように制約させて複雑なモデルを生成させた。次に、リガンドを除去し、分子ドッキングプロセスの中で例示化合物を配置した。タンパク質受容体及びリガンド間の相互作用のタイプを分析し、計算されたdocking score及びglobal strainの値に従って、合理的なドッキングコンフォメーションを選択及び保存した。化合物A-CとMGL-3196の結合様式は図1～3に示される通りである。

【0061】

〔1〕Glide, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2017.

10

〔2〕Maestro, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2017.

〔3〕LigPrep, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2017.

【0062】

結論：本発明の化合物は、THRβタンパク質と比較的に優れた結合を有する。本発明の化合物は、チロキシンとTHRβの結合ポケットを占め、結合ポケットは多層のα-ヘリックスからなる閉じた疎水性ポケットであり、ポケットの上には、3つのアルギニン（Arg282、Arg316及びArg320）で構成される正電荷を帯びたサブポケットがある。元の参照化合物MGL-3196の6-アザウラシル酸性基はこのサブポケットに結合しており、シアノ基はArg316と水素結合を形成し、6-アザウラシルのカルボニル原子及び窒素原子はArg320と水素結合を形成し、ピリダジノンのカルボニル酸素はHis435と水素結合を形成する。中間のベンゼン環、末端のピリダジノン及びイソプロピルはいずれも周囲のアミノ酸と疎水性相互作用を形成できる。本発明の化合物、1, 2, 4-オキサジアゾリン-5-オンの極性頭部はこのサブポケットに結合しており、同様に3つのアルギニンと水素結合を形成し、アミドを介してジクロロベンゼンの角度を調整することで、Phe272とのハロゲン結合が形成されやすくなり、尾部のカルボニル又はヒドロキシルは、His435との相互作用を通じて水素結合を形成することができ、縮合環は効果的に疎水性相互作用を提供する。比較的に優れた選択性を有する。

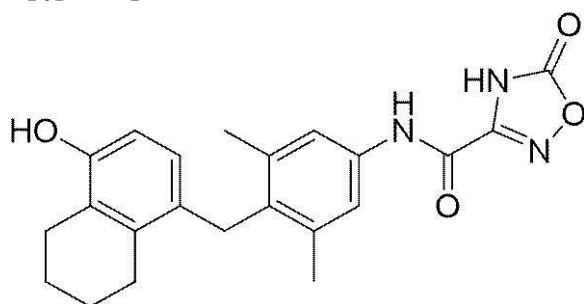
20

30

【0063】

実施例1

【化32】

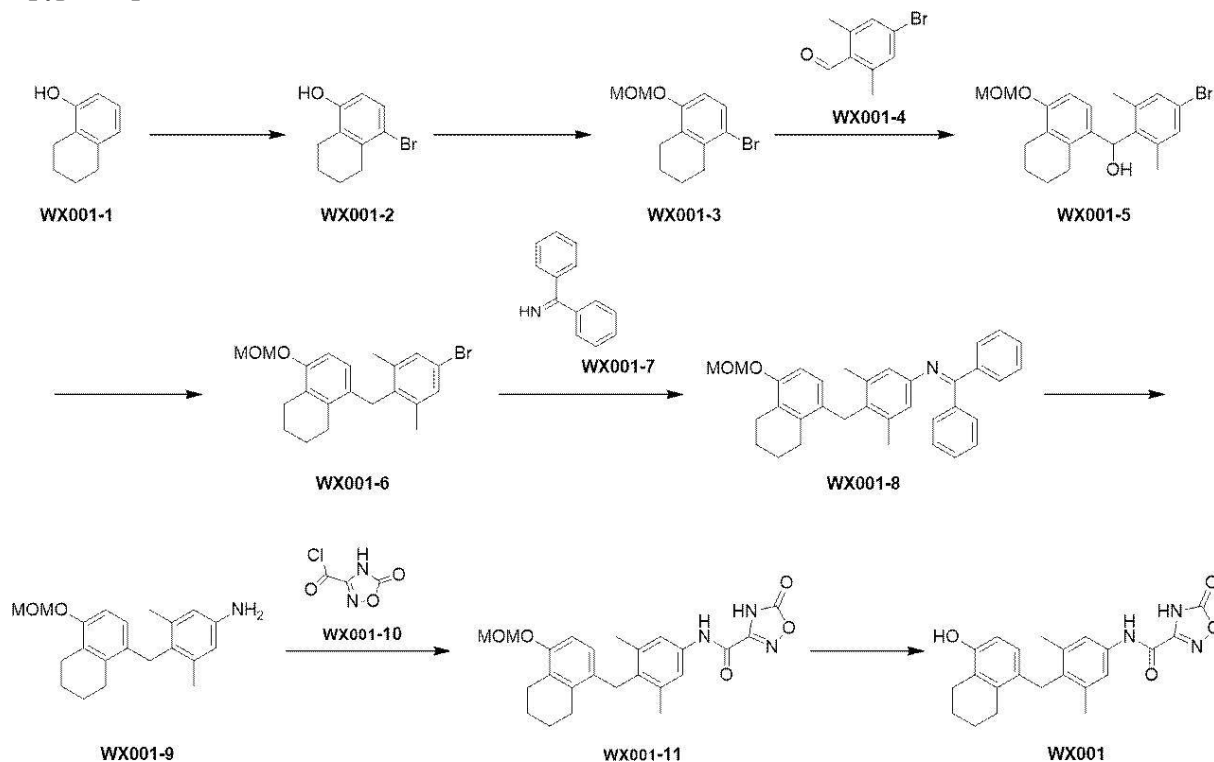


40

合成スキーム：

50

【化 3 3】



10

20

【0064】

ステップ1：化合物WX001-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX001-1 (5 g、33.74 mmol) 及びアセトニトリル (50 mL) を加え、NBS (6.61 g、37.11 mmol) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を直接に減圧濃縮し、濃縮物にメチルtert-ブチルエーテル (200 mL) を加えてスラリー化させ、25℃で30分間スラリー化させ、濾過し、濾液を収集し、濾液を飽和食塩水 (200 mL × 2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX001-2を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.29–7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55–6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.73–2.74 (m, 2H), 2.66–2.68 (m, 2H), 1.81–1.84 (m, 4H)。

30

【0065】

ステップ2：化合物WX001-3の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX001-2 (6.2 g、27.30 mmol) 及びDMF (140 mL) を加え、0℃で炭酸セシウム (22.24 g、68.25 mmol) をバッチで加え、窒素ガスで3回置換し、0℃でクロロメチルメチルエーテル (3.30 g、40.95 mmol、3.11 mL) をゆっくりと滴下し、0℃で2時間攪拌を続け、更にクロロメチルメチルエーテル (1.76 g、21.84 mmol、1.66 mL、0.8 eq) を加え、0℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を水 (100 mL) に注いでクエンチングさせ、メチルtert-ブチルエーテルで水相 (100 mL × 3) を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (150 mL × 3) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 20 : 1) により精製してWX001-3を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.31–7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78–6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.68–2.74 (m, 4H), 1.76–1.79 (m, 4H)。

40

50

【0066】

ステップ3：化合物WX001-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコに、WX001-3（6 g、22.13 mmol）及びTHF（60 mL）を加え、-78℃に冷却させ、n-ブチルリチウム（2.5 M、9.29 mL）を加え、-78℃に維持させて1時間攪拌し、THF（6 mL）及びWX001-4（4.71 g、22.13 mmol）の混合溶液を加え、-78℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を20 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル（20 mL×3）を加えて抽出し、有機相を合わせ、20 mLの飽和食塩水で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧してスピン乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝2%～5%）により精製してWX001-5を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.10（s，2H），6.77-6.79（d，J=8.4 Hz，1H），6.67-6.69（d，J=8.8 Hz，1H），6.13-6.14（d，J=4.8 Hz，1H），5.07-5.11（m，2H），3.46（s，3H），2.92-2.97（m，1H），2.71-2.74（m，2H），2.57-2.62（m，1H），2.26（s，6H），1.88-1.89（d，J=4.4 Hz，1H），1.76-1.83（m，4H）。

10

【0067】

ステップ4：化合物WX001-6の合成

予め乾燥させた反応フラスコに、WX001-5（8.4 g、20.72 mmol）及びDCM（100 mL）を加え、0℃に冷却させ、次に、トリエチルシラン（3.61 g、31.09 mmol、4.97 mL）、TFA（3.54 g、31.09 mmol、2.30 mL）を加え、反応系を0℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を50 mLの飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、DCM（50 mL×3）を加えて抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧してスピン乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝2%～5%～10%）により精製してWX001-6を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.22（s，2H），6.66-6.68（d，J=8.4 Hz，1H），6.20-6.22（d，J=8.4 Hz，1H），5.13（s，2H），3.73（s，2H），3.46（s，3H），2.73-2.78（m，4H），2.15（s，6H），1.80-1.90（m，4H）。

20

30

【0068】

ステップ5：化合物WX001-8の合成

WX001-7（2.05 g、11.30 mmol、1.90 mL）のTHF（40 mL）溶液にWX001-6（4 g、10.27 mmol）、炭酸セシウム（5.02 g、15.41 mmol）、BINAP（319.87 mg、513.71 μ mol）、酢酸パラジウム（115.33 mg、513.71 μ mol）を加え、65℃で12時間反応させた。反応完了後、反応溶液に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL×3）を加えて抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧してスピン乾燥させ、WX001-8を得た。

40

【0069】

ステップ6：化合物WX001-9の合成

予め乾燥させた反応フラスコに、WX001-8（4.5 g、9.19 mmol）及びHCl（8 mL）、THF（40 mL）を加え、25℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に50 mLの飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル（50 mL×3）を加えて抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧してスピン乾燥させた。

50

粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝５％～１０％～２０％）により精製してWX001-9を得た。¹H NMR（４００MHz，重水素化クロロホルム） δ ６．６６－６．６８（d，J＝８．４ Hz，１H），６．４６（s，２H），６．３１－６．３４（d，J＝８．４ Hz，１H），５．１４（s，２H），３．６９（s，２H），３．４６（s，３H），２．７３－２．８０（m，４H），２．０９（s，６H），１．８０－１．８７（m，４H）。
【0070】

ステップ７：化合物WX001-11の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX001-9（４５０mg、１．３８mmol、１eq）、THF（４mL）を順次に加え、TEA（４１９．７５mg、４．１５mmol、５．７７．３７ μ L、３eq）及びWX001-10（３０８．０１mg、２．０７mmol、１．５eq）のTHF（３mL）溶液を加え、窒素ガスで置換した後、２０℃で、１時間撹拌した。反応完了後、水（１０mL）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０mL $\times$ ３）を加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、飽和食塩水溶液（１０mL $\times$ ３）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルTLCプレート（DCM：MeOH＝２０：１）により精製してWX001-11を得た。¹H NMR（４００ MHz，重水素化クロロホルム） δ ８．５１（br s，１H），７．３１（s，２H），６．６５（d，J＝８．４ Hz，１H），６．２４（d，J＝８．４ Hz，１H），５．１７－５．０８（m，２H），３．７８－３．７３（m，２H），３．４８－３．４３（m，３H），２．７９－２．７４（m，４H），２．１９－２．１４（m，６H），１．８８（br d，J＝４．５ Hz，２H），１．８４－１．７９（m，２H）。
【0071】

ステップ８：化合物WX001の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX001-11（４００mg、９１４．３１ μ mol、１eq）、MeOH（４mL）及びHCl（０．８mL、３７％の純度）を順次に加え、５０℃に昇温させ、２時間撹拌した。反応完了後、水（１０mL）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０mL $\times$ ３）を加えて抽出し、分離した後有機相を収集した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）、飽和食塩水溶液（１０mL $\times$ ３）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー（カラム：Waters Xbridge BEH C18 １００ $\times$ ３０mm $\times$ １０ μ m；移動相：[水（１０mMの炭酸水素アンモニウム）－アセトニトリル]；アセトニトリル％：２５％～５５％、１０分間）により精製してWX001を得た。¹H NMR（４００ MHz，重水素化メタノール） δ ７．４１（s，２H），６．３６（d，J＝８．３ Hz，１H），６．０５（d，J＝８．３ Hz，１H），３．７７－３．７３（m，２H），２．８０－２．７４（m，２H），２．６９－２．６４（m，２H），２．１５（s，６H），１．８８－１．８８（m，１H），１．９０－１．８５（m，２H），１．８２－１．７８（m，２H）。MS-ESI m/z：３９２．５ [M-H]⁻。
【0072】

実施例２

10

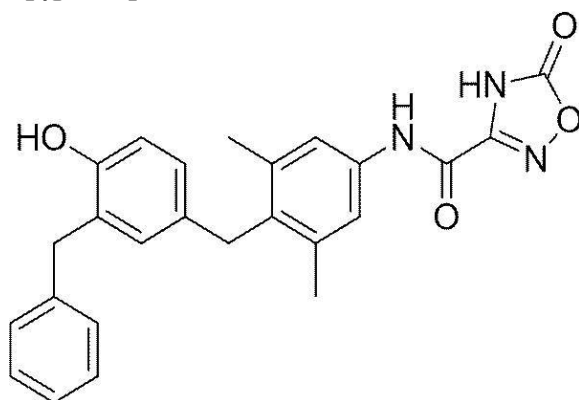
20

30

40

50

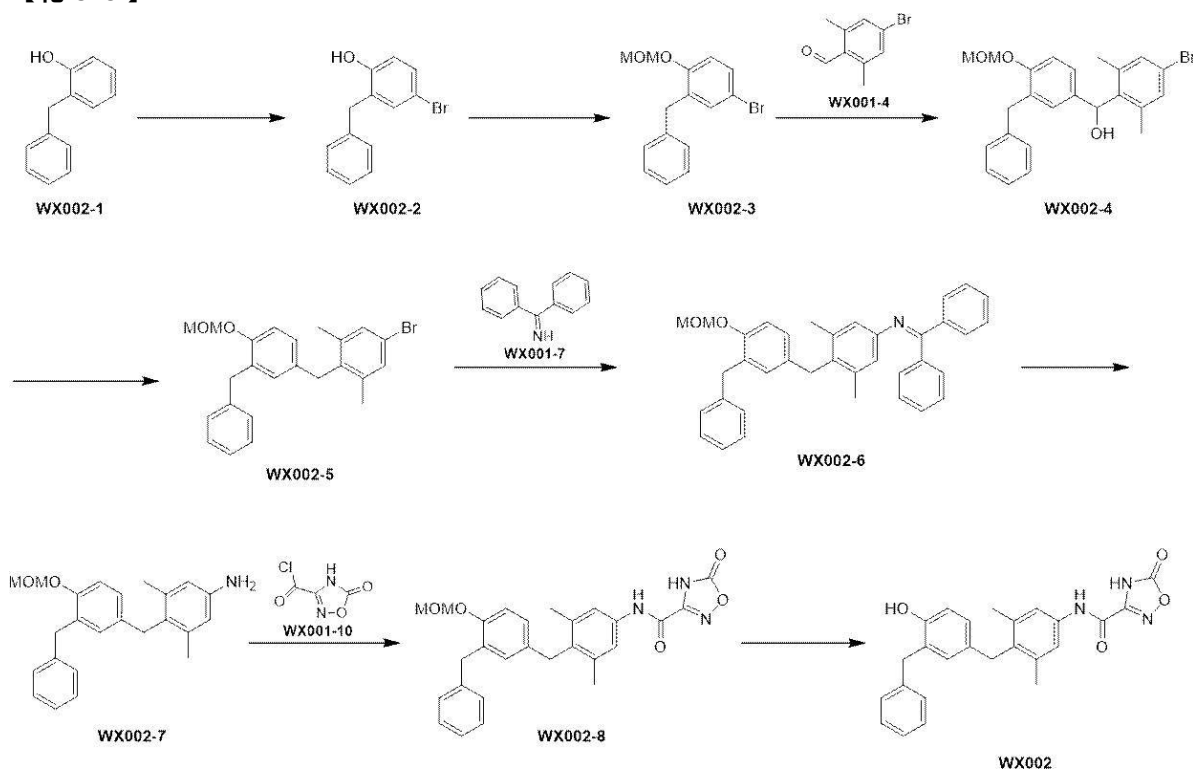
【化 3 4】



10

合成スキーム：

【化 3 5】



20

30

【0073】

ステップ1：化合物WX002-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-1 (1 g、5.43 mmol、1 eq) 及びクロロホルム (67 mL) を加え、テトラブチルアンモニウムトリブロミド (3.14 g、6.51 mmol、1.2 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で3時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を直接に減圧濃縮し、濃縮物に酢酸エチル (30 mL) を加えて希釈し、水 (30 mL) を加え、分離し、酢酸エチル (30 mL × 2) で水相を抽出し、有機相を合わせ、有機相を1 Nの塩酸 (30 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で順次に洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製してWX002-2を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 5H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.96 (s, 2H)。

40

【0074】

50

ステップ2：化合物WX002-3の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-2 (2.46 g、9.35 mmol、66.63 mL、1 eq) 及びDMF (24.6 mL) を加え、窒素ガスで3回置換し、0℃で、炭酸セシウム (13.07 g、40.11 mmol、4.29 eq) を加え、次に、クロロメチルメチルエーテル (2.15 g、26.70 mmol、2.03 mL、2.86 eq) を滴下し、25℃で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を氷水 (30 mL) に注いでクエンチングさせ、酢酸エチル (20 mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1～5：1) により精製してWX002-3を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)。

【0075】

ステップ3：化合物WX002-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-3 (2.34 g、7.62 mmol、1 eq) 及びTHF (23.4 mL) を加え、窒素ガスで3回置換し、-78℃で、n-ブチルリチウム (2.5 M、3.35 mL、1.1 eq) をゆっくりと滴下し、-78℃で1時間攪拌し、次に、-78℃でWX001-4 (1.46 g、6.86 mmol、0.9 eq) 及びTHF (23.4 mL) の混合溶液を滴下し、-78℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) に注ぎ、次に、酢酸エチル (20 mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (20 mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、順次に飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1～5：1) により精製してWX002-4を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

【0076】

ステップ4：化合物WX002-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-4 (2.23 g、5.05 mmol、1 eq) 及びDCM (23 mL) を加え、窒素ガスで3回置換し、0℃で、Et₃SiH (881.28 mg、7.58 mmol、1.21 mL、1.5 eq) 及びトリフルオロ酢酸 (864.15 mg、7.58 mmol、561.13 μL、1.5 eq) を順次にゆっくりと滴下し、0℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を50 mLの飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、DCM (50 mL×3) を加えて抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧してスピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1) により精製してWX002-5を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)。

【0077】

ステップ5：化合物WX002-6の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-5 (1.8 g、4.23 mmol、1 eq)、WX001-7 (843.62 mg、4.65 mmol、781.13 μ L、1.1 eq) 及びジオキサン (36 mL) を加え、炭酸セシウム (2.07 g、6.35 mmol、1.5 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、Xantphos (195.89 mg、338.54 μ mol、0.08 eq) 及びPd₂(dba)₃ (232.51 mg、253.90 μ mol、0.06 eq) を順次に加え、更に窒素ガスで3回置換し、100℃で16時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水 (200 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を加え、分離し、水相を酢酸エチル (200 mL×3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (300 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX002-6を得、精製せず、直接に次のステップに使用した。

【0078】

ステップ6：化合物WX002-7の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX002-6 (2.22 g、4.22 mmol、1 eq) 及びTHF (25 mL) を加え、2 Nの塩酸 (5.78 mL、2.74 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) でクエンチングさせ、酢酸エチル (100 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1～5：1～2：1) により精製してWX002-7を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.14 (s, 6H)。

【0079】

ステップ7：化合物WX002-8の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX001-10 (474.51 mg、3.20 mmol、1.50 eq) 及びTHF (8 mL) を加え、窒素ガスで3回置換し、WX002-7 (770 mg、2.13 mmol、1 eq) 及びTHF (8 mL) の混合溶液を滴下し、TEA (646.65 mg、6.39 mmol、889.48 μ L、3 eq) を加え、25℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を水 (30 mL) に注いでクエンチングさせ、酢酸エチル (30 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX002-8を得、精製せず、直接に次のステップに使用した。

【0080】

ステップ8：化合物WX002の合成

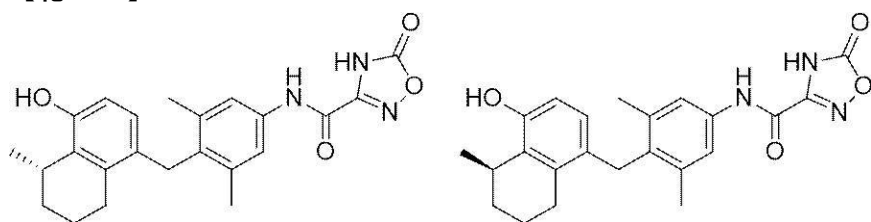
予め乾燥させた反応フラスコにWX002-8 (1.09 g、2.30 mmol、1 eq) 及びMeOH (22 mL) を加え、HCl (12 M、4.36 mL、22.73 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、50℃で3時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを約7に調節し、酢酸エチル (30 mL×3) を加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水溶液 (40 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム：Waters Xbridge BEH C18 250×50 mm×10 μ m; 移動相：[水 (炭酸水素アンモニウム) - アセトニトリル]; アセトニトリル%：25%～65%、10 min) により精製してWX002を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7

. 36 (s, 2H), 7.25 – 7.08 (m, 5H), 6.67 – 6.59 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.18 (s, 6H); MS-ESI m/z : 428.2 $[M-H]^-$.

【0081】

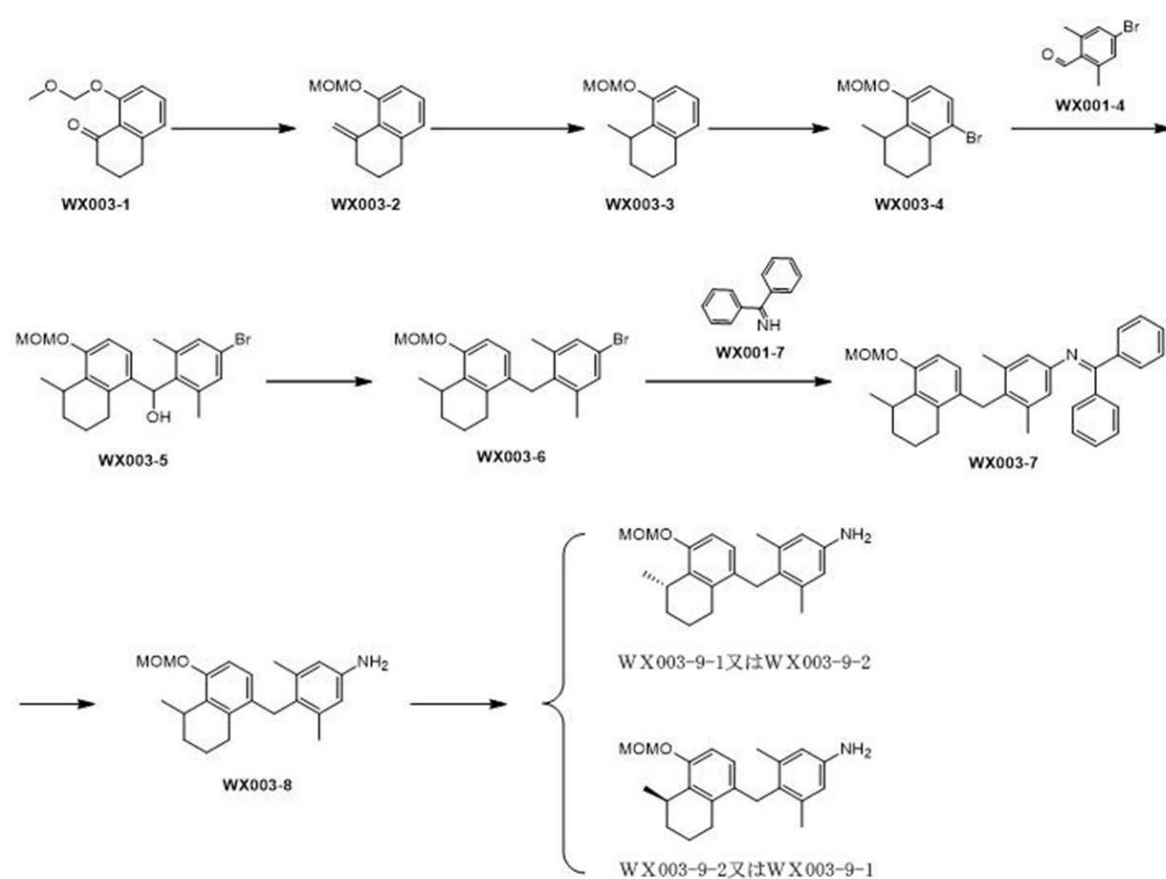
実施例 3

【化 36】



合成スキーム：

【化 37】



10

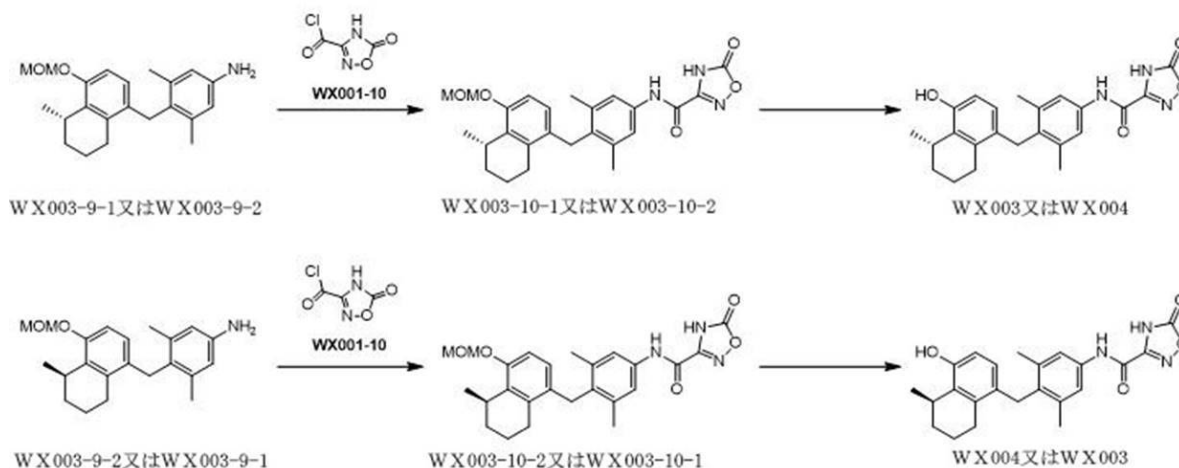
20

30

40

50

【化 3 8】



10

【0082】

ステップ1：化合物WX003-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコに水素化ナトリウム（5.82 g、145.46 mmol、60%含有量、3 eq）及びDMSO（35 mL）を加え、窒素ガスで3回置換し、75℃で10分間撹拌した。次に、25℃で、ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム（39.20 g、96.98 mmol、2 eq）のDMSO（25 mL）溶液をゆっくりと加え、25℃で20分間撹拌した。25℃でWX003-1（10 g、48.49 mmol、1 eq）のDMSO（10 mL）溶液を滴下し、65℃に昇温させて12時間撹拌を続けた。反応完了後、反応溶液を氷水（200 mL）に注ぎ、メチルtert-ブチルエーテル（200 mL）を加えて分離し、有機相を収集し、水相をメチルtert-ブチルエーテル（200 mL×2）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（600 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～5：1）により分離・精製してWX003-2を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.14 – 7.06（m，1H），6.99（d，J = 8.1 Hz，1H），6.81（d，J = 7.5 Hz，1H），5.94（d，J = 2.4 Hz，1H），5.33 – 5.27（m，1H），5.23（s，2H），3.52（s，2H），3.56 – 3.48（m，1H），2.90 – 2.83（m，1H），2.87（t，J = 6.4 Hz，1H），2.56 – 2.50（m，1H），2.57 – 2.48（m，1H），1.89（quin，J = 6.4 Hz，1H），1.96 – 1.84（m，1H）。

20

30

【0083】

ステップ2：化合物WX003-3の合成

窒素ガスの環境下で、予め乾燥させた水素化フラスコに酢酸エチル（300 mL）及びPd/C（2.32 g、20.56 mmol、10%含有量、1 eq）を順次に加え、WX003-2（4.2 g、20.56 mmol、1 eq）を加え、水素ガスで3回置換し、15 psi 圧力の水素ガス環境に置き、25℃で2時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮してWX003-3を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.09 – 7.02（m，1H），6.90（d，J = 8.1 Hz，1H），6.76（d，J = 7.6 Hz，1H），5.23（s，2H），3.51（s，2H），3.57（s，1H），3.30 – 3.16（m，1H），2.88 – 2.67（m，2H），1.93 – 1.70（m，3H），1.96 – 1.64（m，1H），1.25（d，J = 7.0 Hz，3H）。

40

50

【0084】

ステップ3：化合物WX003-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-3 (4 g、19.39 mmol、1 eq) 及びTHF (40 mL) を加え、NBS (3.45 g、19.39 mmol、1 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、-78℃で0.5時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチルで (100 mL×2) を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (400 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置 (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1) により分離・精製してWX003-4を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0085】

ステップ4：化合物WX003-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-4 (4.9 g、17.18 mmol、1 eq) 及びTHF (50 mL) を加え、次に、-78℃でn-ブチルリチウム (2.5 M、7.56 mL、1.1 eq) をゆっくりと滴下し、1時間撹拌し、次に、WX001-4 (3.29 g、15.46 mmol、0.9 eq) のTHF (25 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、-78℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (200 mL) に注ぎ、次に、酢酸エチル (200 mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (200 mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、順次に飽和食塩水 (600 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置 (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1～5：1) により分離・精製してWX003-5を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 3H), 3.34 – 3.19 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 3H)。

20

30

【0086】

ステップ5：化合物WX003-6の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-5 (2.45 g、5.84 mmol、1 eq) 及びDCM (25 mL) を加え、-10℃で、Et₃SiH (1.02 g、8.76 mmol、1.40 mL、1.5 eq) 及びTFA (999.25 mg、8.76 mmol、648.86 µL、1.5 eq) を加え、-10℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを6～7に調節し、水 (30 mL) 及びジクロロメタン (30 mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相をジクロロメタン (30 mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (150 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置 (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1～5：1) により分離・精製してWX003-6を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.23 (s, 1H), 7.25 – 7.20

40

50

(m, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.28 (td, J = 3.5, 6.8 Hz, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.92 (br dd, J = 4.8, 10.1 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 4.5, 9.4 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0087】

ステップ6：化合物WX003-7の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-6 (1.9g、4.71mmol、1eq) 及びジオキサン (20mL) を加え、次に、炭酸セシウム (2.30g、7.07mmol、1.5eq) 及びWX001-7 (939.07mg、5.18mmol、869.51μL、1.1eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、Xantphos (218.05mg、376.84μmol、0.08eq) 及びPd₂(dba)₃ (258.81mg、282.63μmol、0.06eq) を加え、更に窒素ガスで置換した後、100℃で12時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を室温に冷却させ、水 (50mL) 及び酢酸エチル (50mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (50mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (300mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX003-7を得、粗生成物を直接に次のステップに使用した。

【0088】

ステップ7：化合物WX003-8の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-7 (2.3g、4.57mmol、1eq) 及びTHF (25mL) を加え、塩酸 (2N、2.28mL、1eq) を加え、25℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを6～7に調節し、水 (30mL) 及び酢酸エチル (30mL) を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (30mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (120mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置 (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～10：1～5：1～3：1) により分離・精製してWX003-8を得た。¹H NMR (400MHz, 重水素化クロロホルム) δ 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.41 (m, 3H), 3.36 – 3.21 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 6H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0089】

ステップ8：化合物WX003-9-1及びWX003-9-2の合成

WX003-8 (250mg、736.44μmol、1eq) をキラル分離し、分離方法：(カラム：DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm、10μm)；A：食品グレードの超臨界二酸化炭素；B：移動相：[0.1%のアンモニア水+イソプロパノール]；B%：35%～35%、10min) でWX003-9-1及びWX003-9-2を得た。WX003-9-1の保持時間は3.671min、WX003-9-2の保持時間は4.112minであり、分析方法 (機器：CAS-TJ-ANASFC-C (Waters UPCC with PDA)；カラム：Chiralpak OJ-3, 150×4.6mm I.D., 3μm；移動相：A：食品グレードの超臨界二酸化炭素；B：イソプロパノール (0.1%のイソプロピルアミン、体積比)；勾配：Bの含有量は3.5minで10%から50%に増加し、1分間維持し、次に、0

．5minで50%から10%に増加し；流速：2.5mL/min；カラム温度：35℃；検出波長：220nm；システム背圧：100barである）。WX003-9-1：¹H NMR（400MHz，重水素化クロロホルム） δ 6.68（d，J = 8.4 Hz，1H），6.47（s，2H），6.32（d，J = 8.5 Hz，1H），5.15（s，2H），3.79 - 3.57（m，2H），3.47（s，3H），3.32 - 3.23（m，1H），2.93 - 2.84（m，1H），2.62（ddd，J = 7.3，10.6，17.6 Hz，1H），2.09（s，6H），1.95 - 1.86（m，2H），1.80 - 1.74（m，2H），1.30 - 1.25（d，J = 7.0 Hz，3H）。WX003-9-2：¹H NMR（400MHz，重水素化クロロホルム） δ 6.68（d，J = 8.5 Hz，1H），6.47（s，2H），6.32（d，J = 8.5 Hz，1H），5.15（s，2H），3.77 - 3.58（m，2H），3.47（s，3H），3.32 - 3.23（m，1H），2.94 - 2.84（m，1H），2.62（ddd，J = 7.4，10.5，17.5 Hz，1H），2.09（s，6H），1.96 - 1.87（m，2H），1.81 - 1.74（m，2H），1.27（d，J = 7.0 Hz，3H）。

【0090】

ステップ9：化合物WX003-10-1及びWX003-10-2の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX001-10（46.59mg、313.72 μ mol、1.5eq）のTHF（1mL）溶液を加え、WX003-9-1（71mg、209.15 μ mol、1eq）をTHF（1mL）で溶解させた後、反応フラスコに加え、TEA（63.49mg、627.45 μ mol、87.33 μ L、3eq）を加え、20℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水（5mL）に加え、酢酸エチル（5mL）を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（5mL $\times$ 2）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（20mL $\times$ 2）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX003-10-1を得た。

【0091】

乾燥させた反応フラスコに、WX001-10（46.59mg、313.72 μ mol、1.5eq）のTHF（1mL）溶液を加え、WX003-9-2（71mg、209.15 μ mol、1eq）をTHF（1mL）で溶解させた後、反応フラスコにを加え、TEA（63.49mg、627.45 μ mol、87.33 μ L、3eq）を加え、20℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水（5mL）に加え、酢酸エチル（5mL）を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（5mL $\times$ 2）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（20mL $\times$ 2）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮してWX003-10-2を得た。

【0092】

ステップ10：化合物WX003和WX004の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-10-1（100.00mg、221.48 μ mol、1eq）及びDMA（1mL）を加え、次に、HCl（0.2mL、37%の純度）を加え、窒素ガスで3回置換し、50℃で6時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水（10mL）を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを中性に調節し、酢酸エチル（10mL $\times$ 3）を加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（50mL $\times$ 3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m；移動相：[水（炭酸水素アンモニウム）-アセトニトリル]；B%：25%～55%、8min）により精製してWX003を得た。¹H NMR（400MHz，重水素化メチルスルホキシド） δ 10.34（br s，1H），8.93（s，1H），7.45（s，2H），6.40（d，J = 8.3 Hz，1H），

5.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.10 (td, $J = 3.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.68 (br d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS – ESI m/z : 406.2 $[M-H]^-$.

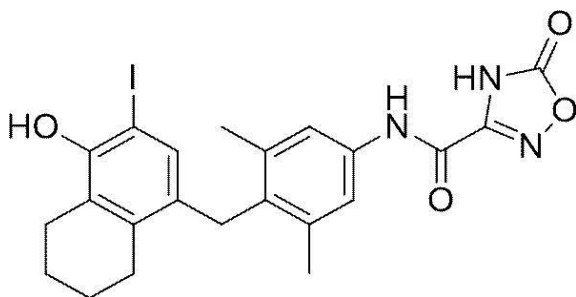
【0093】

予め乾燥させた反応フラスコにWX003-10-2 (100.00mg、221.48 μmol 、1eq) 及びDMA (1mL) を加え、次に、HCl (0.2mL、37%の純度) を加え、窒素ガスで3回置換し、50℃で6時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水 (10mL) を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを中性に調節し、酢酸エチル (10mL×3) を加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (50mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100×30mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (炭酸水素アンモニウム) – B: アセトニトリル]; アセトニトリル%: 25%~55%、8min) により精製してWX004を得た。 ^1H NMR (400 MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.08 (td, $J = 3.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.66 (br d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS – ESI m/z : 406.2 $[M-H]^-$.

【0094】

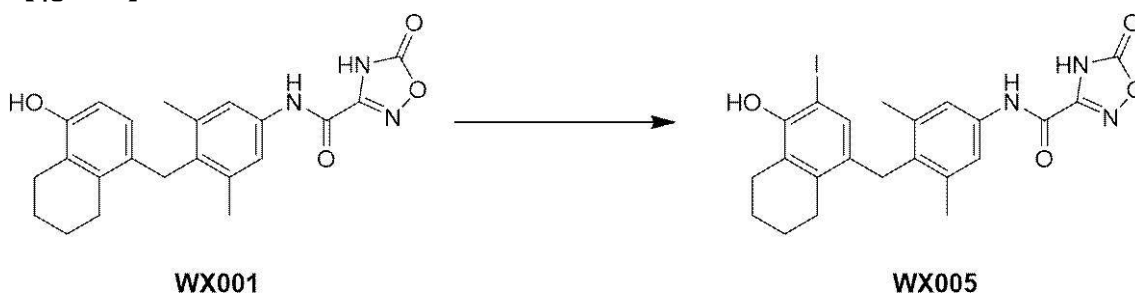
実施例4

【化39】



合成スキーム:

【化40】



【0095】

ステップ1: 化合物WX005の合成

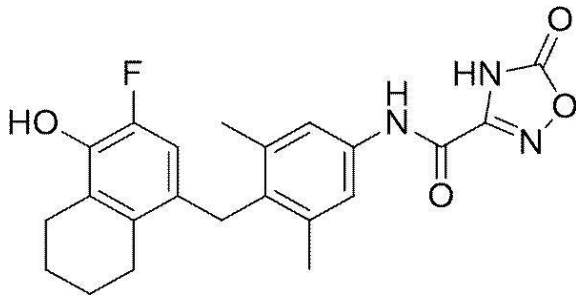
予め乾燥させた反応フラスコにWX001 (50mg、127.09 μmol 、1eq

）及びTHF（2.8 mL）を加え、TEA（0.28 mL）を加え、窒素ガスで3回置換し、 -78°C で一塩化ヨウ素（24.76 mg、 $152.50\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $7.78\text{ }\mu\text{L}$ 、 1.20 eq ）を加え、 -78°C で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を2 Nの塩酸でpHを6～7に調節し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（ $10\text{ mL}\times 2$ ）で洗浄し、有機相を収集し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（カラム：Phenomenex Luna $80\times 30\text{ mm}\times 3\text{ }\mu\text{m}$ ；移動相：[水（HCl）-アセトニトリル]；アセトニトリル%：60%～80%、8 min）により精製してWX005を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，重水素化メタノール） δ 7.44（s，2H），6.51（s，1H），3.76（s，2H），2.81 – 2.66（m，4H），2.17（s，6H），1.91 – 1.77（m，4H）；MS –ESI m/z ：518.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【0096】

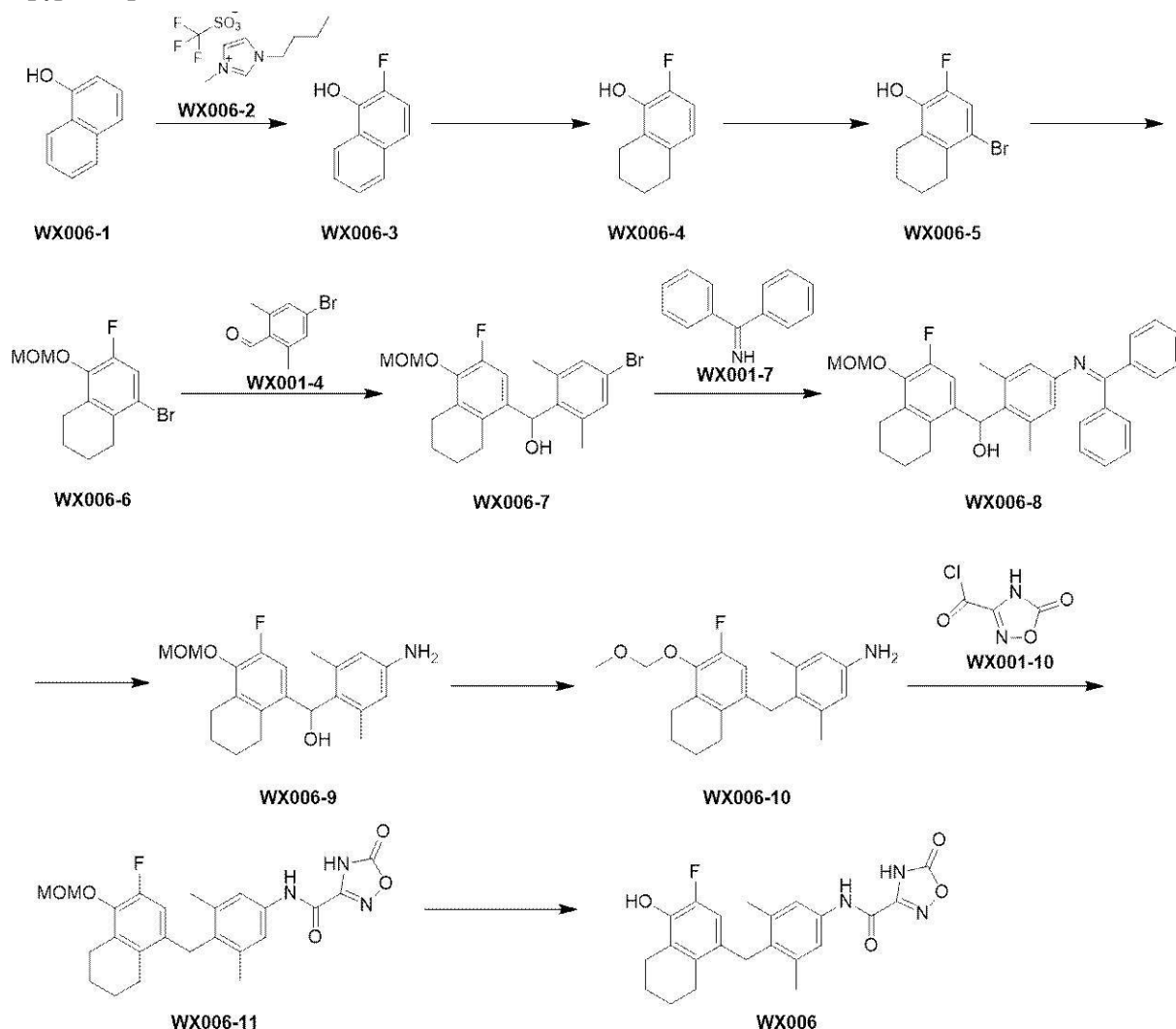
実施例 5

【化41】



合成スキーム：

【化 4 2】



【0097】

ステップ1：化合物WX006-3の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-1 (5.5 g、38.15 mmol、1.375 mL、1 eq) 及びイソプロパノール (250 mL) を加え、WX006-2 (12.14 g、41.96 mmol、1.1 eq) 及び1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート) (20.27 g、57.22 mmol、1.5 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、80℃で12時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を直接に減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～50：1)により精製してWX006-3を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 8.21 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.46–7.55 (m, 2H), 7.39 (dd, J=5.20, 8.99 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 5.48 (d, J=4.40 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 重水素化クロロホルム) δ -145.48 (s, 1F)。

【0098】

ステップ2：化合物WX006-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-3 (3.0 g、18.50 mmol、1 eq) 及びエタノール (100 mL) を加え、パラジウム炭素 (1 g、18.50 mmol、10%含有量、1 eq) を加え、水素ガスで3回置換し、50 psiの水素ガス (373.70 mg、185.00 mmol、10 eq) 環境に置き、60℃で16時間撹拌し

た。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０）により精製してWX006-4を得た。¹H NMR（４００ MHz，重水素化クロロホルム） δ 6.78-6.91（m，1H），6.58（dd，J=5.38，8.38 Hz，1H），5.03（d，J=5.13 Hz，1H），2.71（s，4H），1.75-1.81（m，4H）。¹⁹F NMR（３７６ MHz，重水素化クロロホルム） δ -145.84（s，1F）。

【0099】

ステップ３：化合物WX006-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-4（4 g、24.07 mmol、1 eq）及びアセトニトリル（80 mL）を加え、NBS（4.71 g、26.48 mmol、1.1 eq）を加え、窒素ガスで３回置換し、25℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（150 mL）及び酢酸エチル（150 mL）を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（200 mL×2）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（300 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５０：１）により精製してWX006-5を得た。¹H NMR（４００ MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.17（d，J=9.51 Hz，1H），5.04（s，1H），2.69（td，J=5.85，15.82 Hz，4H），1.73-1.85（m，1H），1.77（d，J=5.25 Hz，3H）。¹⁹F NMR（３７７ MHz，重水素化ジメチルスルホキシド） δ 0.00（s，1F）。

【0100】

ステップ４：化合物WX006-6の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-5（6 g、24.48 mmol、1 eq）及びDMF（120 mL）を加え、窒素ガスで３回置換し、0℃で、炭酸セシウム（23.93 g、73.44 mmol、3 eq）を加え、次に、クロロメチルメチルエーテル（3.94 g、48.96 mmol、3.72 mL、2 eq）を滴下し、25℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を氷水（100 mL）に注ぎ、酢酸エチル（100 mL）を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（100 mL×2）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（100 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルTLCプレート（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により精製してWX006-6を得た。¹H NMR（４００ MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.20（d，J=10.38 Hz，1H），5.11（s，2H），3.53-3.65（m，3H），2.78（t，J=6.07 Hz，2H），2.67（t，J=6.00 Hz，2H），1.70-1.82（m，4H）。¹⁹F NMR（３７６ MHz，重水素化クロロホルム） δ -132.23（s，1F）。

【0101】

ステップ５：化合物WX006-7の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-6（1 g、3.46 mmol、1 eq）及びテトラヒドロフラン（10 mL）を加え、窒素ガスで３回置換し、-78℃で、n-ブチルリチウム（2.5 M、1.52 mL、1.1 eq）をゆっくりと滴下し、-78℃で１時間撹拌し、次に、-78℃でWX001-4（663.22 mg、3.11 mmol、0.9 eq）及びテトラヒドロフラン（10 mL）の混合溶液を滴下し、-78℃で１時間撹拌を続けた。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）に注ぎ、次に、酢酸エチル（50 mL）を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出し、有機相を合わせ、順次に飽和食塩水（50 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１０：１～５：

1) により精製してWX006-7を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.19 (s, 2H), 6.88 (d, J=12.88 Hz, 1H), 6.17 (d, J=3.50 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 (d, J=3.00 Hz, 2H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.58 (d, J=17.64 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.92 (d, J=4.00 Hz, 1H), 1.79 (d, J=5.63 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 重水素化クロロホルム) δ -134.26 (s, 1F)。

【0102】

ステップ6：化合物WX006-8の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-7 (800mg、1.89mmol、1eq)、WX001-7 (376.75mg、2.08mmol、348.84μL、1.1eq) 及び1,4-ジオキサン (16mL) を加え、炭酸セシウム (923.62mg、2.83mmol、1.5eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、Xantphos (87.48mg、151.19μmol、0.08eq) 及びPd₂(dba)₃ (103.83mg、113.39μmol、0.06eq) を順次に加え、更に窒素ガスで3回置換し、100℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1:0~20:1~10:1~3:1) により精製してWX006-8を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.84-7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J=6.90 Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.90 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.41 Hz, 2H), 6.85 (d, J=13.55 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.79 (d, J=7.28 Hz, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.81 (dd, J=3.39, 6.27 Hz, 2H), 1.69 (d, J=5.14 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 重水素化クロロホルム) δ -133.29 (s, 1F)。

【0103】

ステップ7：化合物WX006-9の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX006-8 (600mg、1.15mmol、1eq) 及びテトラヒドロフラン (12mL) を加え、塩酸 (2M、572.92μL、1eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを約7に調節し、酢酸エチルで水相 (20mL×3) を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルTLCプレート (石油エーテル：酢酸エチル=1:1) により精製してWX006-9を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.05 (d, J=13.13 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.78 (d, J=5.75 Hz, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.23-2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.66-1.76 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 重水素化クロロホルム) δ -134.74 (s, 1F)。

【0104】

ステップ8：化合物WX006-10の合成

予め乾燥させた反応フラスコにMeOH (30mL)、氷酢酸 (25mL) 及び湿Pd/C (50mg、10%含有量) を加え、WX006-9 (500mg、1.39mmo

l、1 eq)を加え、水素ガスで3回置換し、50 psi 圧力の水素ガス環境下に置き、25℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を珪藻土で濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝20：1～10：1）により精製してWX006-10を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 6.47 – 6.37（m，2H），6.15（d，J = 13.0 Hz，1H），5.10 – 5.06（m，2H），3.67 – 3.62（m，2H），3.59 – 3.56（m，3H），2.81（br t，J = 6.1 Hz，2H），2.72（br t，J = 6.1 Hz，2H），2.08（s，6H），1.90 – 1.84（m，2H），1.82 – 1.77（m，2H）。

10

【0105】

ステップ9：化合物WX006-11の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX006-10のTHF（2 mL）溶液を加え、窒素ガスで3回置換し、WX001-10をTHF（2 mL）で溶解させた後反応フラスコに加え、TEA（150.27 mg、1.49 mmol、206.70 μ L、3 eq）を加え、20℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水（5 mL）に加え、酢酸エチル（5 mL）を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（5 mL $\times$ 2）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（20 mL $\times$ 2）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧してスピン乾燥させてWX006-11の粗生成物を得、直接に次のステップに使用した。

20

【0106】

ステップ10：化合物WX006の合成

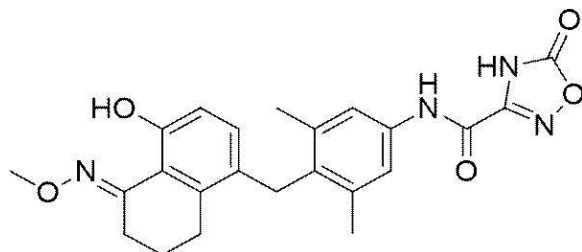
予め乾燥させた反応フラスコにWX006-11及びMeOH（5 mL）を加え、HCl（12 N、60.19 μ L、1 eq）を加え、窒素ガスで3回置換し、50℃で0.5時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチングさせ、酢酸エチル（30 mL）で希釈し、水（30 mL）を加えて分離し、有機相を収集し、酢酸エチル（30 mL $\times$ 3）で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（30 mL $\times$ 2）で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をHPLC高速液体クロマトグラフィー（カラム：Phenomenex luna C18 80 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μ m；移動相：[水（HCl）－アセトニトリル]；アセトニトリル%：49%～69%、7 min）により精製してWX006を得た。¹H NMR（400 MHz，重水素化メタノール） δ 7.42（s，2H），5.89（d，J = 12.3 Hz，1H），3.77（s，2H），2.76 – 2.67（m，4H），2.17（s，6H），1.90 – 1.77（m，4H）；MS-ESI m/z：410.1 [M-H]⁻。

30

【0107】

実施例6

【化43】

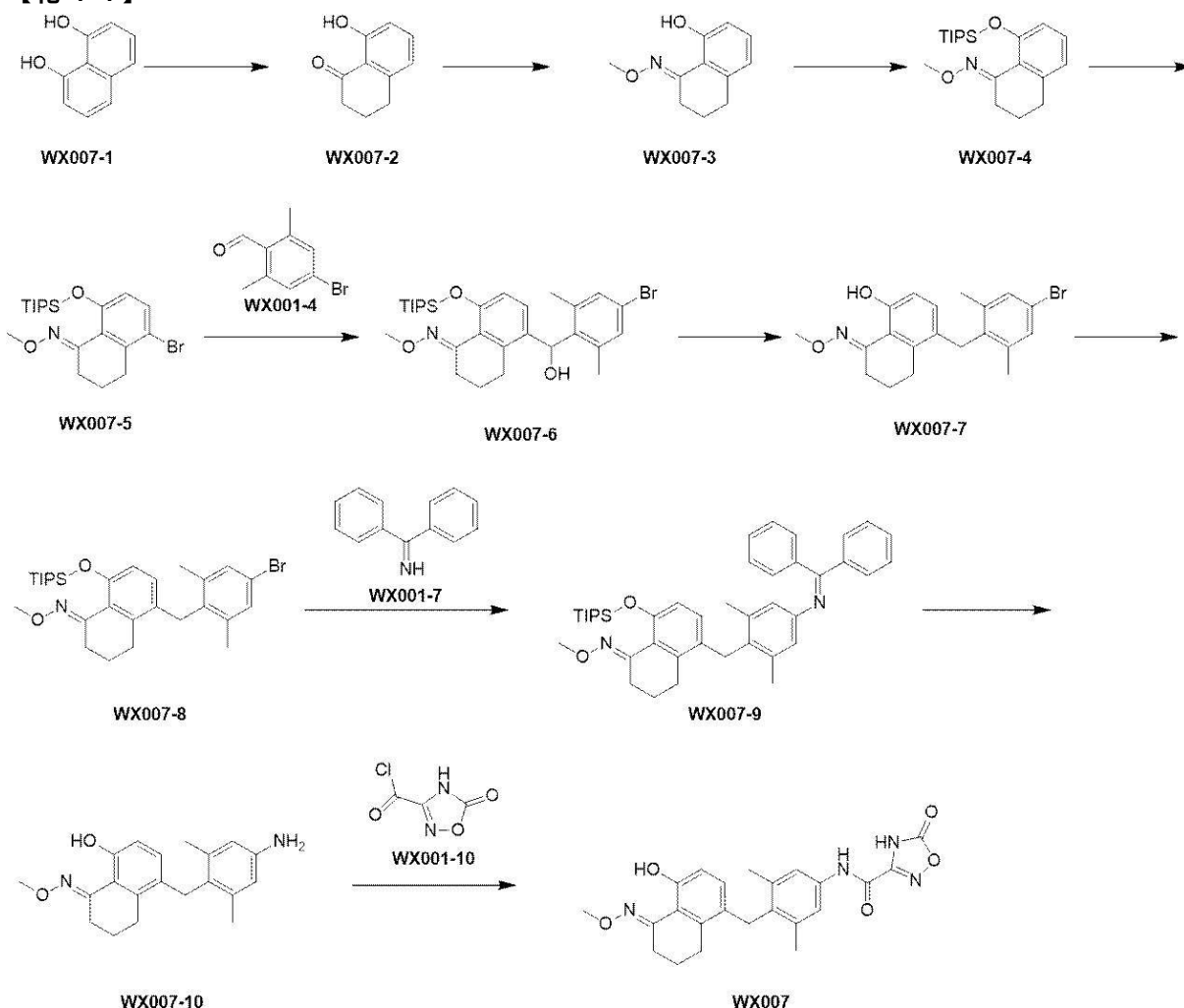


40

合成スキーム：

50

【化 4 4】



10

20

【0108】

ステップ1：化合物WX007-2の合成

窒素ガスの環境下で、予め乾燥させた2つの水素化フラスコにそれぞれEtOH (100 mL) 及びPd/C (10 g、312.17 mmol、10%含有量、1 eq) を順次に加え、それぞれWX007-1 (50 g、312.17 mmol、1 eq) を加え、水素ガスで3回置換し、50 psi 圧力の水素ガスの環境に置き、60℃で4時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1:0~10:1~5:1) により精製してWX007-2を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 12.43 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 6.81 – 6.80 (m, 1H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H)。

30

40

【0109】

ステップ2：化合物WX007-3の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-2 (10 g、61.66 mmol、1 eq)、メトキシアミン塩酸塩 (5.66 g、67.82 mmol、1.1 eq) 及びEtOH (100 mL) を加え、炭酸カリウム (25.56 g、184.97 mmol、3 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、60℃で12時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を室温に冷却させ、水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (300 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマ

50

トグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１～１０：１～５：１）により精製してWX007-3を得た。¹H NMR（４００MHz，重水素化クロロホルム） δ 11.33（s，1H），7.17－7.13（m，1H），6.82－6.80（d，1H），6.68－6.66（d，1H），4.00（s，3H），2.83－2.76（m，4H），1.90－1.83（m，2H）。

【0110】

ステップ３：化合物WX007-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-3（11g、57.52mmol、1eq）及びDCM（200mL）を加え、2，6-ルチジン（24.65g、230.09mmol、26.80mL、4eq）を加え、トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル（52.88g、172.57mmol、46.38mL、3eq）を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で6時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水（200mL）を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン（500mL×3）で水相を抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（550mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１～１０：１～５：１）により精製してWX007-4を得た。¹H NMR（４００MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.07－7.03（m，1H），6.77－6.72（m，2H），3.97（s，3H），2.76－2.72（m，2H），2.61－2.58（m，2H），1.75－1.70（m，2H），1.35－1.29（m，3H），1.28－1.10（m，18H）。

【0111】

ステップ４：化合物WX007-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-4（4g、11.51mmol、1eq）及びアセトニトリル（40mL）を加え、NBS（2.25g、12.66mmol、1.1eq）を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水（50mL）を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル（60mL×3）で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（100mL×2）で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１～１０：１）により精製してWX007-5を得た。¹H NMR（４００MHz，重水素化クロロホルム） δ 7.32－7.30（m，1H），6.67－6.65（d，1H），3.97（s，3H），2.75－2.71（m，4H），1.75－1.72（m，2H），1.33－1.25（m，3H），1.11－1.09（m，18H）。

【0112】

ステップ５：化合物WX007-6の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-5（0.5g、1.17mmol、1eq）及びTHF（5mL）を加え、窒素ガスで3回置換し、－78℃で、n-ブチルリチウム（2.5M、515.87 μ L、1.1eq）をゆっくりと滴下し、－78℃で1時間攪拌し、次に、－78℃でWX001-4（249.81mg、1.17mmol、1eq）及びTHF（5mL）の混合溶液を滴下し、－78℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液（5mL）に注いでクエンチングさせ、次に、酢酸エチル（5mL）を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル（2×5mL）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（2×5mL）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１～１０：１）により精製してWX007-6を得た。¹H NMR（４００MHz，重水素化ジメチルスルホキシド） δ 7.18（s，3H），6.95－6.93（m，1

H), 6.70 – 6.68 (m, 1H), 6.24 – 6.23 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.74 – 2.70 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.70 – 1.66 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 3H), 1.24 – 1.08 (m, 18H)。

【0113】

ステップ6：化合物WX007-7の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-6 (470mg、838.33 μ mol、1eq) 及びDCM (10mL) を加え、窒素ガスで3回置換し、0℃で、Et₃SiH (146.22mg、1.26mmol、200.85 μ L、1.5eq) 及びTFA (143.38mg、1.26mmol、93.10 μ L、1.5eq) を順次にゆっくりと滴下し、0℃で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を (30mL) 飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、DCM (30mL $\times$ 3) を加えて抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (30mL) で洗浄し、分離した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0~20：1~10：1) により精製してWX007-7を得た。¹H NMR (400MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 11.25 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.58 – 6.56 (m, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.88 – 1.85 (m, 2H)。

【0114】

ステップ7：化合物WX007-8の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-7 (320mg、824.11 μ mol、1eq) 及びDCM (6.4mL) を加え、2, 6-ルチジン (353.21mg、3.30mmol、383.93 μ L、4eq)、トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (757.57mg、2.47mmol、664.54 μ L、3eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水 (200mL) を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン (500mL $\times$ 3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (550mL $\times$ 2) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0~20：1~10：1~5：1) により精製してWX007-8を得た。¹H NMR (400MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 7.21 (s, 2H), 6.57 – 6.55 (d, 1H), 6.25 – 6.23 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.82 – 1.80 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 3H), 1.08 (m, 18H)。

【0115】

ステップ8：化合物WX007-9の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-8 (518mg、951.09 μ mol、1eq)、WX001-7 (189.61mg、1.05mmol、175.56 μ L、1.1eq) 及びジオキサン (10mL) を加え、炭酸セシウム (464.83mg、1.43mmol、1.5eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、Xantphos (44.03mg、76.09 μ mol、0.08eq) 及びPd₂(dba)₃ (52.26mg、57.07 μ mol、0.06eq) を順次に加え、更に窒素ガスで3回置換し、100℃で6時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮してWX007-9を得た。

【0116】

ステップ9：化合物WX007-10の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-9 (615mg、953.55 μ mol、

1 eq) 及び THF (10 mL) を加え、HCl (2 N、1.91 mL、4 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) でクエンチングさせ、酢酸エチル (100 mL × 3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (150 mL × 2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製して WX007-10 を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 6.64 – 6.62 (m, 1H), 6.47 – 6.45 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.96 – 1.95 (m, 2H)。

10

【0117】

ステップ10：化合物 WX007 の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX001-10 (32.96 mg、221.94 μmol、0.8 eq) の THF (1 mL) 溶液を加え、WX007-10 (90 mg、277.42 μmol、1 eq) を THF (1 mL) で溶解させた後反応フラスコに加え、TEA (84.22 mg、832.27 μmol、115.84 μL、3 eq) を加え、20℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を水 (5 mL) に加え、酢酸エチル (5 mL) を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (5 mL × 2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (20 mL × 2) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm；移動相：[水 (炭酸水素アンモニウム) – アセトニトリル]；アセトニトリル%：35% ~ 55%、8 min) により精製して機械で分離下溶液を得、機械で分離下溶液で抽出し、有機相を収集し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して WX007 を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.41 (s, 2H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 1.97 – 1.91 (m, 2H)；MS-ESI m/z：437.2 [M + H]⁺。

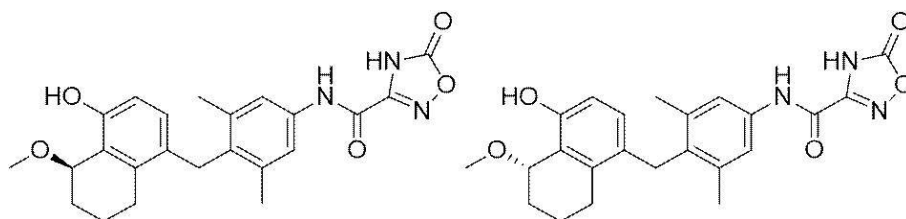
20

30

【0118】

実施例 7

【化45】

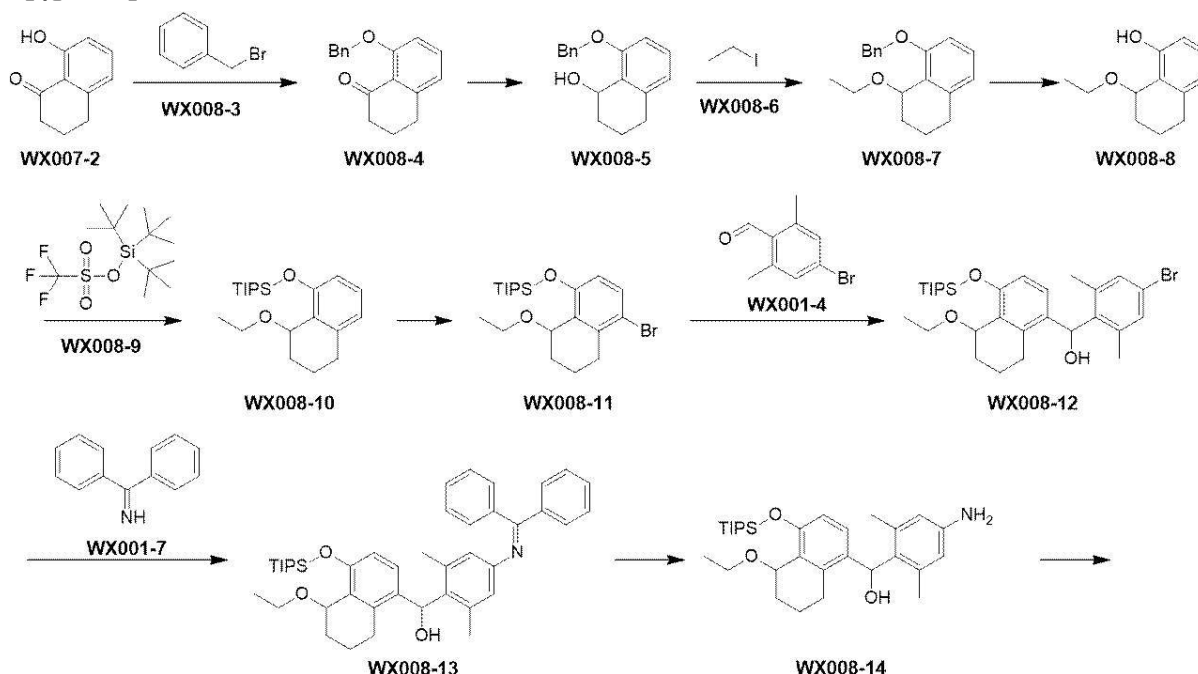


40

合成スキーム：

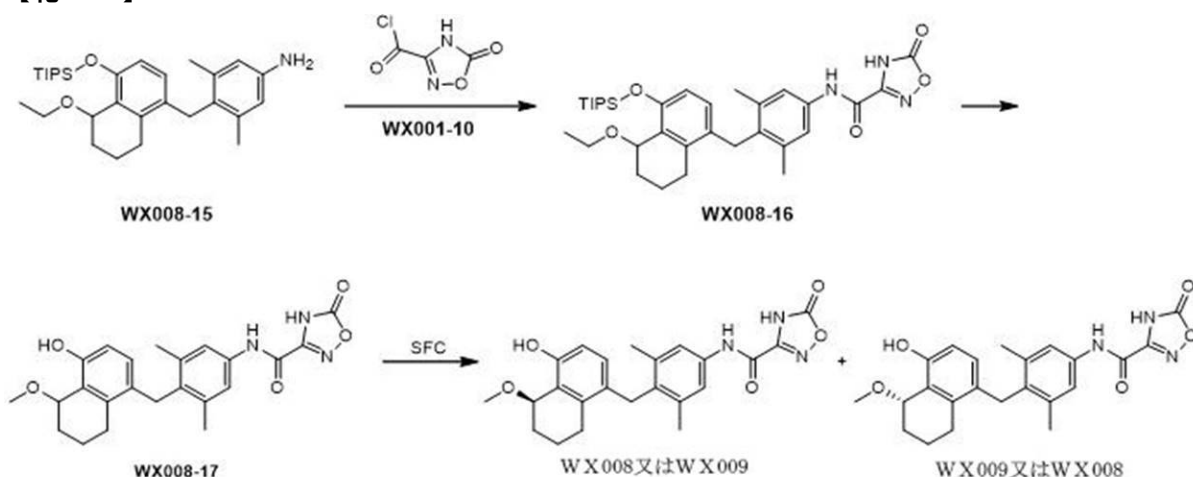
50

【化 4 6】



10

【化 4 7】



20

30

【0119】

ステップ1：化合物WX008-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX007-2 (113 g、696.74 mmol、1 eq) 及びDMF (1050 mL) を加え、WX008-3 (214.50 g、1.25 mol、148.96 mL、1.8 eq) 及び炭酸カリウム (173.33 g、1.25 mol、1.8 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、25℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応系に水 (1000 mL) を加え、次に、メチルtert-ブチルエーテル (500 mL×3) を加えて抽出し、分離した後有機相を合わせた。飽和食塩水 (500 mL×2) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、50℃で水ポンプで減圧濃縮して淡黄色固体の粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲルメッシュ：100～200メッシュ；石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～100：2) により分離・精製してWX008-4を得た。

40

【0120】

ステップ2：化合物WX008-5の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-4 (90 g、356.71 mmol、1 eq) 及びMeOH (900 mL) を加え、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (16.19 g

50

、428.05 mmol、1.2 eq) をゆっくりと加え、0℃で0.5時間撹拌を続けた。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液(900 mL) でクエンチングさせ、酢酸エチル(900 mL) を加え、分離し、酢酸エチル(900 mL×2) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(900 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～100：1)により分離・精製してWX008-5を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.48 – 7.32 (m, 5H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.1, 10.1 Hz, 2H), 5.20 – 5.08 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H)。

【0121】

ステップ3：化合物WX008-7の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-5 (20 g、78.64 mmol、1 eq) 及びTHF (200 mL) を加え、0℃で水素化ナトリウム(12.58 g、314.56 mmol、60%含有量、4 eq) をゆっくりと加え、0℃で0.5時間撹拌を続けた。0℃でWX008-6 (36.80 g、235.92 mmol、18.87 mL、3 eq) を滴下し、0℃で0.5時間撹拌した。25℃に昇温させ、15時間撹拌を続けた。反応完了後、反応溶液を水(100 mL) でクエンチングさせ、酢酸エチル(100 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(100 mL×3) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1～5：1)により精製してWX008-7を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.37 (m, 3H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 5.14 – 5.05 (m, 2H), 4.72 – 4.70 (m, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 2.24 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.20 (m, 1H), 1.74 – 1.73 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.17 – 1.13 (m, 3H)。

【0122】

ステップ4：化合物WX008-8の合成

予め乾燥させた反応フラスコに酢酸エチル(300 mL) 及びPd/C (2 g、10%含有量) を加え、WX008-7 (14.36 g、50.85 mmol、1 eq) を加え、水素ガスで3回置換し、15 psi 圧力の水素ガス環境下に置き、25℃で16時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を珪藻土で濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1)により精製してWX008-8を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 8.33 (s, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 6.65 – 6.63 (m, 1H), 4.91 – 4.88 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 2.79 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.69 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.92 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.30 (m, 3H)。

【0123】

ステップ5：化合物WX008-10の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-8 (6.35 g、33.03 mmol、1

e q) 及び DCM (120 mL) を加え、水素ガスで 3 回置換し、2, 6-ルチジン (8.85 g、82.57 mmol、9.62 mL、2.5 eq) をゆっくりと滴下し、次に、WX008-9 (20.24 g、66.06 mmol、17.76 mL、2 eq) を滴下し、25℃で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水 (120 mL) を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン (150 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1) により精製して WX008-10 を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 4.78 – 4.77 (m, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.36 – 1.34 (m, 3H), 1.21 – 1.19 (m, 3H), 1.17 – 1.12 (m, 18H)。

【0124】

ステップ 6：化合物 WX008-11 の合成

予め乾燥させた反応フラスコに WX008-10 (11 g、31.56 mmol、1 eq) 及びアセトニトリル (220 mL) を加え、NBS (6.18 g、34.71 mmol、1.1 eq) を加え、窒素ガスで 3 回置換し、25℃で 2 時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水 (50 mL) を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル (60 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～20：1～10：1) により精製して WX008-11 を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) δ 7.31 – 7.29 (m, 1H), 6.58 – 6.56 (m, 1H), 4.77 – 4.75 (m, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.30 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.21 – 1.18 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 18H)。

【0125】

ステップ 7：化合物 WX008-12 の合成

乾燥させた反応フラスコに WX008-11 を加え、THF (20 mL) を加え、窒素ガスで置換した後、-78℃に冷却させ、n-BuLi (2.5 M、2.06 mL、1.1 eq) を滴下し、-78℃で 1 時間反応させ、WX001-4 の THF (10 mL) 溶液を加え、-78℃で 1 時間反応させた。反応完了後、反応溶液に 20 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を加えてクエンチングさせ、30 mL の酢酸エチルを加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 mL×3) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置 (石油エーテル：酢酸エチル=1：0～5：1) により分離・精製して WX008-12 を得た。

【0126】

ステップ 8：化合物 WX008-13 の合成

反応フラスコに WX008-12 (680 mg、1.21 mmol、1 eq)、ジオキサン (7 mL) を加え、次に、WX001-7 (241.36 mg、1.33 mmol、223.48 µL、1.1 eq)、炭酸セシウム (591.70 mg、1.82 mmol、1.5 eq) を加え、窒素ガスで置換した後、Pd₂(dba)₃ (49.89 mg、54.48 µmol、0.045 eq)、Xantphos (31.52 mg、54.4

8 μmol 、0.045 eq)を加え、更に窒素ガスで3回置換し、次に、100℃に昇温させ、12時間撹拌した。反応完了後、反応系を室温に冷却させ、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～5：1）により分離・精製してWX008-13を得た。

【0127】

ステップ9：化合物WX008-14の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-13（470mg、709.99 μmol 、1 eq）、THF（8mL）を加え、窒素ガスで3回置換し、0℃に冷却させ、次に、希塩酸（2M、354.99 μL 、1 eq）を加え、20℃で0.5時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを約7に調節し、酢酸エチルで水相（10mL×3）を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（10mL×2）で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～3：1～2：1）により分離・精製してWX008-14を得た。

【0128】

ステップ10：化合物WX008-15の合成

予め乾燥させた反応フラスコにアルゴンガスを通し、Pd/C（10mg、10%含有量）を加え、酢酸エチル（18mL）、氷酢酸（2mL）を加え、WX008-14（175mg、351.56 μmol 、1 eq）を加え、水素ガスで置換し、25℃、15psiで4時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を直接に珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を直接に次の反応に使用した。WX008-15を得た。

^1H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 6.50 – 6.44（m，3H），6.27（d， J = 8.3 Hz，1H），4.81（s，1H），3.77 – 3.73（m，1H），3.73 – 3.68（m，1H），3.65（s，1H），3.59（s，1H），3.56 – 3.51（m，1H），2.92（dd， J = 5.8，17.2 Hz，1H），2.58（ddd， J = 6.7，11.6，17.7 Hz，1H），2.37 – 2.26（m，1H），2.17 – 2.09（m，1H），2.07（s，6H），1.89 – 1.76（m，1H），1.30 – 1.26（m，3H），1.22（t， J = 7.1 Hz，3H），1.11（dd， J = 7.5，11.2 Hz，18H）。

【0129】

ステップ11：化合物WX008-16の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX008-15（260mg、539.66 μmol 、1 eq）及びTHF（0.3mL）を加え、WX001-10（120.21mg、809.49 μmol 、1.5 eq）のTHF（0.3mL）溶液を加え、トリエチルアミン（163.82mg、1.62mmol、225.34 μL 、3 eq）を加え、20℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に10mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてクエンチングさせ、30mLの酢酸エチルを加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、水相を酢酸エチル（20mL×3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（20mL×3）で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を自動カラムクロマトグラフィー装置（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～2：1）により分離・精製してWX008-16を得た。 ^1H NMR（400 MHz，重水素化クロロホルム） δ 8.49（br s，1H），7.23（br s，2H），6.42（br d， J = 8.4 Hz，1H），6.16（br d， J = 8.4 Hz，1H），4.78（br s，1H），3.77 – 3.68（m，1H），3.67 – 3.59（m，1H），3.58 – 3.47（m，2H），3.27（q， J = 7.4 Hz，1H），2.89 – 2.79（m，1H），2.29（br d， J =

12.9 Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H), 2.05 (br d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.81 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.26 (td, J = 3.8, 7.3 Hz, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 3H), 1.06 (dd, J = 7.4, 11.6 Hz, 18H)。
【0130】

ステップ12：化合物WX008-17の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX008-16 (270mg、454.68 μmol、1 eq) 及びTHF (0.3mL) を加え、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (366.49mg、2.27mmol、370.57 μL、5 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、50℃で12時間攪拌した。反応完了後、反応系を室温に冷却させ、反応溶液に30mL水を加えてクエンチングさせ、20mL酢酸エチルを加えて抽出し、分離した後有機相を収集し、水相を酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。有機相を合わせ、順次に飽和食塩水 (20mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物はジクロロメタン及び酢酸エチルとボトルに逆さにして混合して、溶解度が低いことが判明され、少量のメタノールで溶解させ、得られた溶液を濃縮してスピン乾燥させ、検出したところ、エトキシがメトキシに変換していることが判明された。粗生成物を (カラム：Phenomenex C18 80×40mm×3 μm; 移動相：[水 (炭酸水素アンモニウム) – アセトニトリル] ; アセトニトリル% : 25%~45%、8min) により精製してWX008-17を得た。

【0131】

ステップ13：化合物WX008及びWX009の合成

WX008-17 (60mg、101.04 μmol) をキラル分離 (カラム：DAI CEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10 μm) ; 移動相：A：二酸化炭素 B：[0.1%のアンモニア水–エタノール] ; B% : 35%~35%、14min) でWX008及びWX009を得た。キラル方法によって (方法：カラムChiralpak AD-3、50×4.6mm I.D., 3 μm; 移動相：A：二酸化炭素 B：エタノール (0.1%のIPAm、v/v)、流速：2.5mL/min; カラム温度：35℃; 圧力：2000psi) 検出して、WX008 (ee%=98.64%、保持時間は3.482min) 及びWX009 (ee%=97.98%、保持時間は3.831min) を示した。生成物WX009を更に (カラム：Phenomenex C18 75×30mm×3 μm; 移動相：[水 (アンモニア水+炭酸水素アンモニウム) – アセトニトリル] ; アセトニトリル% : 15%~45%、8min) により精製してWX009を得た。

【0132】

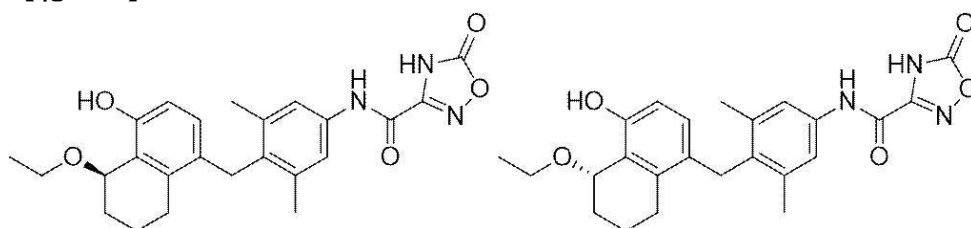
WX008：¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.41 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H)。

WX009：¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.42 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.66 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.61 (ddd, J = 6.2, 11.4, 17.6 Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H)。

【0133】

実施例 8

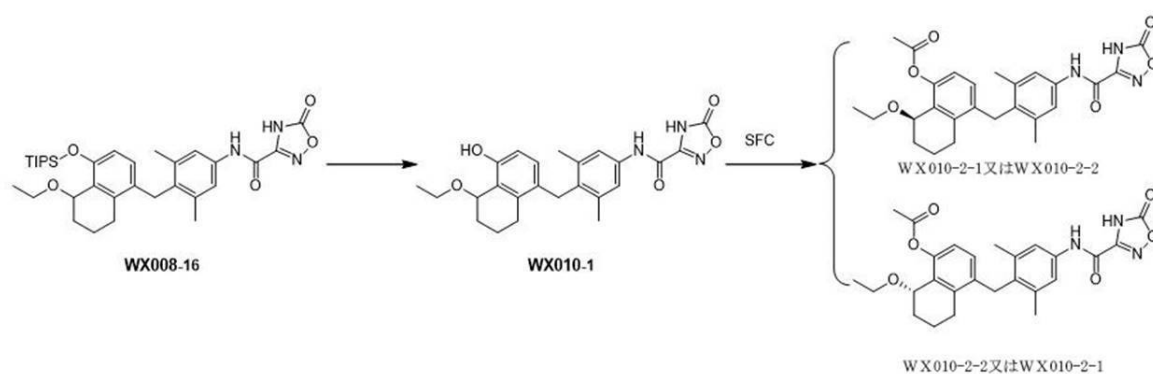
【化48】



10

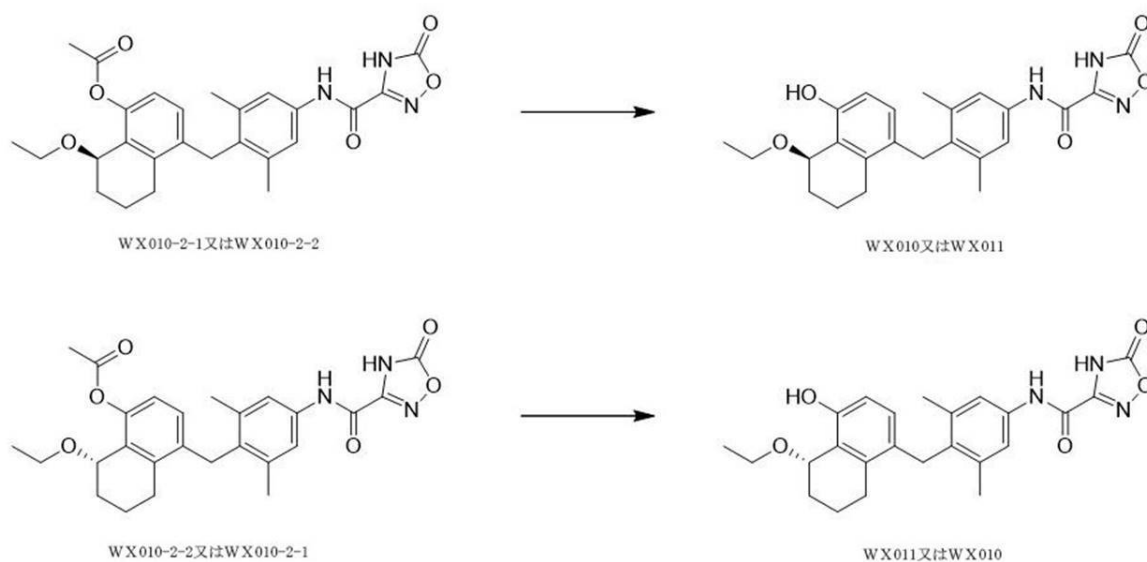
合成スキーム：

【化49】



20

【化50】



30

【0134】

ステップ1：化合物WX010-1の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-16 (200mg、336.80 μmol 、1 eq)、THF (5mL) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (1M、404.16 μL 、1.2 eq) を順次に加え、窒素ガスで3回置換し、20℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を直接に減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をpre-TLC (ジクロロメタン：メタノール＝10：1) により精製してWX010-1を得た。

【0135】

ステップ2：化合物WX010-2-1及びWX010-2-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX010-1 (70mg、160.00 μmol 、1

50

e q) 及びピリジン (2 mL) を加え、無水酢酸 (245.02 mg、2.40 mmol、224.79 μ L、15 eq) を加え、25℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を0.5 Nの塩酸でpHを4~5に調節し、ジクロロメタン (5 mL) で抽出し、有機相を収集し、水相をジクロロメタン (5 mL $\times$ 2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を0.5 Mの塩酸 (10 mL $\times$ 2) で順次に洗浄し、飽和食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。次に、超臨界流体クロマトグラフィー (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m) ; 移動相: A: 二酸化炭素 B: [0.1%のアンモニア水-エタノール] ; B%: 25%~25%、11 min) により分離・精製してWX010-2-1及びWX010-2-2を得た。キラル方法 (方法: カラム Chiralpak AD-3、150 $\times$ 4.6 mm I. D., 3 μ m; 移動相: A: 二酸化炭素 B: メタノール (0.1%のIPAm、v/v)、流速: 2.5 mL/min; カラム温度: 35℃; 圧力: 2000 psi) により検出して、WX010-2-1、保持時間は2.893 min、ee%は100%; WX010-2-2、保持時間は3.190 min、ee%は91.06%を示した。

【0136】

ステップ3: 化合物WX010及びWX011の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX010-2-1 (16 mg、33.37 μ mol、1 eq) 及びMeOH (4 mL) を順次に加え、炭酸カリウム (9.22 mg、66.73 μ mol、2 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、20℃で4時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム: Phenomenex C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (炭酸水素アンモニウム) - アセトニトリル] ; アセトニトリル%: 25%~55%、8 min) により精製してWX010を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.42 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS-ESI m/z: 436.2 [M-H]⁺。

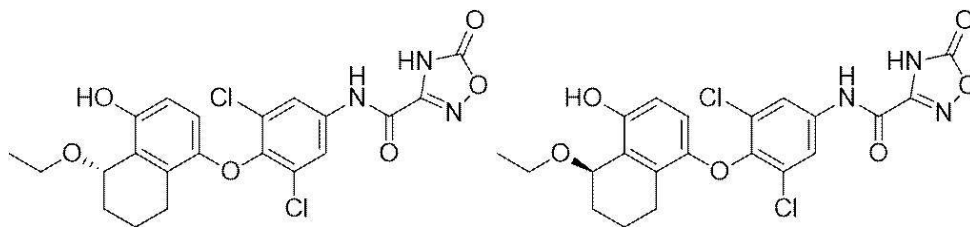
【0137】

予め乾燥させた反応フラスコにWX010-2-2 (10.00 mg、20.85 μ mol、1 eq) 及びMeOH (2.5 mL) を順次に加え、炭酸カリウム (5.76 mg、41.71 μ mol、2 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、20℃で4時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム: Phenomenex C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (炭酸水素アンモニウム) - アセトニトリル] ; アセトニトリル%: 25%~55%、8 min) により精製してWX011を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.42 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS-ESI m/z: 436.1 [M-H]⁻。

【0138】

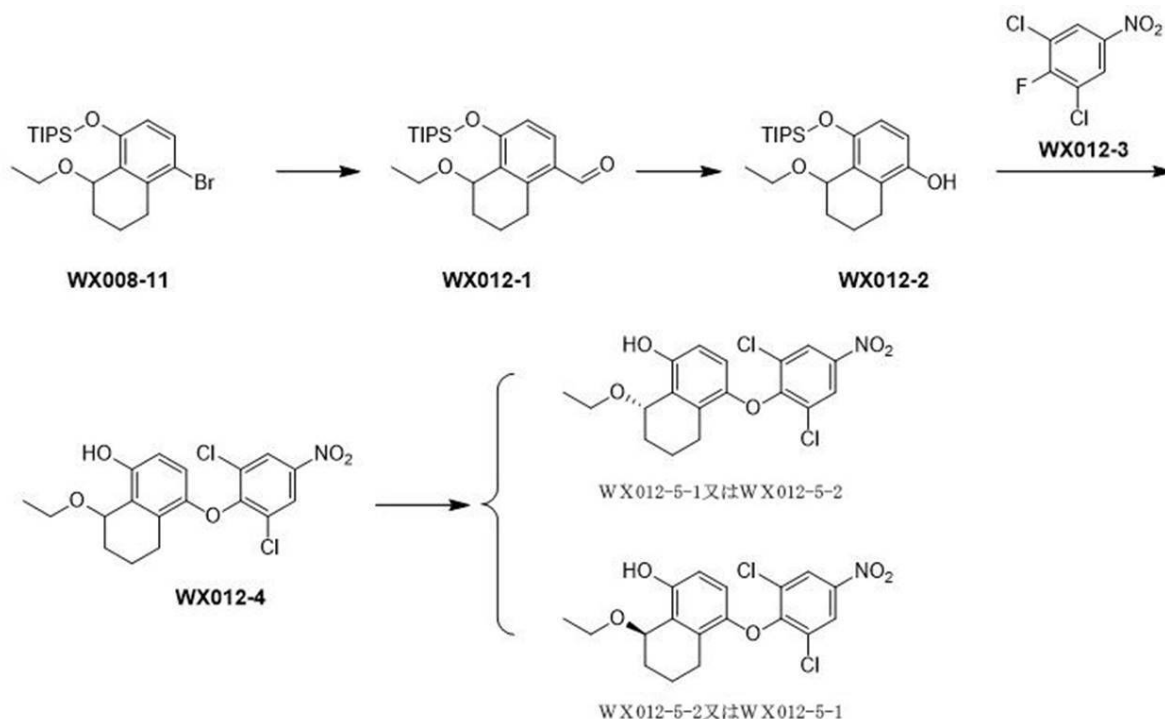
実施例9

【化 5 1】

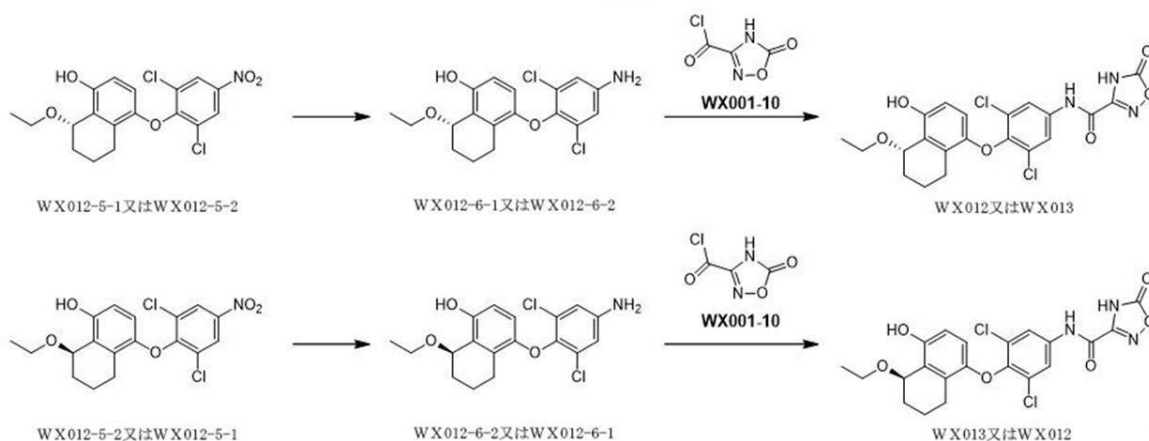


合成スキーム：

【化 5 2】



【化 5 3】



【0 1 3 9】

ステップ1：化合物WX012-1の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX008-11（5 g、11.70 mmol、1 eq）及びTHF（100 mL）を加え、窒素ガスで3回置換し、 -78°C で、DMF（3.42 g、46.78 mmol、3.60 mL、4 eq）をゆっくりと滴下し、 -78°C で

0.5時間攪拌し、次に、 -78°C でn-ブチルリチウム(2.5M、5.15mL、1.1eq)を滴下し、 -78°C で1時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液(20mL)に注ぎ、次に、酢酸エチル(20mL)を加えて分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル(20mL $\times$ 2)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20mL $\times$ 2)で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0 $\sim$ 20：1 $\sim$ 10：1 $\sim$ 5：1)により精製してWX012-1を得た。 ^1H NMR (400MHz, 重水素化クロロホルム) δ 10.107 (s, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 3H), 1.37 – 1.35 (m, 3H), 1.22 – 1.19 (m, 18H)。

【0140】

ステップ2：化合物WX012-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX012-1(1g、2.66mmol、1eq)及びDCM(10mL)を加え、m-クロロ過安息香酸(1.13g、6.55mmol、2.47eq)を加え、窒素ガスで3回置換し、 25°C で16時間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)を加えてクエンチングさせ、30分間攪拌し、次に、ジクロロメタン(20mL)を加えて分離し、有機相を収集し、水相をジクロロメタン(20mL $\times$ 2)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20mL $\times$ 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して中間体を得、中間体(1g、2.66mmol、1eq)、DCM(5mL)及びMeOH(5mL)を予め乾燥させた反応フラスコに加え、TEA(1.42g、14.07mmol、1.96mL、5.3eq)を加え、窒素ガスで3回置換し、 25°C で40分間攪拌を続けた。反応完了後、反応溶液をジクロロメタン(10mL)で希釈し、次に、2Nの塩酸(10mL)で洗浄し、有機相を収集し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10mL)で洗浄し、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0 $\sim$ 20：1 $\sim$ 10：1 $\sim$ 5：1)により精製してWX012-2を得た。 ^1H NMR (400MHz, 重水素化クロロホルム) δ 6.56 – 6.55 (m, 2H), 4.76 – 4.75 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.29 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 3H), 1.22 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 1.11 (m, 18H)。

【0141】

ステップ3：化合物WX012-4の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX012-2(690mg、1.89mmol、1eq)及びDMF(14mL)を加え、炭酸カリウム(392.34mg、2.84mmol、1.5eq)を加え、窒素ガスで3回置換し、 25°C で0.5時間攪拌し、WX012-3(516.63mg、2.46mmol、1.3eq)をゆっくりと加え、窒素ガスで3回置換し、 100°C で15.5時間攪拌した。反応完了後、水(30mL)でクエンチングさせ、分離し、酢酸エチル(50mL $\times$ 3)で水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(100mL $\times$ 3)で洗浄し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：0 $\sim$ 10：1 $\sim$ 5：1)により精製してWX012-4を得た。 ^1H NMR (400MHz, 重水素化クロロホルム) δ 8.31 (m,

1 H), 8.28 (m, 2 H), 6.03 – 6.01 (m, 1 H), 5.97 – 5.95 (m, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 3.85 – 3.81 (m, 1 H), 3.73 – 3.69 (m, 1 H), 3.23 – 3.18 (m, 1 H), 2.72 – 2.71 (m, 1 H), 2.37 – 2.33 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 – 1.94 (m, 1 H), 1.70 – 1.68 (m, 1 H), 1.29 – 1.26 (m, 3 H)。
【0142】

ステップ4：化合物WX012-5-1及びWX012-5-2の合成

WX012-4 (500 mg、1.26 mmol、1 eq) を取って、超臨界クロマトグラフィー (カラム：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm)；移動相：A：二酸化炭素 B：[0.1%のアンモニア水+イソプロパノール]；B%：30%～30%、10 min) により精製してWX012-5-1とWX012-5-2を得た。キラル方法により検出して (機器：CASI-J-ANASFC-H (Waters UPCC with SQ Detector 2)；カラム：Chiralpak AD-3、50×4.6 mm I.D.，3 μm；移動相：A：食品グレードの超臨界二酸化炭素；B：イソプロパノール (0.1%のイソプロピルアミン、体積比)；勾配：Bの含有量は1.2分で5%から50%に増加し、1分間維持し、次に、0.4分で50%から5%に増加し；流速：3.4 mL/min；カラム温度：35℃；検出波長：220 nm；システム背圧：100 ba。) WX012-5-1の保持時間は1.197、ee%は100%；WX012-5-2の保持時間は1.295、ee%は98.56%であった。WX012-5-1：¹H NMR (400 MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 8.52 (s, 2 H), 8.50 – 8.48 (m, 1 H), 6.29 – 6.21 (m, 1 H), 6.19 – 6.14 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 3.82 – 3.68 (m, 1 H), 3.65 – 3.52 (m, 1 H), 3.06 (br dd, J = 3.1, 17.8 Hz, 1 H), 2.74 – 2.64 (m, 1 H), 2.33 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.29 – 2.18 (m, 1 H), 1.99 – 1.79 (m, 1 H), 1.69 – 1.54 (m, 1 H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。WX012-5-2：¹H NMR (400 MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 8.51 (s, 2 H), 8.51 – 8.47 (m, 1 H), 6.29 – 6.21 (m, 1 H), 6.20 – 6.11 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 3.83 – 3.69 (m, 1 H), 3.60 (dd, J = 7.1, 8.9 Hz, 1 H), 3.06 (br dd, J = 3.4, 17.9 Hz, 1 H), 2.72 – 2.59 (m, 1 H), 2.35 – 2.21 (m, 1 H), 1.97 – 1.80 (m, 2 H), 1.67 – 1.56 (m, 1 H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

【0143】

ステップ5：化合物WX012-6-1及びWX012-6-2の合成

予め乾燥させた反応フラスコにWX012-5-1及び氷酢酸 (1 mL)、イソプロパノール (2 mL)、水 (1 mL) を加え、50℃で、鉄粉末 (98.17 mg、1.76 mmol、7 eq) をバッチでゆっくりと加え、窒素ガスで3回置換し、90℃で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を室温に冷却させ、珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮し、濃縮物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを7～8に調節し、酢酸エチル (10 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせた；有機相を飽和食塩水 (20 mL×2) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をpre-TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により精製してWX012-6-1を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 6.67 (s, 2 H), 6.15 – 6.07 (m, 1 H), 6.05 – 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.76 (br s,

1 H), 3.78 – 3.66 (m, 1 H), 3.65 – 3.55 (m, 1 H), 3.00 (br dd, J = 4.3, 18.0 Hz, 1 H), 2.70 – 2.57 (m, 1 H), 2.24 – 2.11 (m, 1 H), 1.93 – 1.72 (m, 2 H), 1.59 – 1.46 (m, 1 H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0144】

予め乾燥させた反応フラスコにWX012-5-2 (150 mg、376.66 μ mol、1 eq) 及び氷酢酸 (1.5 mL)、イソプロパノール (3 mL)、水 (1.5 mL) を加え、50℃で、鉄粉末 (147.26 mg、2.64 mmol、7 eq) をバッチでゆっくりと加え、窒素ガスで3回置換し、90℃で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を室温に冷却させ、珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮し、濃縮物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを7～8に調節し、酢酸エチル (10 mL×3) で水相を抽出し、有機相を合わせた；有機相を飽和食塩水 (20 mL×2) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をpre-TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により精製してWX012-6-2を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化ジメチルスルホキシド) δ 6.67 (s, 2 H), 6.19 – 6.07 (m, 1 H), 6.05 – 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.76 (br s, 1 H), 3.79 – 3.52 (m, 2 H), 3.00 (br dd, J = 3.9, 17.8 Hz, 1 H), 2.69 – 2.53 (m, 1 H), 2.18 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.95 – 1.73 (m, 2 H), 1.61 – 1.47 (m, 1 H), 1.17 – 1.05 (m, 3 H)。

【0145】

ステップ6：化合物WX012及びWX013の合成

乾燥させた反応フラスコに、WX001-10 (48.39 mg、325.86 μ mol、1.5 eq) のTHF (1.6 mL) 溶液を加え、WX012-6-1 (80 mg、217.24 μ mol、1 eq) をTHF (1 mL) で溶解させた後反応フラスコにを加え、TEA (65.95 mg、651.72 μ mol、90.71 μ L、3 eq) を加え、20℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水 (5 mL) に加え、酢酸エチル (5 mL) を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (5 mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (20 mL×2) で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (カラム：Waters Xbridge BEH C18 100×30 mm×10 μ m；移動相：[水 (炭酸水素アンモニウム) – アセトニトリル]；アセトニトリル%：20%～65%、10分間) により精製してWX012を得た。¹H NMR (400 MHz, 重水素化メタノール) δ 7.94 (br s, 2 H), 6.21 – 6.14 (m, 1 H), 6.13 – 6.06 (m, 1 H), 5.00 (br s, 1 H), 3.92 – 3.78 (m, 2 H), 3.22 (br dd, J = 5.0, 17.9 Hz, 1 H), 2.73 (ddd, J = 6.0, 11.9, 18.2 Hz, 1 H), 2.40 – 2.31 (m, 1 H), 2.13 – 1.91 (m, 2 H), 1.76 – 1.63 (m, 1 H), 1.31 – 1.22 (m, 3 H)。

【0146】

乾燥させた反応フラスコに、WX001-10 (66.54 mg、448.06 μ mol、1.5 eq) のTHF (2 mL) 溶液を加え、WX012-6-2 (110 mg、298.71 μ mol、1 eq) をTHF (1 mL) で溶解させた後反応フラスコにを加え、TEA (90.68 mg、896.12 μ mol、124.73 μ L、3 eq) を加え、20℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水 (5 mL) に加え、酢酸エチル (5 mL) を加えて抽出し、分離し、有機相を収集し、水相を酢酸エチル (5 mL×2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (20 mL×2) で順次に洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100×30mm×10μm；移動相：[水（炭酸水素アンモニウム）－アセトニトリル]；アセトニトリル%：20%～65%、10分間）により精製してWX013を得た。¹H NMR（400MHz，重水素化メタノール）δ 7.94（br s，2H），6.22－6.15（m，1H），6.12－6.12（m，1H），6.15－6.09（m，1H），5.00（br s，1H），3.92－3.77（m，2H），3.22（br dd，J = 4.5，18.1 Hz，1H），2.73（ddd，J = 6.3，11.9，18.0 Hz，1H），2.43－2.29（m，1H），2.14－1.91（m，2H），1.77－1.63（m，1H），1.31－1.24（m，3H）。
【0147】

生物学的試験

実験1：細胞レベルでの甲状腺ホルモン受容体に対する本発明の化合物の活性化試験

実験原理：

本実験ではThermoFisherにより開発されたGeneBLazer（登録商標）TR alpha/beta-UAS-bla HEK 293T Cell-based Assay方法を使用し、その原理：TR alpha-UAS-bla HEK 293T Cell及びTR beta-UAS-bla HEK 293T Cellはβ-ラクタマーゼを発現し、当該レポーター遺伝子は上流のUAS配列によって制御され、この化合物が細胞に入るとTHRに結合すると、受容体はDNA結合領域に結合して完全なGAL4二量体を形成し、GAL4-UASシステムを利用してβ-ラクタマーゼ発現を活性化させ、基質CCF4-AM（クマリン）を分解し、生成物は409nmで励起されと、447nmの波長で蛍光を発するが、β-ラクタマーゼが発現していない場合、409nmでの励起下でFRETを介して520nmの波長で蛍光を発し、2つの蛍光の比（447nm/520nm）を検出することで、化合物のタンパク質への結合状態を決定することができ、化合物のEC₅₀を計算できる。

【0148】

実験方法：

ECHO液体処理ワークステーションを使用して、化合物を384ウェルプレートに移し、各化合物について10個の勾配濃度、3倍希釈、複製ウェルを用いた。1.5×10⁴細胞（TR beta-UAS-bla HEK 293T Cell）又は1.0×10⁴細胞（TR alpha-UAS-bla HEK 293T Cell）を384ウェルプレートに播種した。HEK 293T-TR betaを37℃インキュベーターで16時間培養し、HEK 293T-TR alphaを22時間培養し、LiveBLazer（商標）-FRET B/G（CCF4-AM）基質を細胞プレートに加え、暗所で室温で2時間培養し、Flexstation3機器を使用して409nmでの励起下で製品が発する460nm/530nmの波長の蛍光値を検出し、2つの蛍光の比（460nm/530nm）を検出することにより、Graphpad Prismソフトウェアを使用して化合物のEC₅₀を計算した。各実験では、参照化合物のトリヨードチロニン（T3）を陽性対照として使用した。Z因子（>0.5）は、各実験の安定性を監視するために計算された。

【0149】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 各実施例におけるTHR α 例及びTHR β 例の活性

化合物	THR α EC ₅₀ (nM)、最大アゴニスト能	THR β EC ₅₀ (nM)、最大アゴニスト能
T3	0.057、100%	0.2、100%
WX001	121.9、24%	39.42、103%
WX002	999.6、101%	85.55、99%
WX003	149.1、88%	27.62、93%
WX004	76.24、96%	9.073、94%
WX005	155.1、85%	57.84、96%
WX006	435、86%	104.9、90%
WX008	402.6、79%	118.6、94%
WX009	772.9、83%	154.2、93%
WX010	93.05、90%	9.95、94%
WX011	65.53、73%	13、97%

結論：本発明の化合物は、有意なTHR β 活性及び選択性を有している。

【0150】

実験2：シトクロムP450アイソザイムの阻害研究

試験目的：

ヒト肝ミクロソームシトクロムP450アイソザイム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性に対する試験化合物WX001の阻害効果を測定することである。

【0151】

実験操作：

まず、試験化合物（10.0mM）を希釈して、作業溶液（100×最終濃度）を製造し、作業溶液の濃度は1.00mMであり、同時に、P450アイソザイム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4（ミダゾラムをプローブ基質とする）及びCYP3A4（テストステロンプローブ基質とする））各陽性阻害剤及びその特異的プローブ基質の作業溶液をそれぞれ製造し、−60℃未満の冷蔵庫に保存したヒト肝ミクロソームを氷上で解凍し、全てのヒト肝ミクロソームが溶解した後、PBで希釈して、所定濃度の作業溶液を製造した（0.127mg/ml）。まず、20.0 μ Lのプローブ基質を反応プレートに加え（20.0 μ LのPBをBlankウェルに加える）、次に158 μ Lのヒト肝ミクロソーム作業溶液を反応プレートに加え、使用のために反応プレートを氷上に置いた；この時、2.00 μ Lの試験化合物（N=1）及び特異的阻害剤（N=2）を対応するウェルに加え、阻害剤を含まない群（試験化合物又は陽性阻害剤）に対応する有機溶媒を加え、試験化合物対照試料と陽性対照試料の有機相は、それぞれ、1：1DMSO：MeOH及び1：9DMSO：MeOHであった；37℃水浴中で10分間培養した後、20.0 μ L補酵素因子（NADPH）溶液を反応プレートに加え、ミダゾラムをプローブ基質とするCYP3A4代謝反応の場合、反応時間は3分

であった；プローブ基質として（S）－メフェニトインを使用するCYP2C19反応及びプローブ基質としてデキストロメトルフアンを使用するCYP2D6反応の場合、反応時間は20分であり、その他の反応はいずれも10分であった；その後、予冷したアセトニトリル溶液400μL（200ng/mLのTolbutamide及びLabetalolを内部標準として含む）を加えて反応を停止させた；、反応プレートシェーカーに置き、10分間振とうして均一に混合した；その後4℃、4000rpmで20分間遠心分離した；200μLの上清を採取し、100μL水に加え、試料を希釈した最後にプレートを密閉し、均一に振とうし、LC/MS/MS検出を実行した。

【0152】

実験結果：

表2に示される通りである。

【表2】

表2 ヒト肝ミクロソームシクロムP450アイソザイムの活性に対する試験化合物の阻害効果結果

化合物	IC ₅₀ (μM)				
	CYP1A	CYP2	CYP2C	CYP2	CYP3A4
	2	C9	19	D6	-M
WX001	40.9	3.27	5.09	41.6	25.4

実験結論：化合物WX001は、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対して阻害効果を示さないが、CYP2C9に対して中程度の阻害を示している。

【0153】

実験3：体内薬物動態学的研究

ラットにおけるWX001の経口及び静脈内注射の薬物動態学的研究

オスSDラットを選択し、表3に従って試験物質を投与した。

【0154】

【表3】

表3. 本発明の化合物の投与及び採血

化合物	投与方法	投与量mg/kg	溶媒	濃度 (mg/mL)	採血時間 (時間)
WX001	静脈	3	10%のジメチルスルホキシド/10%のSolutol /80%の水	1.5	0.0833、0.250、0.50 0、1.00、2.00、4.00、 8.00、12.0、24.0
WX001	経口	30	0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム+0.2%のトウェイン80水溶液	6	0.250、0.500、1.00、 2.00、4.00、8.00、12. 0、24.0

【0155】

所定時間の全血を採取して血漿を製造し、LC-MS/MS法により薬物濃度を分析し

、Phoenix WinNonlinソフト（Pharsight社、米国）で薬物動態パラメータを算出した。実験結果は表4及び表5に示される通りである：

【0156】

【表4】

表4. 本発明の化合物の静脈内投与による薬物動態学的結果

化合物	投与方法	投与量mg/kg	半減期 $T_{1/2}$ (h)	クリアランスCL (ml /min/kg)	見かけの分布 容積 V_{dis} (L/kg)	血漿濃度-時間曲線下面積/投 与量 $DAUC_{0-\infty}$ (n M·h/mg/kg)
WX001	静脈	3	1.66	7.93	0.411	5343

10

【0157】

【表5】

表5. 本発明の化合物の経口投与による薬物動態結果

化合物	投与方法	投与量mg/kg	半減期 $T_{1/2}$ (h)	ピークに達す る濃度 C_{max} (nM)	血漿濃度-時間曲線下面積/ 投与量 $DAUC_{0-\infty}$ (n M·h/mg/kg)	バイオアベイラ ビリティ
WX001	経口	30	1.6	3	1939	36%

20

実験結論：本発明の化合物は、より高い暴露量及びより優れた経口バイオアベイラビリティを有している。

【0158】

実験4：in vivo薬物動態学的研究

試験目的：

コレステロール及び胆汁酸を補充した飼料によって誘導されたラットモデルを使用して、試験化合物のin vivo有効性を試験するためである。

30

【0159】

実験方法：

9～10週齢のオスSDラットを選択し、施設に到着後3～7日間適応させた。適応期間中は毎日動物の健康状態を観察し、通常の飼料を与えた。適応期間の後、モデル化のためにラットに高コレステロール（1.5%のコレステロール及び0.5%の胆汁酸）飼料を与え、ブランク対照群のラットには通常の飼料を与え続けた。ラットに高コレステロール食を2週間与えた後、血液を採取し、血清を分離してLDL-Cレベルを検出した。高コレステロールモデルラットを血清LDL-Cレベルに応じて無作為で群分けし、表6に詳述され得たように1日回、連続7日間経口投与した。投与1週間後にラットの血清を採取し、LDL-C値を検出し、薬効を評価した。

40

【0160】

50

【表 6】

表 6 動物の群分け

群別	投与群	溶媒	飼料	動物の数	投与経路	投与頻度と投与期間
1	ブランク対照	0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム+0.2%のトウモロコシ抽出液	通常の飼料	3	経口胃内投与	QD、7日間
2	溶媒対照		高コレステロール飼料	6	経口胃内投与	QD、7日間
3	WX001、1mpk		高コレステロール飼料	6	経口胃内投与	QD、7日間
4	WX001、3mpk		高コレステロール飼料	6	経口胃内投与	QD、7日間

10

【0161】

実験結果：

図 4 をに示され、 $P < 0.05$ は投与群と溶媒群との間の薬力学指数に統計的に有意な差があることを示した。

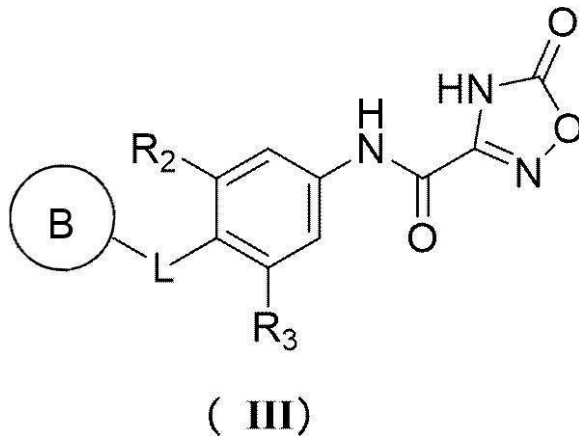
実験結論：本発明の化合物は、ラットの血漿 LDL-C レベルを有意に低下させることができる。

20

【1】

式 (III) で表される化合物又はその薬学に許容される塩。

【化 1】

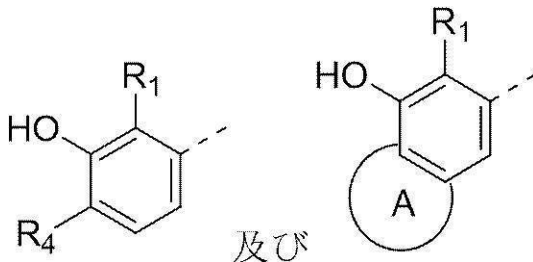


30

(ただし、

環 B は、

【化 2】



40

から選択され、

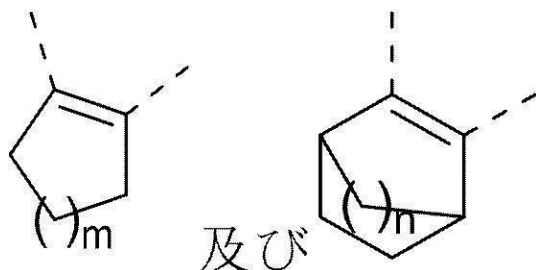
R_1 は、独立して H、F、Cl、Br、I 及び C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_a により置換され、

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-}

50

3 アルキル及び C₁ - 3 アルコキシから選択され、前記 C₁ - 3 アルキル及び C₁ - 3 アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、
R₄ は、C₁ - 3 アルキル - フェニルから選択され、
L は、- O - 及び - CH₂ - から選択され、
環 A は、フェニル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、

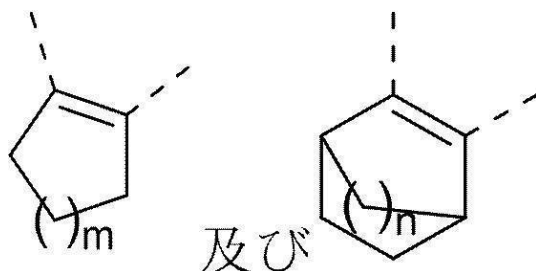
【化 3】



10

から選択され、前記フェニル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、

【化 4】



20

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

n 及び m は、それぞれ独立して 0、1 及び 2 から選択され、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して F、Cl、Br 及び I から選択され、

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、= O、= N - C₁ - 3 アルコキシ、C₁ - 3 アルキル及び C₁ - 3 アルコキシから選択され、前記 = N - C₁ - 3 アルコキシ、C₁ - 3 アルキル及び C₁ - 3 アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つのハロゲンにより置換される。)

30

〔2〕

R₁ は、独立して H、F、Cl、Br、I 及び CH₃ から選択され、前記 CH₃ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_a により置換される、上記〔1〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔3〕

R₁ は、独立して H、F、Cl、Br、I、CH₃ 及び CF₃ から選択される、上記〔2〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔4〕

R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃ 及び OCH₃ から選択され、前記 CH₃ 及び OCH₃ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換される、上記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

〔5〕

R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃ 及び OCH₃ から選択される、上記〔4〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔6〕

R_c は、独立して F、Cl、Br、I、= O、= N - O - CH₃、= N - O - CH₂CH₃、CH₃、OCH₃ 及び OCH₂CH₃ から選択され、前記 = N - O - CH₃、= N - O - CH₂CH₃、CH₃、OCH₃ 及び OCH₂CH₃ は、任意選択で 1、2 又は 3 つのハロ

50

ゲンにより置換される、上記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

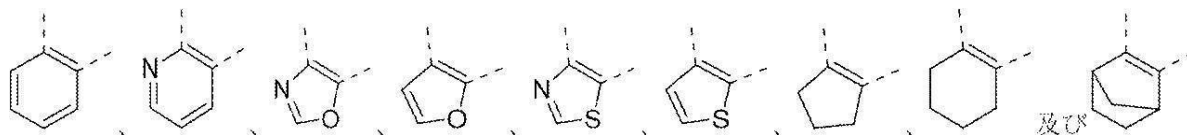
〔7〕

R_c は、独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 $=N-O-CH_3$ 、 $=N-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 OCH_3 及び OCH_2CH_3 から選択される、上記〔6〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔8〕

環 A は、

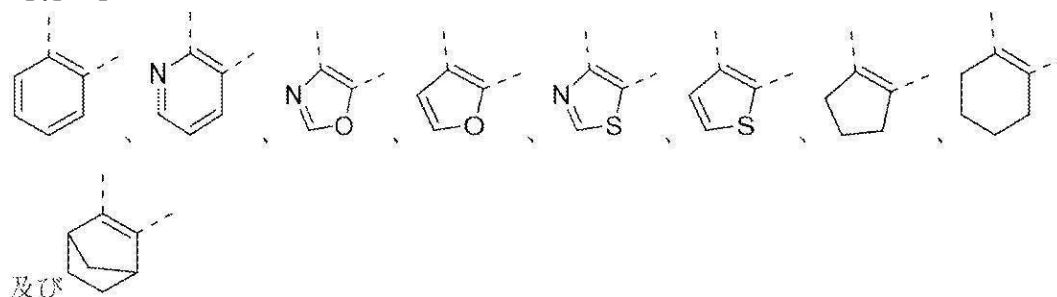
〔化 5〕



10

から選択され、前記

〔化 6〕



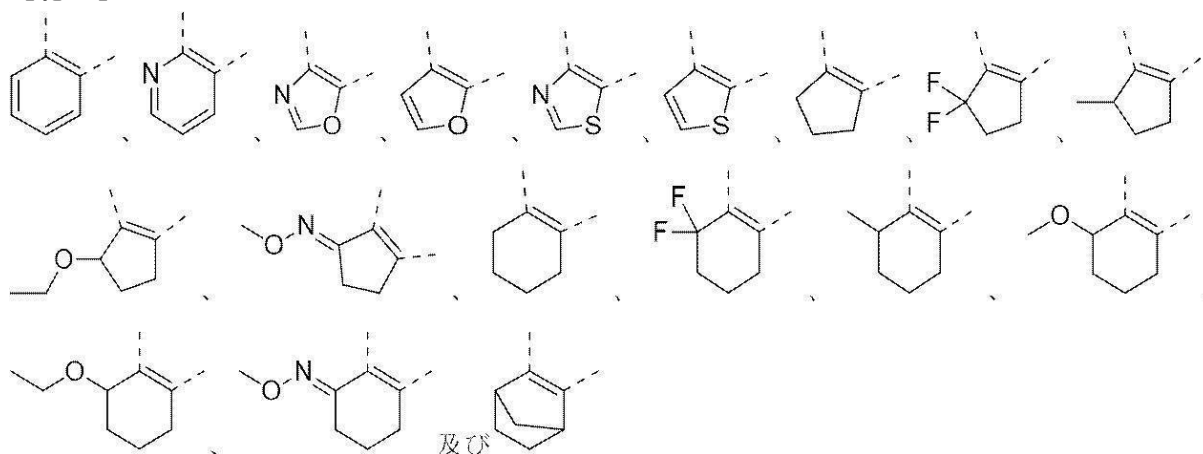
20

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換される、上記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔9〕

環 A は、

〔化 7〕



30

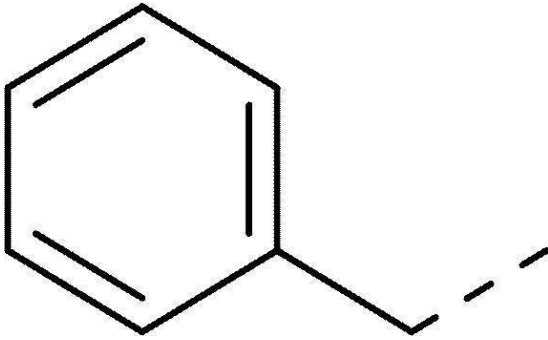
から選択される、上記〔8〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

〔10〕

R_4 は、

50

【化 8】



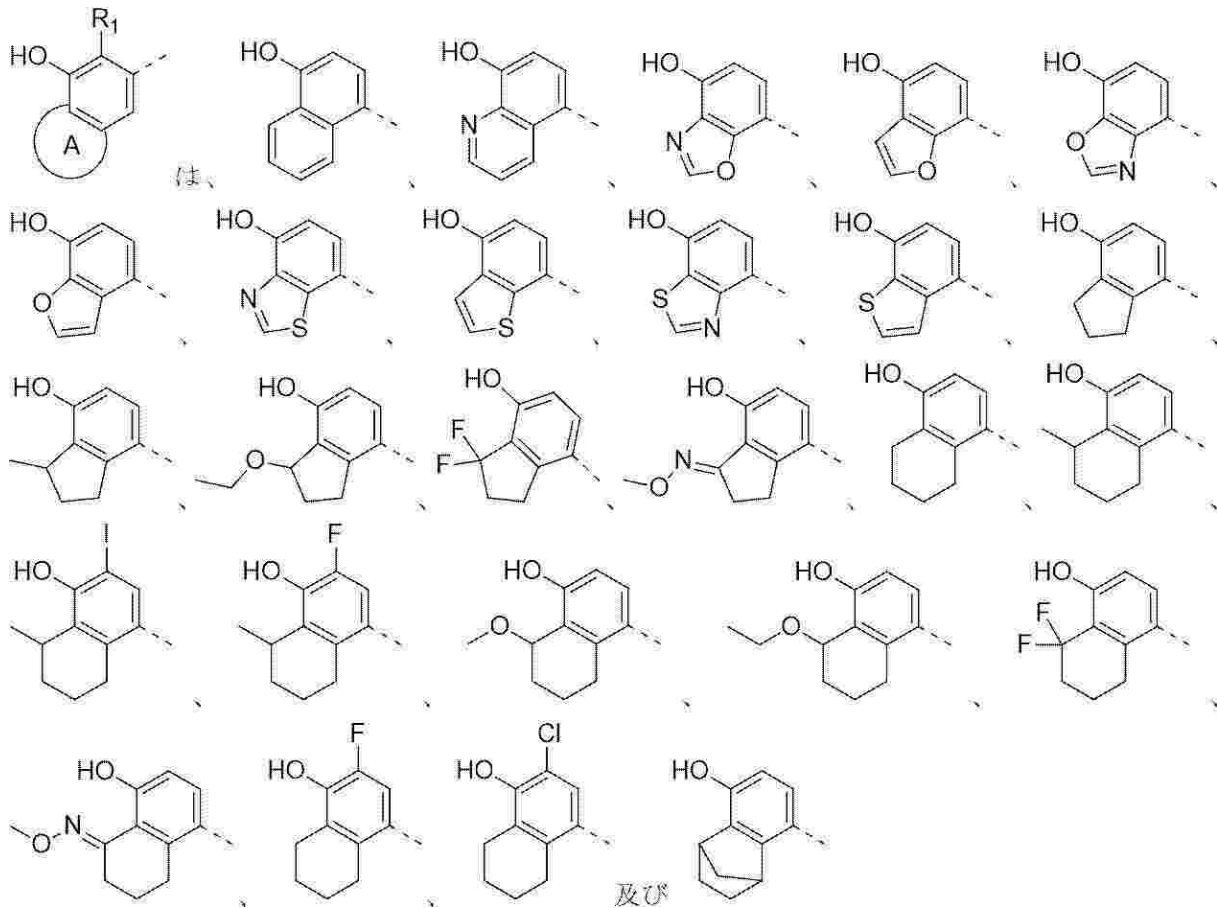
10

から選択される、上記【1】に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【11】

構造単位

【化 9】



20

30

から選択される、上記【1】～【3】、【9】のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

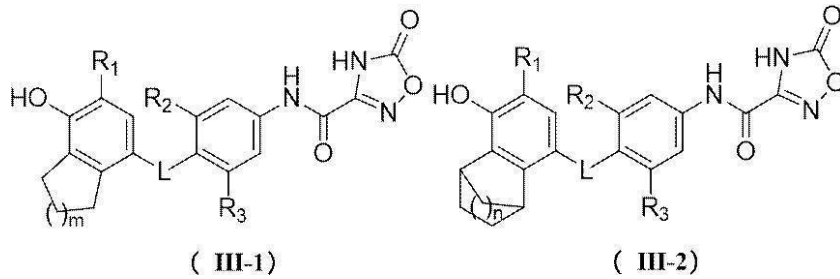
40

【12】

下記の式から選択される、上記【1】～【11】のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【化 10】



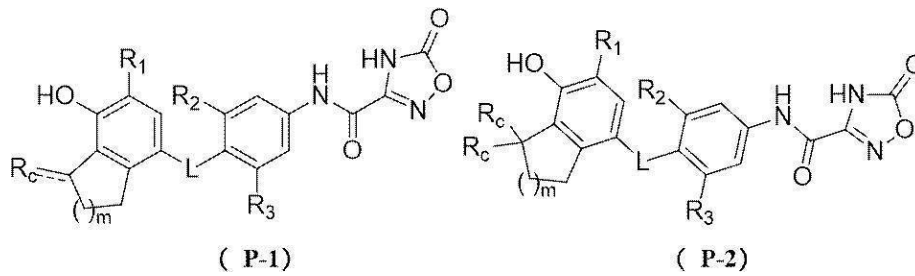
(ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L 、 m 及び n は、上記【1】～【11】のいずれか一項に定義された通りである。)

10

【 13】

下記の式から選択される、上記【1】～【11】のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

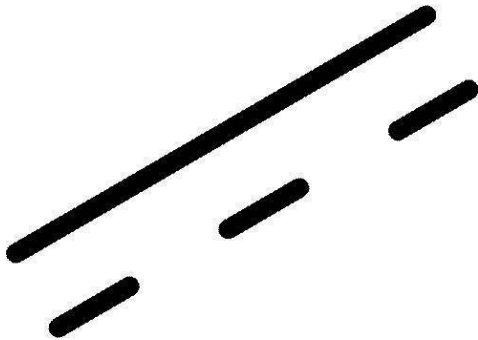
【化 11】



20

(ただし、

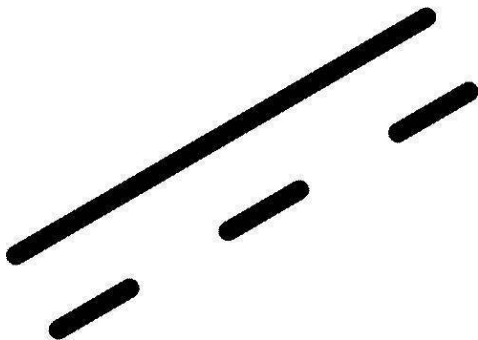
【化 12】



30

が単結合である場合、 R_c は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシであり、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、

【化 13】



40

が二重結合である場合、 R_c は、 $=O$ 及び $=N-C_{1-3}$ アルコキシであり、前記 $=N-C$

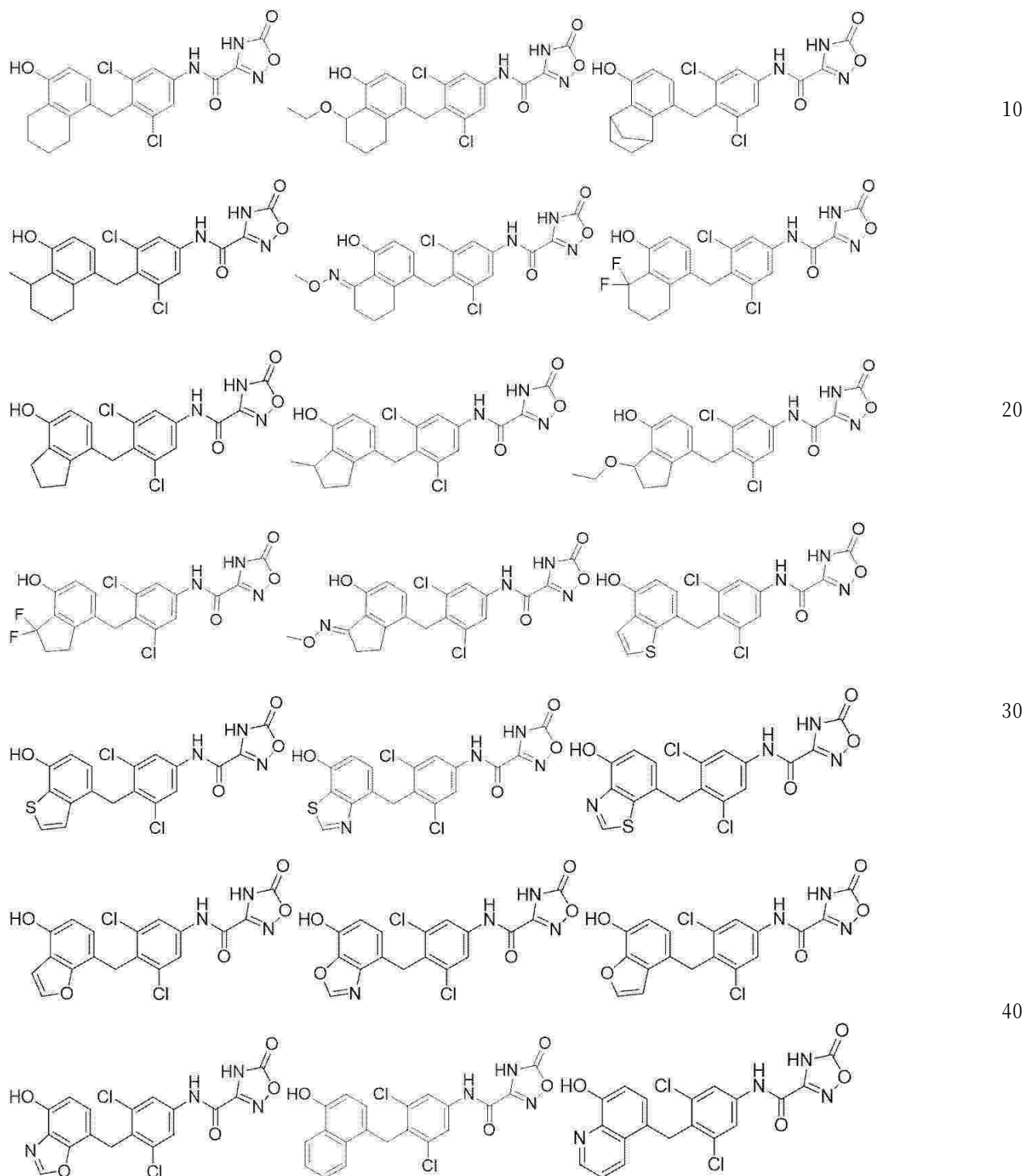
50

1-3 アルコキシは、任意選択で1、2又は3つのハロゲンにより置換され、
R₁、R₂、R₃、L及びmは、上記[1]～[11]のいずれか一項に定義された通りで
ある。)

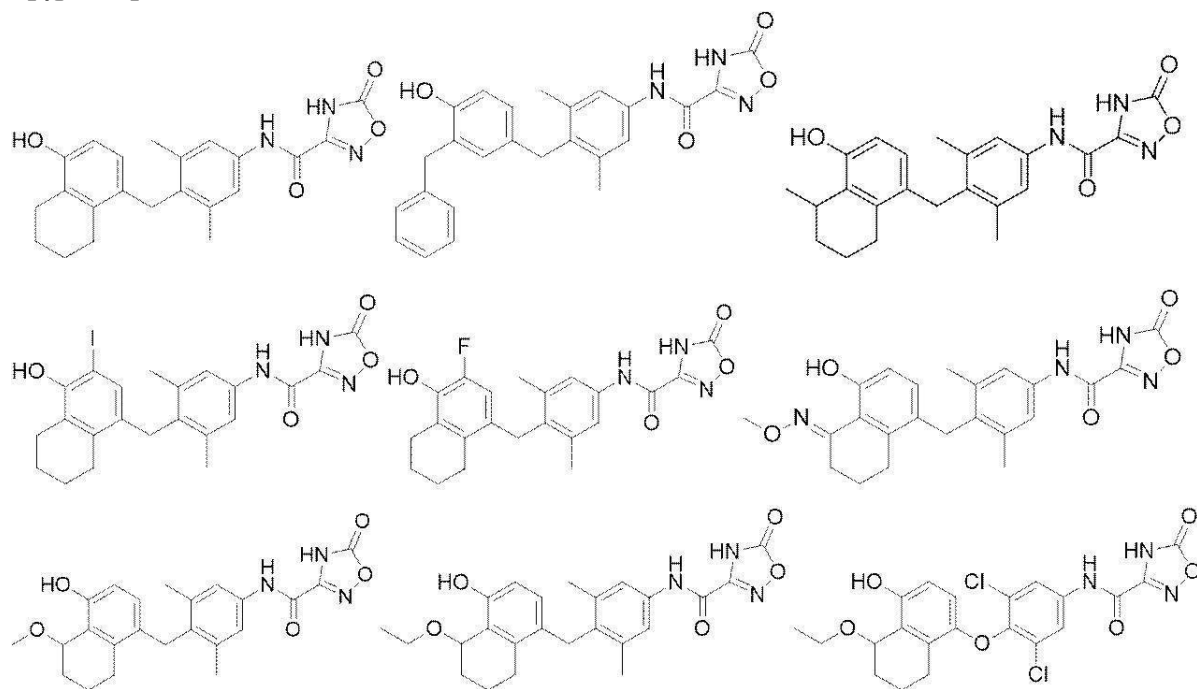
[14]

下記の式で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化14】



【化 1 5】



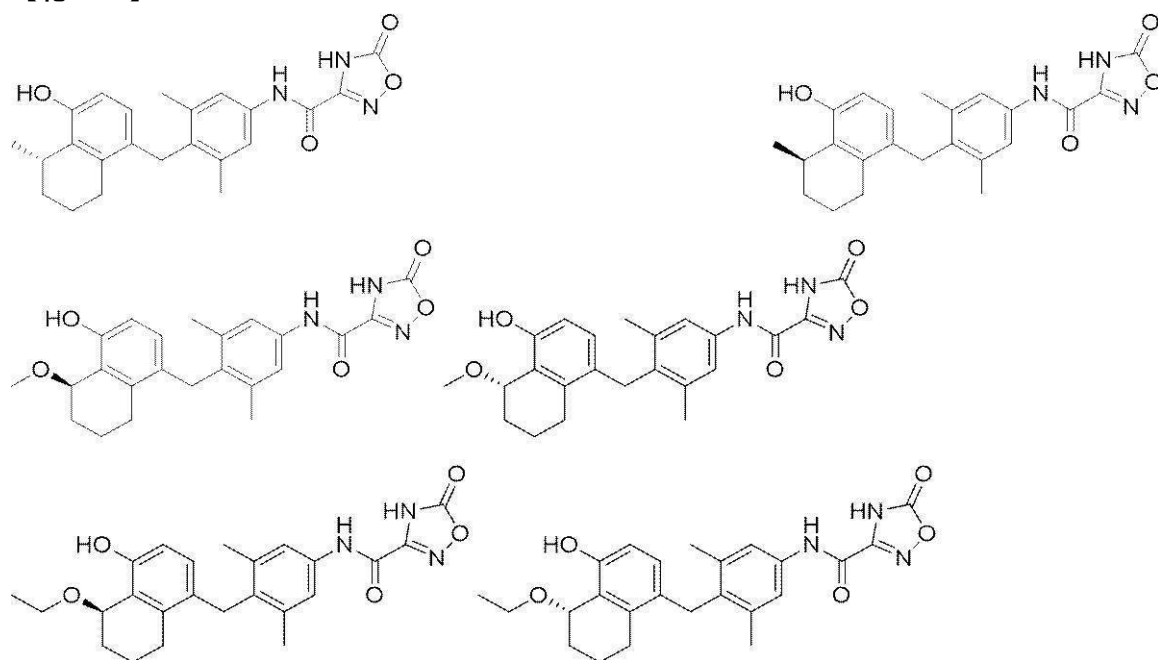
10

20

【 1 5】

下記の式から選択される、上記【 1 4】に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

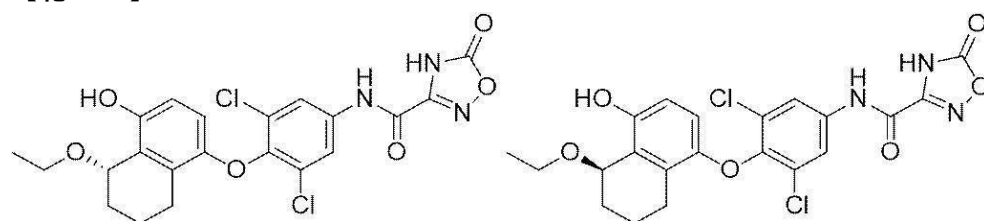
【化 1 6】



30

40

【化 1 7】

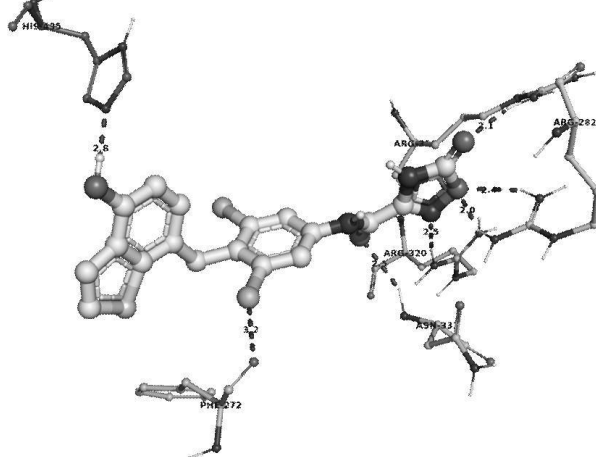
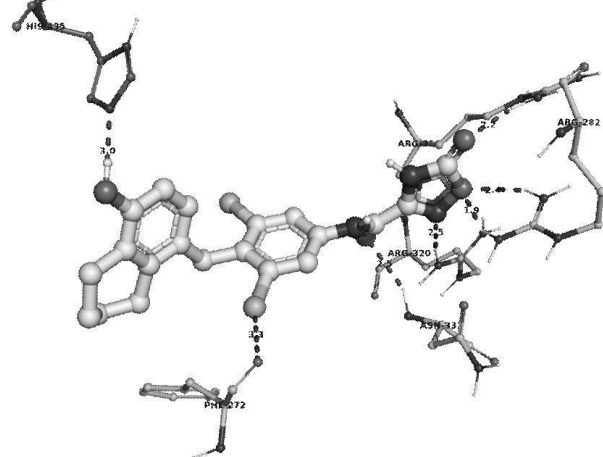


【 1 6】

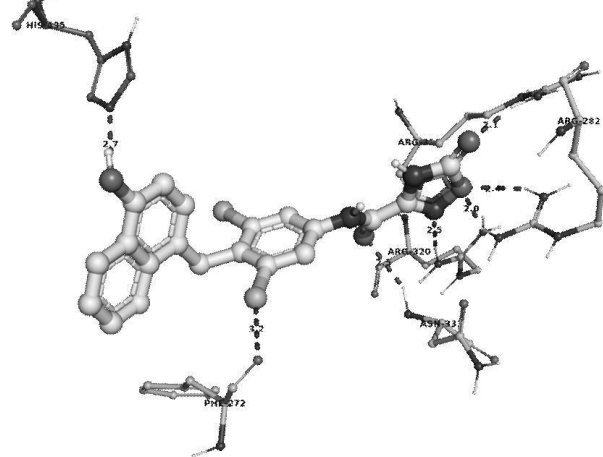
50

【凶面】

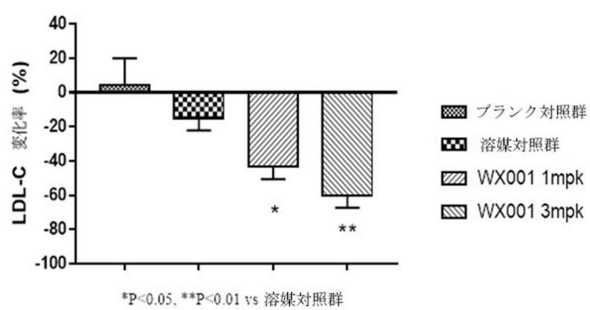
【圖 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202210107896.8

(32)優先日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

イ プートン ニュー エリア フートーチョン ロード 288

(72)発明者 ウー、チョントー

中華人民共和国 200131 シャンハイ プートン ニュー エリア フートーチョン ロード 288

(72)発明者 リョウ、チンシン

中華人民共和国 200131 シャンハイ プートン ニュー エリア フートーチョン ロード 288

(72)発明者 リー、チエン

中華人民共和国 200131 シャンハイ プートン ニュー エリア フートーチョン ロード 288

(72)発明者 チェン、シューホイ

中華人民共和国 200131 シャンハイ プートン ニュー エリア フートーチョン ロード 288

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献 特開2012-106996 (JP, A)

特表2008-545711 (JP, A)

国際公開第2021/041237 (WO, A1)

国際公開第2021/050945 (WO, A1)

国際公開第2020/041741 (WO, A1)

国際公開第2021/032218 (WO, A1)

国際公開第2008/030520 (WO, A1)

中国特許出願公開第111909137 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61P

A61K

Caplus/REGISTRY (STN)