(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519624
(P2025-519624A)
(43)公表日　令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	108Q	4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 31/437 (2006.01)		A61K	31/437		
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	301	

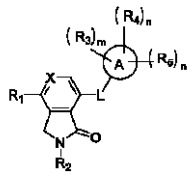
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全185頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572730(P2024-572730)
(86)(22)出願日　令和5年6月9日(2023.6.9)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月10日(2025.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/099307
(87)国際公開番号　WO2023/237085
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　202210654509.2
(32)優先日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211126072.1
(32)優先日　令和4年9月16日(2022.9.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211340578.2
最終頁に続く

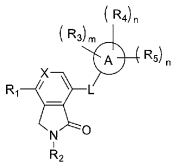
(71)出願人　519223169
貝達薬業股▲ふん▼有限公司
ＢＥＴＴＡ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣ ＡＬＳ ＣＯ．，ＬＴＤ
中華人民共和国 ３１１１００ 浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
３５５ Ｘｉｎｇｚｈｏｎｇ Ｒｏａｄ，Ｙｕｈａｎｇ，Ｈａｎｇｚｈｏｕ，Ｚｈｅｊｉａｎｇ ３１１１００，Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　110002860
弁理士法人秀和特許事務所
(72)発明者　呉 ▲コウ▼
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　呉 文茂
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＨＰＫ１阻害剤およびその医薬における使用

(57)【要約】
本発明は、がん治療活性を有する、一般式（Ｉ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物、または薬学的に許容される塩に関する。また、本発明は、これらの化合物の調製方法および上記の化合物を含む医薬組成物に関する。

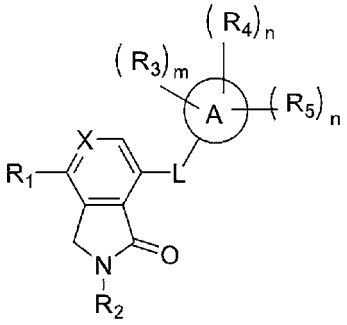


(I)



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩であって、
【化１】



(I)

環Ａは、Ｃ５－１４二環式カルボシクリル基、５－１４員の二環式ヘテロシクリル基、Ｃ１０－１８二環式アリール基、または１０－１８員の二環式ヘテロアリール基から選択され、
Ｌは、結合、ＮＨ、Ｏ、またはＳから選択され、
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ３－１４シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ６－１８アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ３－１４シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ６－１８アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲａにさらに置換され、
Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＳＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－ＳＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（Ｒｂ）５、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－（３－１４員のヘテロシクリル）、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ６－１８アリール基、または－Ｃ０－３アルキレン－（５－１８員のヘテロアリール基）から選択され、前記Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－（３－１４員のヘテロシクリル）、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ６－１８アリール基、または－Ｃ０－３アルキレン－（５－１８員のヘテロアリール基）は、任意に１つ以上のＲｂにさらに置換され、
各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル基またはＣ１－６ハロアルキル基であり、
Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル基、またはハロアルキル基から選択され、
Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－（ＣＨ２）０－３Ｎ（Ｒｂ）２、－（ＣＨ２）０－３－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－（ＣＨ２）０－３－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ２）０－３－Ｃ６－１８アリール基、または－（ＣＨ２）０－３－５－１８員のヘテロアリール基から

選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－$(CH_2)_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{6-18}アリール基または－$(CH_2)_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のR_cにさらに置換され、

R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_b、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_b）$_2$、－$(CH_2)_{0-3}$Ｎ（R_b）$_2$、－Ｏ$(CH_2)_{0-3}$$C_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ$(CH_2)_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、$C_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、$C_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

R_4またはR_5は、それぞれ独立してC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－$(CH_2)_{1-3}$Ｎ（R_b）$_2$、C_{2-6}アルケニル基、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－$(CH_2)_{1-3}$Ｎ（R_b）$_2$、C_{2-6}アルケニル基、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のR_dにさらに置換され、

R_4またはR_5は、それぞれ独立してＡ環に直接結合された原子と、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成し、前記C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のR_dにさらに置換され、または

R_4およびR_5はＡ環に結合された原子と、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成し、前記C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のR_dにさらに置換され、

R_dは、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、またはヒドロキシアルキル基から選択され、

Ｘは、CR_6またはＮから選択され、

R_6は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、またはC_{1-6}ハロアルキル基から選択され、

ｍは、０、１、２、３または４から選択され、

ｎは、０、１または２から選択される、

化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２】

前記R_3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－$(CH_2)_{0-3}$Ｎ（R_b）$_2$、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－$(CH_2)_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{6-18}アリール基または－$(CH_2)_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－$(CH_2)_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－$(CH_2)_{0-3}$－C_{6-18}アリール基または－$(CH_2)_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のR_cにさらに置換され、

前記R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロア

ルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）R_b、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）N（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、－O（CH_2）$_{0-3}$$C_{3-14}$シクロアルキル基、－O（$CH_2$）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、$C_{3-14}$シクロアルキル基、3－14員のヘテロシクリル基、$C_{6-18}$アリール基、および5－18員のヘテロアリール基からなる群より選択される1つ以上の置換基に置換されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項3】

前記各R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基またはC_{1-6}ハロアルキル基であり、

前記R_3は、H、ハロゲン、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{6-18}アリール基、または－（CH_2）$_{0-3}$－5－18員のヘテロアリール基から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{6-18}アリール基または－（CH_2）$_{0-3}$－5－18員のヘテロアリール基は、任意に1つ以上のR_cにさらに置換され、

前記R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）R_b、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）N（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、－O（CH_2）$_{0-3}$$C_{3-14}$シクロアルキル基、－O（$CH_2$）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、$C_{3-14}$シクロアルキル基、3－14員のヘテロシクリル基、$C_{6-18}$アリール基、および5－18員のヘテロアリール基からなる群より選択される1つ以上の置換基に置換され、

nは、1または2から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記各R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、またはC_{1-6}ハロアルキル基であり、

前記R_3は、H、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{6-18}アリール基、または－（CH_2）$_{0-3}$－5－18員のヘテロアリール基から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{6-18}アリール基、または－（CH_2）$_{0-3}$－5－18員のヘテロアリール基は、任意に1つ以上のR_cにさらに置換され、

前記R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）R_b、－C_{0-3}アルキレン－C（＝O）N（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、－O（CH_2）$_{0-3}$$C_{3-14}$シクロアルキル基、－O（$CH_2$）$_{0-3}$－3－14員のヘテロシクリル基、$C_{3-14}$シクロアルキル基、3－14員のヘテロシクリル基、$C_{6-18}$アリール基、および5－18員のヘテロアリール基からなる群より選択される1つ以上の置換基に置換され、

前記nは、1または2から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記R_4またはR_5は、それぞれ独立してA環に直接結合された原子と、C_{3-14}シクロアルキル基、3－14員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、または6－18員のヘテロアリール基を形成し、前記C_{3-14}シクロアルキル基、3－14員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、または6－18員のヘテロアリール基は、任意に1つ以上のR_dにさらに置換され、前記R_dは、H、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{1-6}ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、またはヒドロキシアルキルから選択されることを特徴とする、請求項1－4のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記Lは、結合またはNHから選択され、好ましくはNHであることを特徴とする、請求項1－5のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項7】

前記R_1は、C_{6-18}アリール基または6－18員のヘテロアリール基から選択され、前記C_{6-18}アリール基または6－18員のヘテロアリール基は、任意に1つ以上のR_aにさらに置換され、

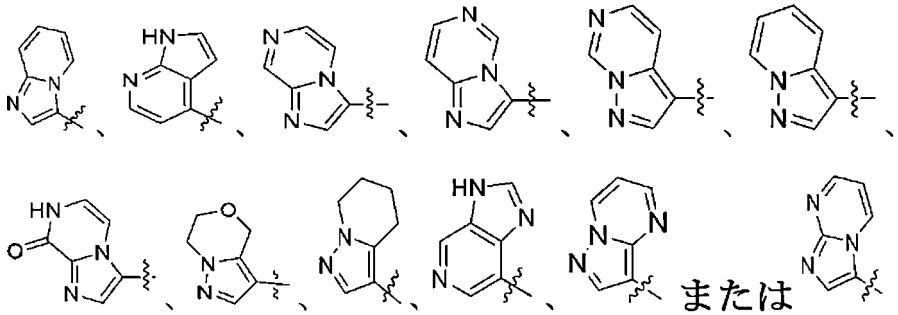
R_aは、独立してH、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}ハロアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－OR_b、－$OC(=O)C_{1-6}$アルキル基、－C_{0-3}アルキレン－$N(R_b)_2$、－C_{0-3}アルキレン－$C(=O)R_b$、－C_{0-3}アルキレン－$C(=O)OR_b$、－C_{0-3}アルキレン－$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6}アルケニル基またはC_{2-6}アルキニル基から選択され、

各R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、－$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$アルコキシ基、C_{3-6}シクロアルキル基またはC_{1-6}ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項1－6のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項8】

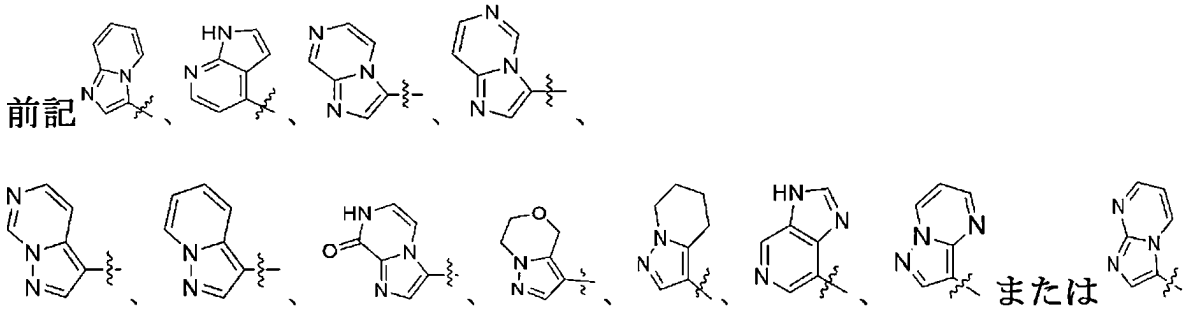
前記R_1は、

【化２】



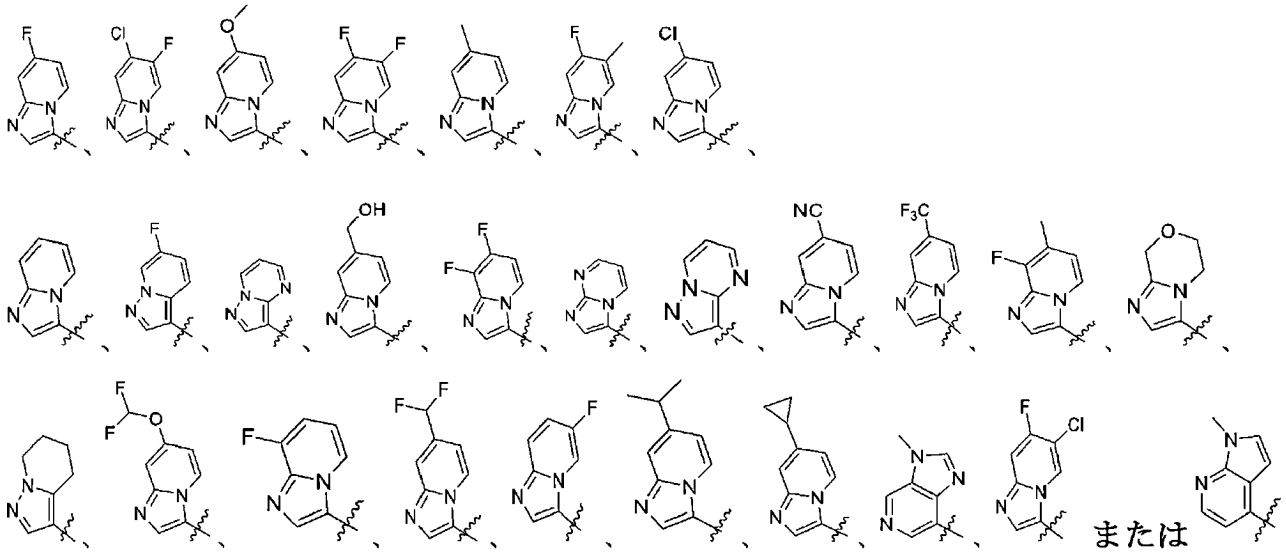
から選択され、

【化３】

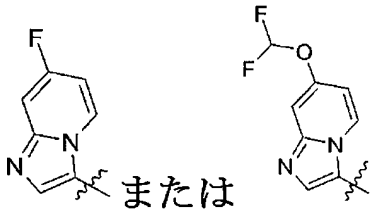
前記

は、さらに１つ以上のＲａに置換され、
Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、またはＣ２－６アルキニル基から選択され、
各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル基、またはＣ１－６ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項１－７のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項９】
前記Ｒ１は、
【化４】

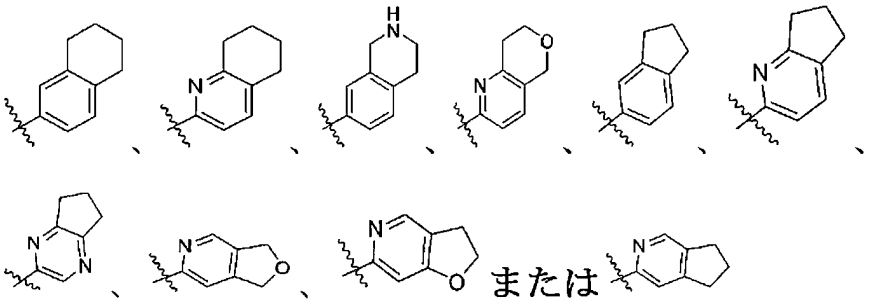


から選択されることを特徴とする、請求項１－８のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
前記Ｒ１は、
【化５】



から選択されることを特徴とする、請求項１－９のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
前記Ｒ２は、好ましくはＨであることを特徴とする、請求項１－１０のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
前記環Ａは、Ｃ８－１０二環式カルボシクリル基，８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、Ｃ１０－１２二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択され、好ましくは、

【化６】

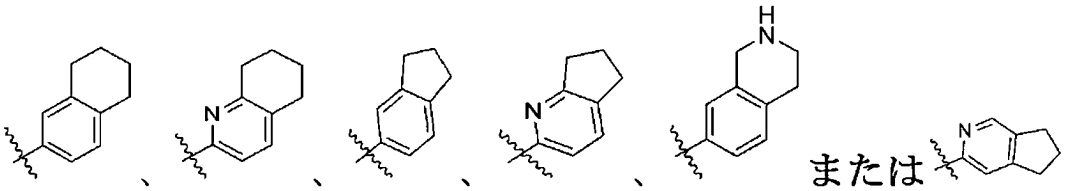


から選択されることを特徴とする、請求項１－１１のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

環Ａは、Ｃ$_{8-10}$二環式カルボシクリル基、８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、Ｃ$_{10-12}$二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択され、好ましくは、

【化７】



から選択されることを特徴とする、請求項１－１２のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

前記Ｒ$_3$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基またはＣ$_{2-6}$アルキニル基は、任意に１つ以上のＲ$_c$にさらに置換され、

前記Ｒ$_c$は、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

各Ｒ$_b$は、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項１－１３のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

前記Ｒ$_3$は、Ｈ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、シアノ基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基またはＣ$_{1-6}$アルキル基であり、

各前記R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$$C_{1-6}$アルコキシ基または$C_{1-6}$ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項１－１４のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

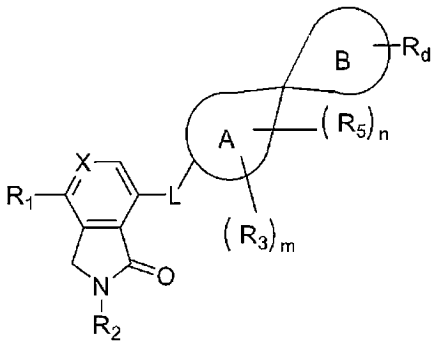
【請求項１６】

R_4は、Ａ環に直接結合された原子と、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成することを特徴とする、請求項１－１５のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

式（Ｉ）は、式（ＩＡ）：

【化８】



(IA)

から選択され、

前記環Ｂは、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクロアルキル基、C_{6-18}アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、

前記R_1、R_2、R_3、R_5、Ｘ、Ｌ、Ａ環、R_d、ｍ、ｎの定義は請求項１、２、３、４、または５のいずれか１項の記載と同じであることを特徴とする、請求項１－１６のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

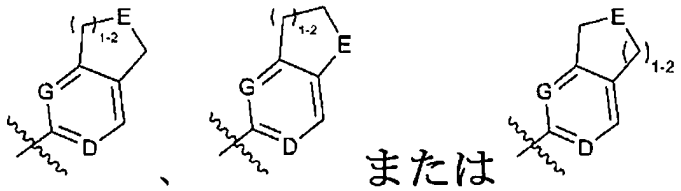
【請求項１８】

前記環Ａは、C_{8-10}二環式カルボシクリル基、８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、C_{10-12}二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択されることを特徴とする、請求項１７に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

前記環Ａは、

【化９】

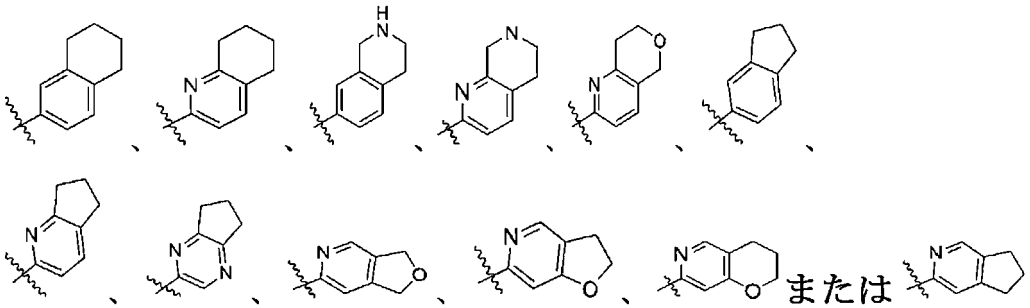


から選択され、

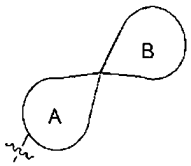
前記Ｄ、Ｅ、Ｇは、それぞれ独立してＣ、ＮまたはＯから選択されることを特徴とする、請求項１７または１８に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

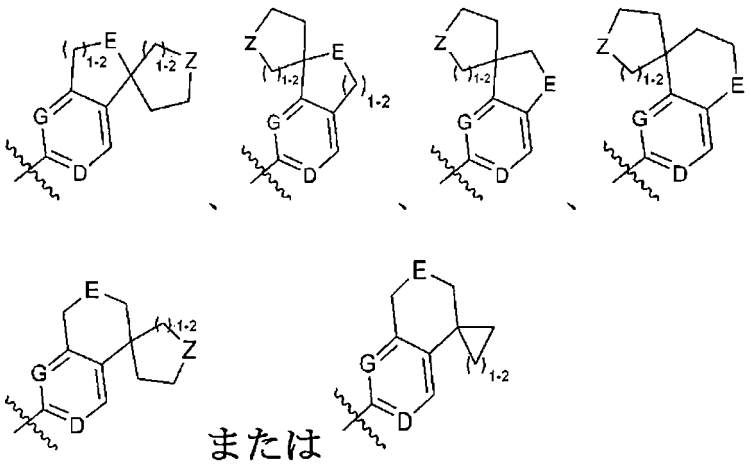
前記環Ａは、
【化１０】



から選択されることを特徴とする、請求項１９に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
前記
【化１１】

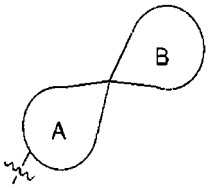


は、
【化１２】



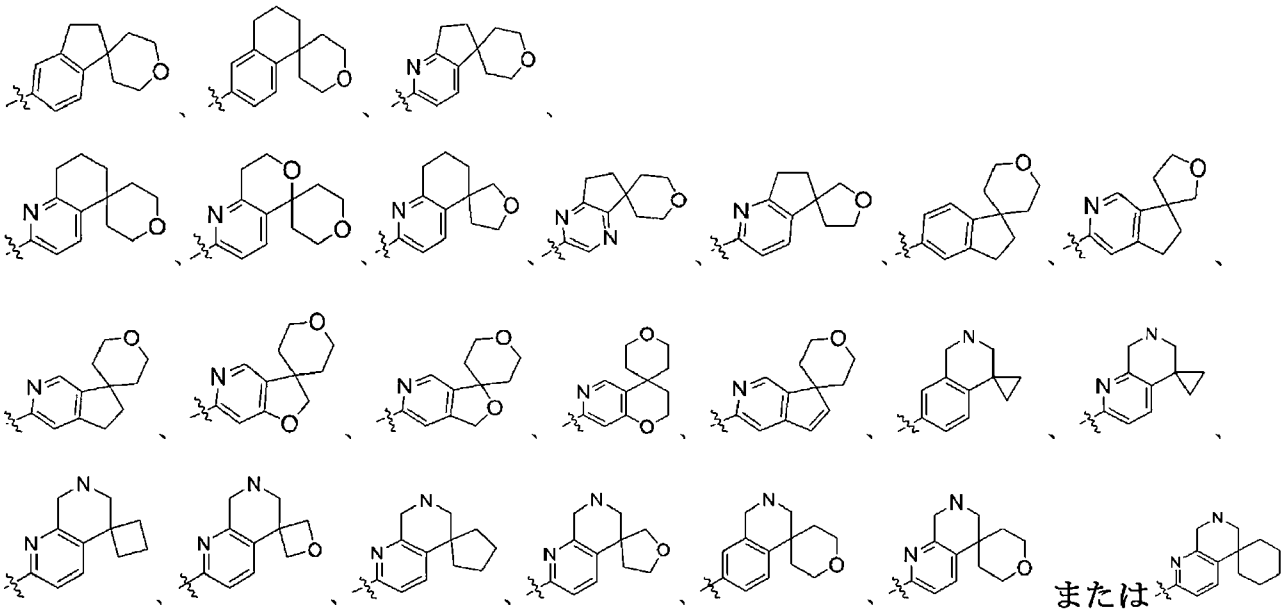
から選択され、
前記Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｚは、それぞれ独立してＣ、ＮまたはＯから選択されることを特徴とする、請求項１７に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
前記

【化１３】



は、

【化１４】



から選択されることを特徴とする、請求項２１に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

前記R_3は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、または－（CH_2）$_{0-3}N(R_b)_2$から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、ハロアルキル基、またはヒドロキシ基は、任意に１つ以上のR_cにさらに置換され、

R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_b、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}N(R_b)_2$、Ｏ（CH_2）$_{0-3}C_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

各R_bは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、－（CH_2）$_{0-3}C_{1-6}$アルコキシ基、C_{3-6}シクロアルキル基またはC_{1-6}ハロアルキル基であり、

ｍは、０、１、２、または３から選択されることを特徴とする、請求項１７－２２のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

前記R_3は、H、－（CH_2）$_{0-3}$N（R_b）$_2$、シアノ基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基またはC_{1-6}アルキル基であり、

各前記R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$$C_{1-6}$アルコキシ基または$C_{1-6}$ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項１７－２３のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

前記R_5は、C_{1-6}アルキル基から選択され、

前記ｎは、０または１から選択されることを特徴とする、請求項１７－２３のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

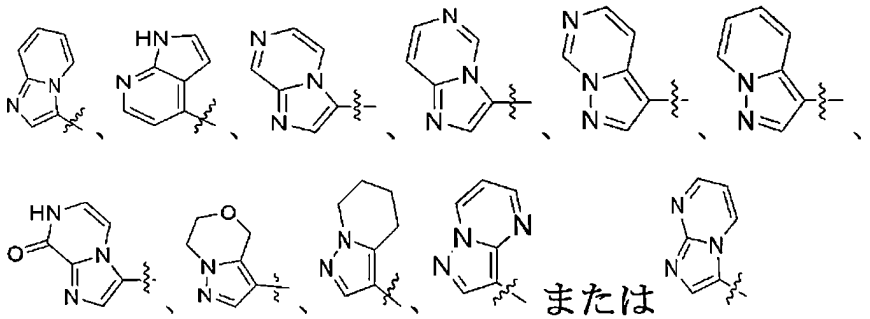
【請求項２６】

前記Ｌは、ＮＨであることを特徴とする、請求項１７－２５のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

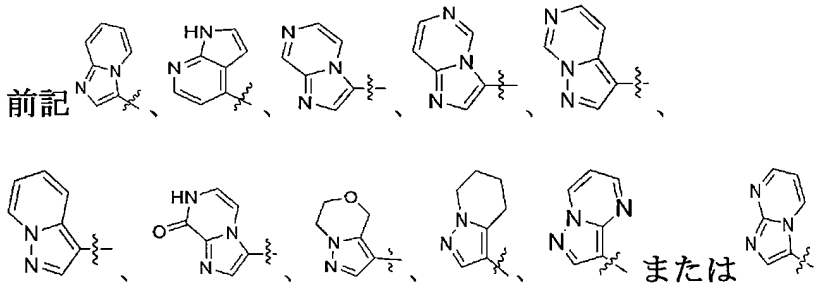
R_1は、

【化１５】



から選択され、

【化１６】

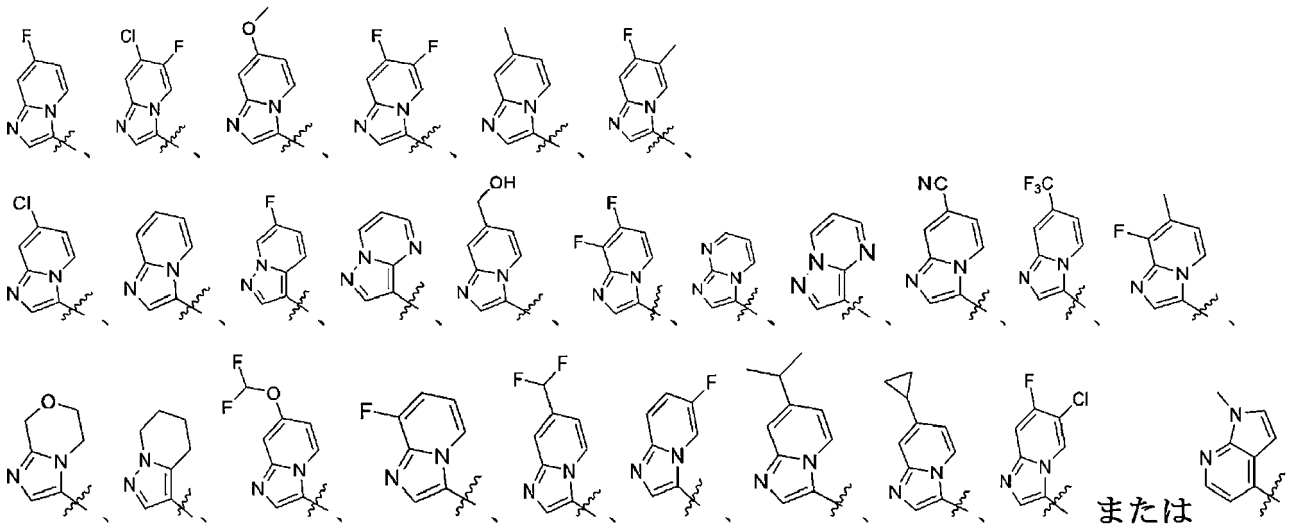
前記

は、さらに１つ以上のR_aに置換され、

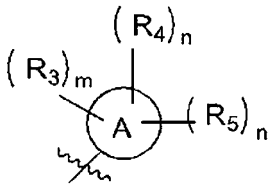
R_aは、独立してH、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}ハロアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－OR_b、－OC（＝Ｏ）C_{1-6}アルキル基、－C_{0-3}アルキレン－Ｎ（R_b）$_2$、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_b、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）OR_b、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_b）$_2$、C_{2-6}アルケニル基、またはC_{2-6}アルキニル基から選択され、

各R_bは、独立してH、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$$C_{1-6}$アルコキシ基、$C_{3-6}$シクロアルキル基、または$C_{1-6}$ハロアルキル基であることを特徴とする、請求項１７－２５のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項２８】
Ｒ$_1$は、
【化１７】

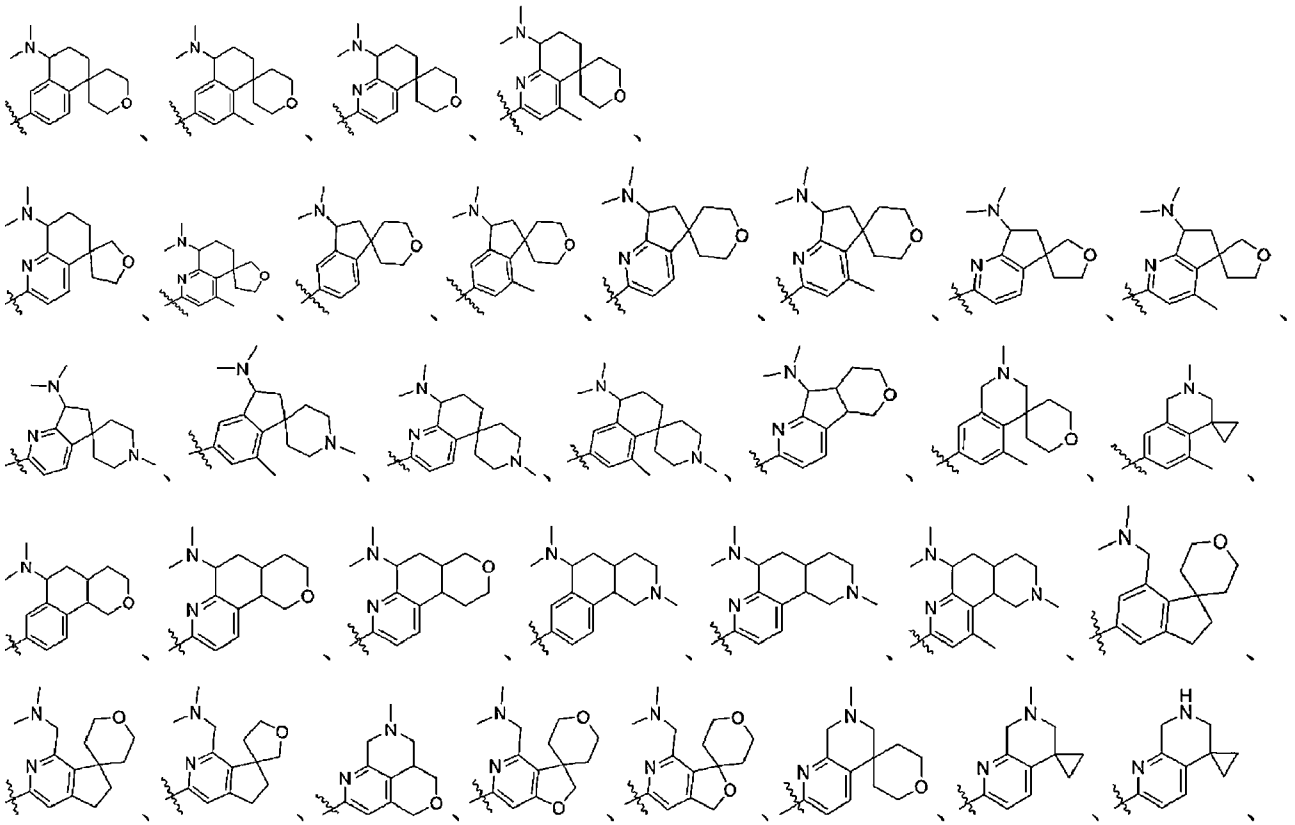


から選択されることを特徴とする、請求項１７－２７のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
Ｒ$_2$は、Ｈであることを特徴とする、請求項１７－２８のいずれか１項に記載の式（ＩＡ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
【化１８】

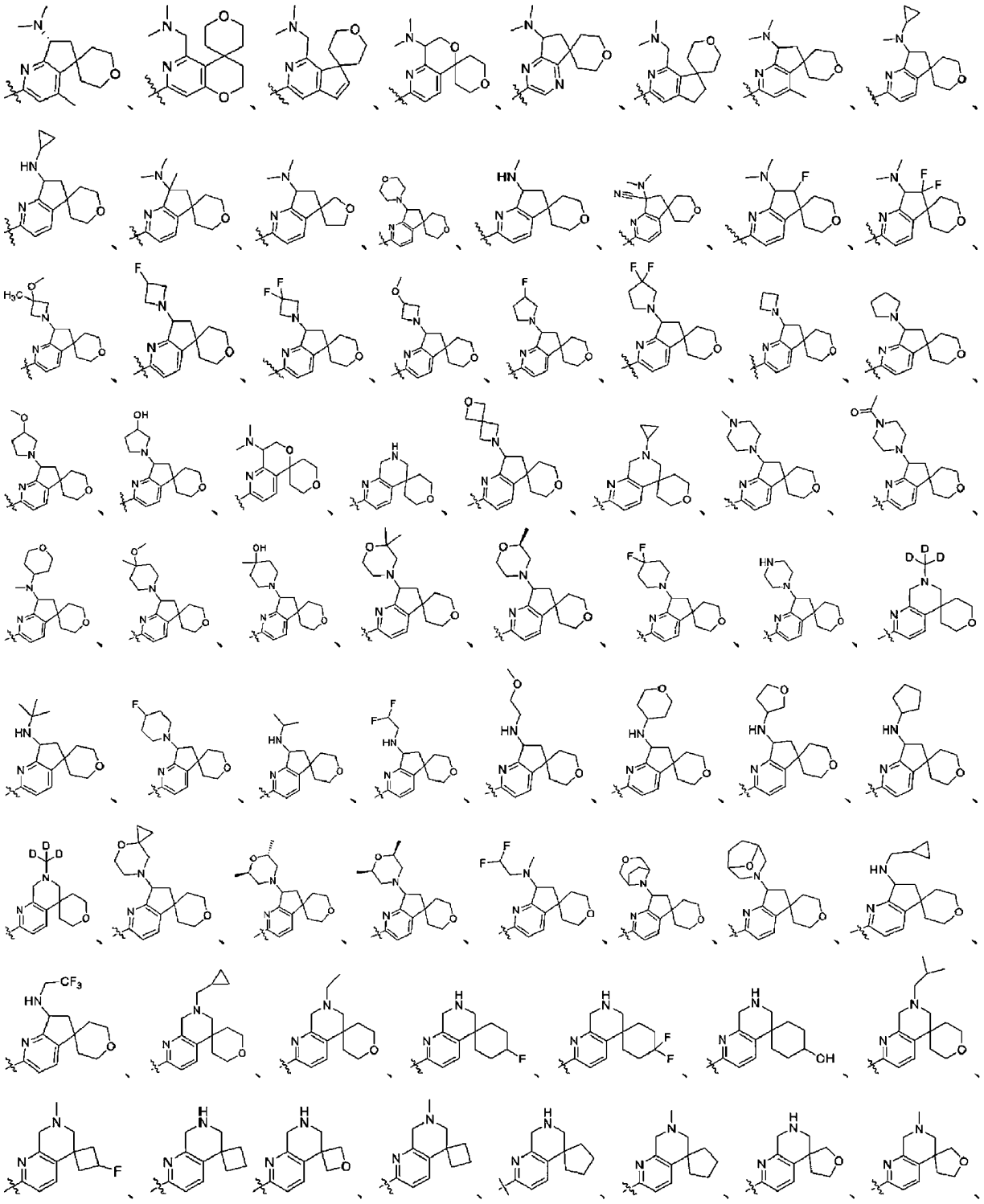


は、

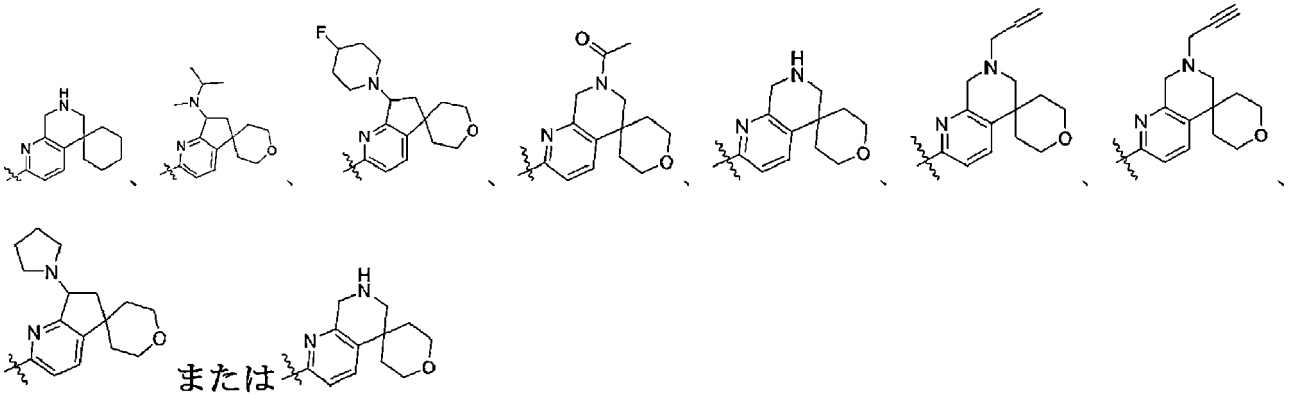
【化１９】



【化２０】



【化２１】

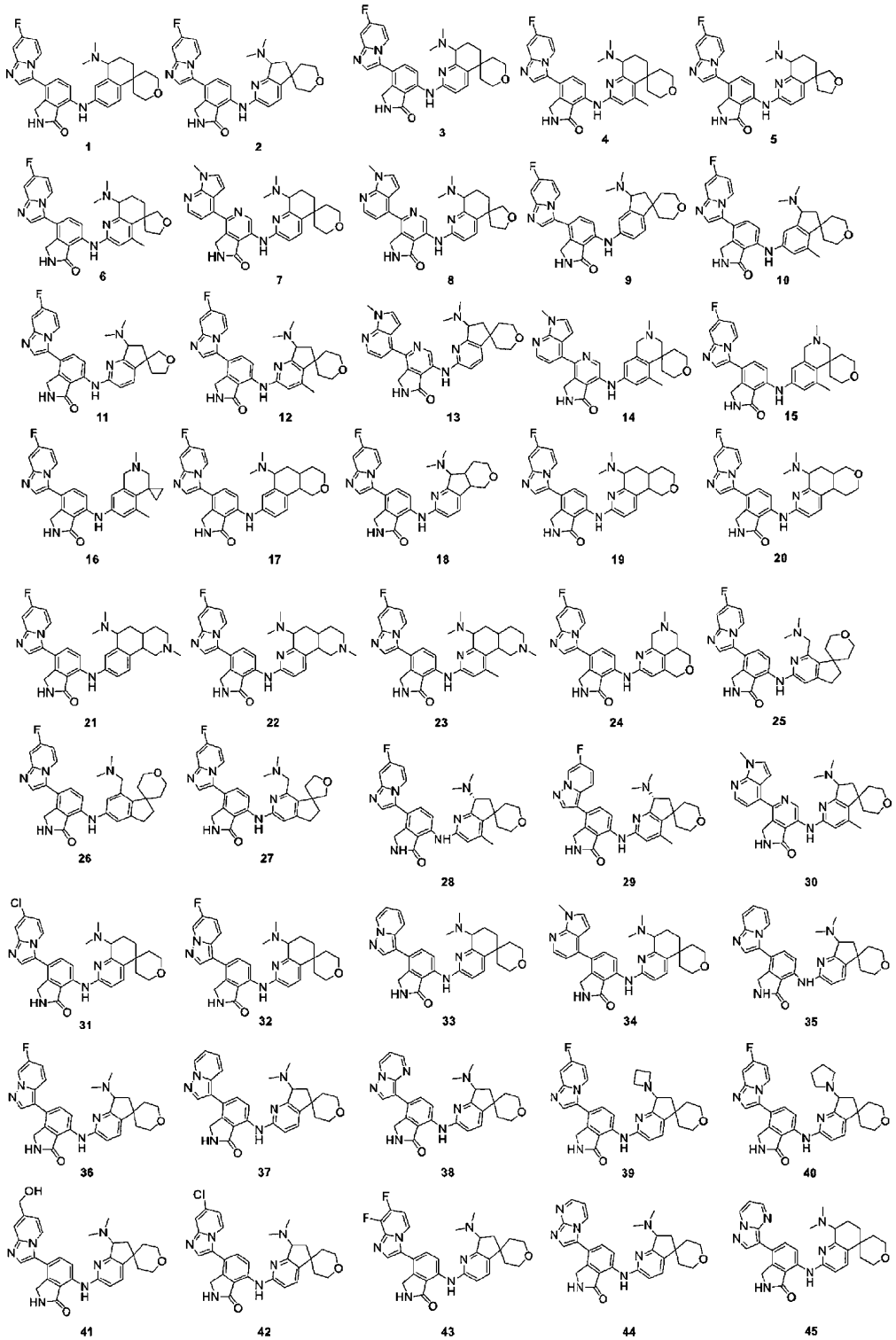


から選択されることを特徴とする、請求項１－２９のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

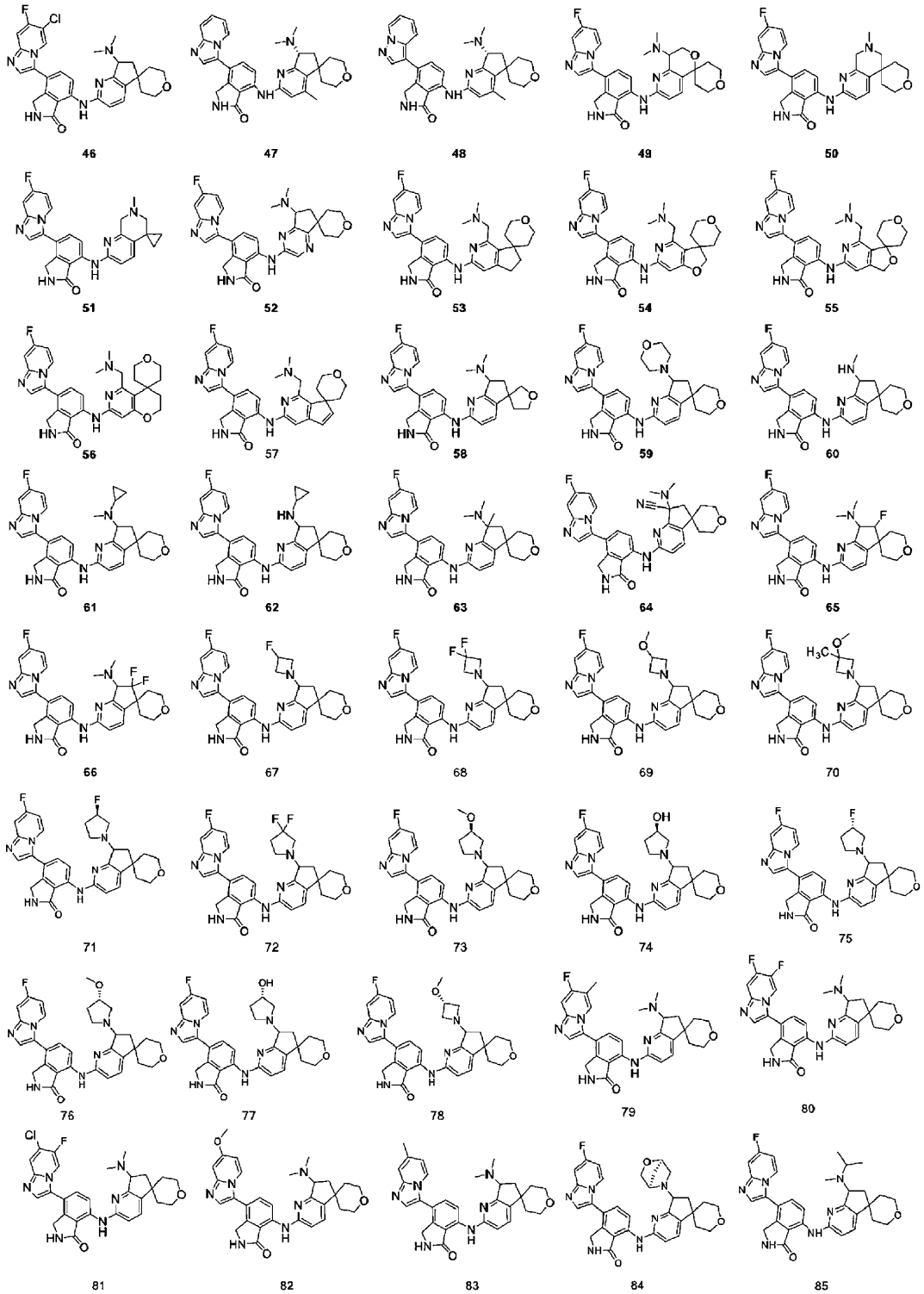
【請求項３１】

式（Ｉ）は、

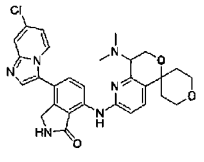
【化２２】

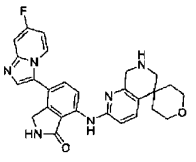

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

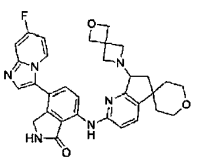
【化２３】

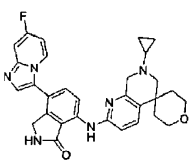

46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85

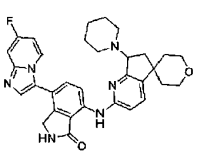
【化２４】

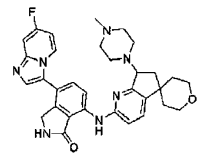

86

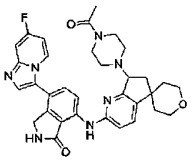

87

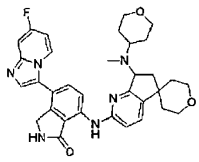

88

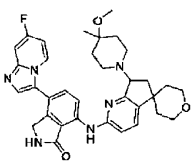

89

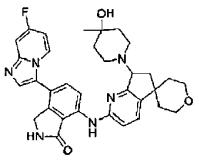

90

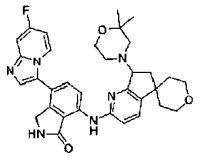

91

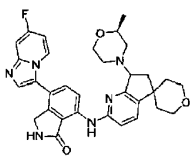

92

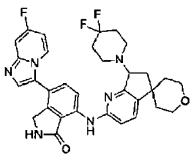

93

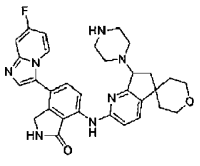

94

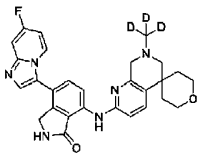

95

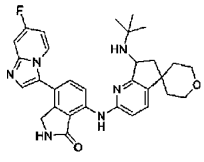

96

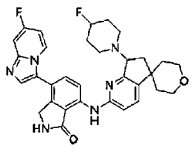

97

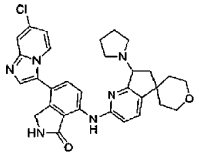

98

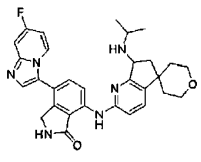

99

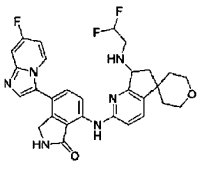

100

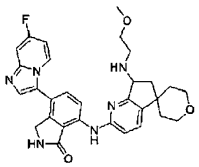

101

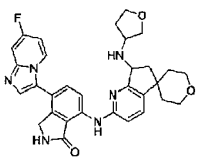

102

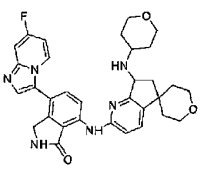

103

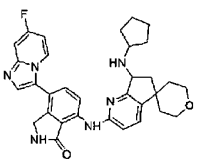

104

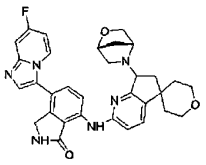

105

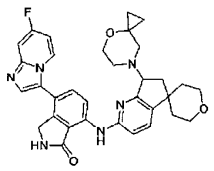

106

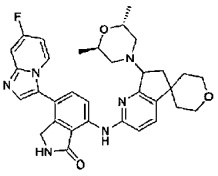

107

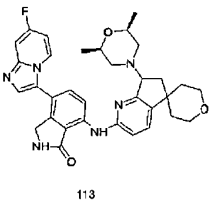

108

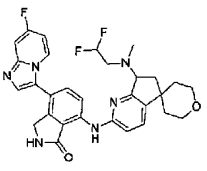

109

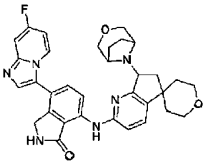

110

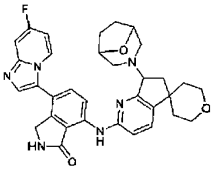

111

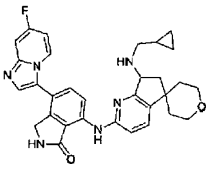

112

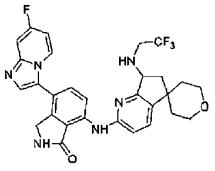

113

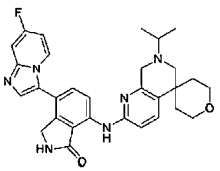

114

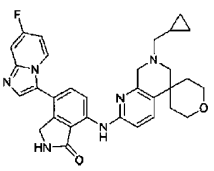

115


116

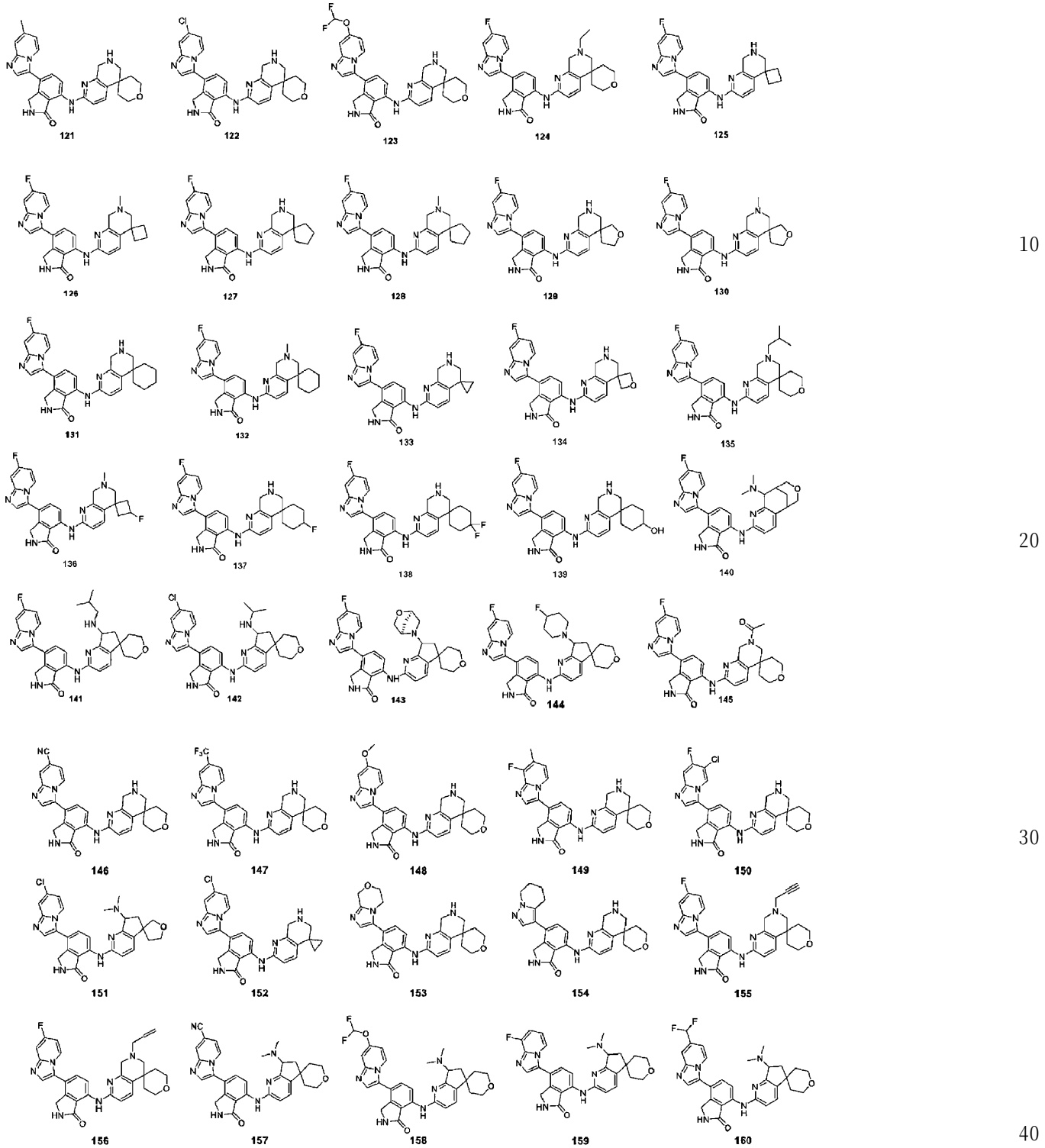

117


118

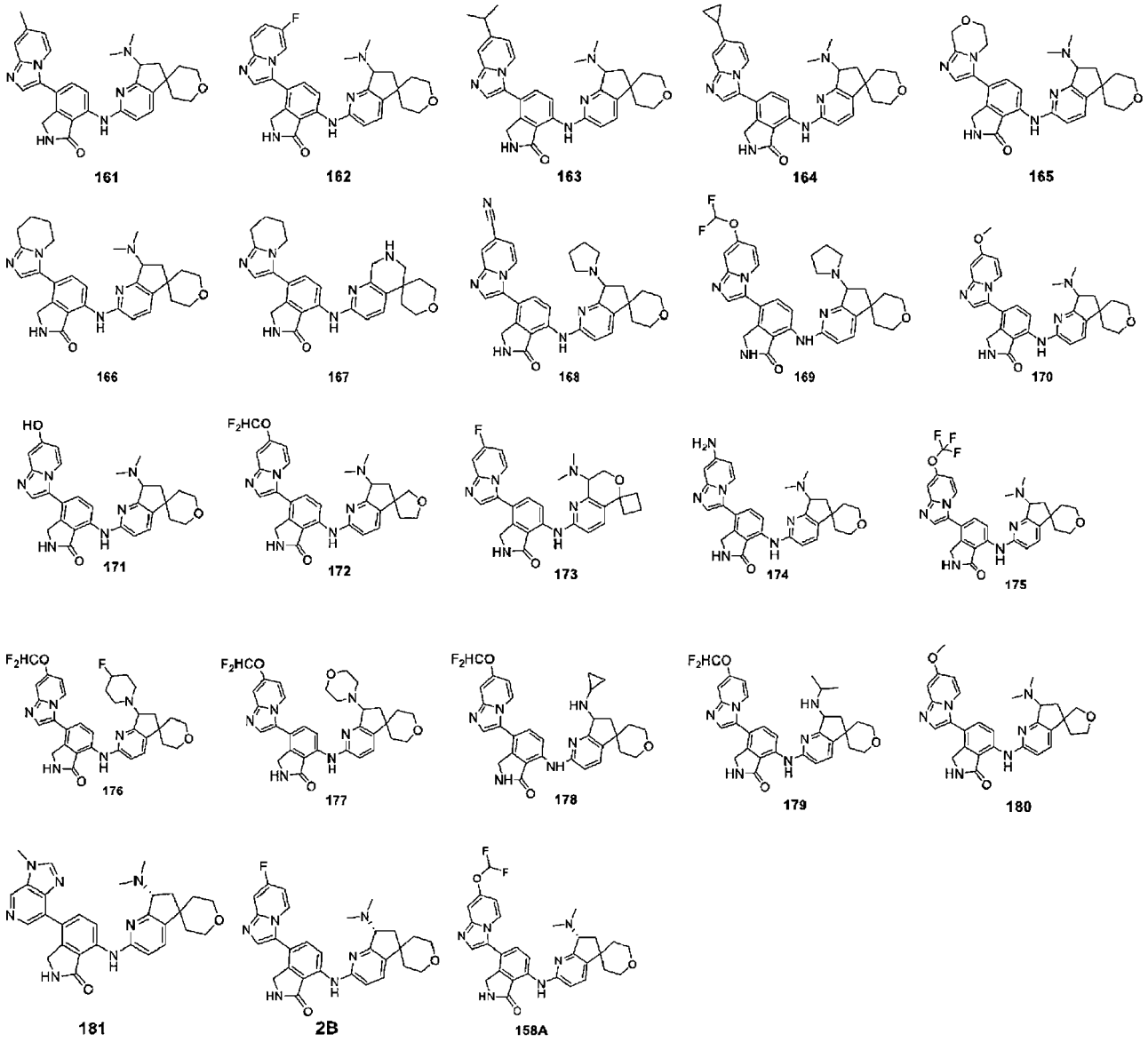

119


120

【化２５】


121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160

【化２６】

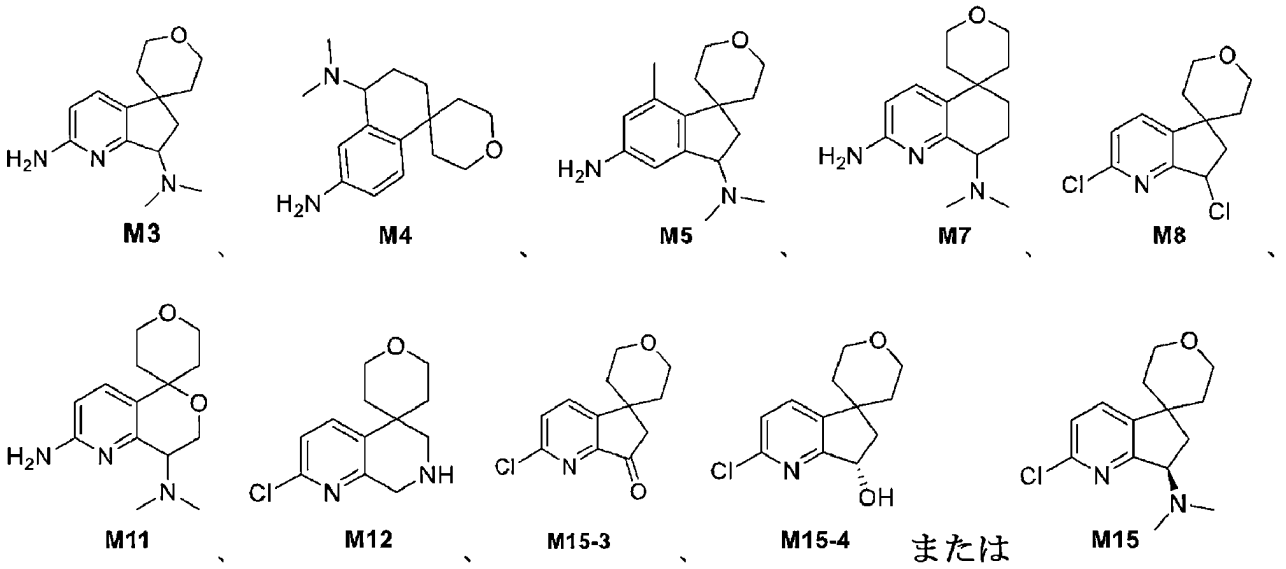


から選択されることを特徴とする、請求項１－３０のいずれか１項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

請求項１－３０のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、重水素化物、または薬学的に許容される塩の合成であって、その中間体化合物は、

【化２７】



から選択される、化合物またはその立体異性体、互変異性体、重水素化物、または薬学的に許容される塩の合成。

【請求項３３】

医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、治療有効量の請求項１－３０のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、重水素化物、または薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項３４】

薬剤の調製における、請求項１－３０のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩、または請求項３２に記載の医薬組成物の使用。

【請求項３５】

前記薬剤の調製は、がんを治療および／または予防する薬剤の調製における使用であることを特徴とする、請求項３３に記載の使用。

【請求項３６】

前記薬剤の調製は、ＨＰＫ１によって媒介される疾患を治療および／または予防する薬剤の調製における使用であることを特徴とする、請求項３３または３４に記載の使用。

【請求項３７】

前記がんまたは疾患は、乳がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、子宮内膜がん、胃がん、子宮頸がん、横紋筋肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、多形性肺がん、卵巣がん、食道がん、黒色腫、結腸直腸がん、肝細胞腫、頭頸部腫瘍、肝内胆管細胞がん、骨髄異形成症候群、悪性神経膠腫、前立腺がん、甲状腺がん、シュワン細胞腫瘍、肺扁平上皮がん、苔癬様角化症、滑膜肉腫、皮膚がん、膵臓がん、精巣がん、または脂肪肉腫から選択されることを特徴とする、請求項３３または３４に記載の使用。

【請求項３８】

疾患を治療および／または予防する方法であって、

治療対象に治療有効量の請求項１－３０のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または請求項３２に記載の医薬組成物を投与することを特徴とする、方法。

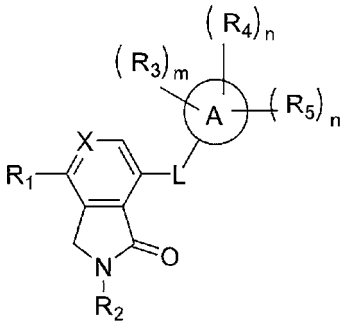
【請求項３９】

治療および／または予防する前記疾患は、がんであることを特徴とする、請求項３７に記載の方法。

【請求項４０】

治療および／または予防する前記疾患は、ＨＰＫ１によって媒介される疾患であることを特徴とする、請求項３７または３８に記載の方法。
【請求項４１】
前記がんまたは疾患は、乳がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、子宮内膜がん、胃がん、子宮頸がん、横紋筋肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、多形性肺がん、卵巣がん、食道がん、黒色腫、結腸直腸がん、肝細胞腫、頭頸部腫瘍、肝内胆管細胞がん、骨髄異形成症候群、悪性神経膠腫、前立腺がん、甲状腺がん、シュワン細胞腫瘍、肺扁平上皮がん、苔癬様角化症、滑膜肉腫、皮膚がん、膵臓がん、精巣がん、または脂肪肉腫から選択されることを特徴とする、請求項３７または３８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬技術分野に関し、具体的には、式（Ｉ）化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩、それらの調製方法、当該化合物を含有する医薬用組成物、およびがんを治療するための薬剤としての使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
造血前駆細胞キナーゼ１（ＨＰＫ１）は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ１（ｍｉｔｏｇｅｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ ｋｉｎａｓｅ ｋｉｎａｓｅ ｋｉｎａｓｅ１、ＭＡＰ４Ｋ１）とも呼ばれ、セリン／スレオニンキナーゼサブファミリーＳｔｅ２０のメンバーであり、そのファミリーメンバーは、ＭＡＰ４Ｋ２（ＧＣＫ）、ＭＡＰ４Ｋ３（ＧＬＫ）、ＭＡＰ４Ｋ４（ＨＧＫ）、ＭＡＰ４Ｋ５（ＫＨＳ）およびＭＡＰ４Ｋ６（ＭＩＮＫ）をさらに含む。ＨＰＫ１は、Ｂ細胞、Ｔ細胞、および樹状細胞の活性化反応の負の調節因子であり、その発現を阻害することにより、生体の抗腫瘍免疫力を特異的に向上させることができる。ＨＰＫ１は、主にＴ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、マクロファージ、肥満細胞、好中球などの造血細胞に発現する。
【０００３】
Ｔ細胞において、ＨＰＫ１は、ＴＣＲシグナル伝達経路によってＴ細胞の活性化に関する役割を制御する。ＨＰＫ１は、ＴＣＲが活性化された後、Ｔ細胞受容体タンパク質と相互作用し、チロシンキナーゼＺａｐ７０およびＬｃｋによってリン酸化されるとともに、ＳＬＰ－７６受容体タンパク質をリン酸化し、ＴＣＲシグナルを負に調整することにより、Ｔ細胞の活性化および増殖を阻害する。研究により、ＨＰＫ１は、ＭＡＫＰシグナル伝達経路、Ｆａｓ誘導性アポトーシス経路およびＮＦ－κＢシグナル伝達経路を含む多くのシグナル伝達カスケードに関与することができることを見出した。そして、ＨＰＫ１は、さらにＡＰ－１を阻害することができる。ＡＰ－１は、腫瘍の形成および発達において、細胞増殖の促進、分化の阻害、腫瘍細胞の浸潤および転移の促進などに役割を果たす。
【０００４】
そのため、ＨＰＫ１を標的とする薬剤は、現在の創薬研究における注目された分野の１つとなっており、臨床試験の段階に入った品種もある。しかし、現在、造血前駆体キナーゼ（ＨＰＫ１）標的物に対する薬剤は、現在発売されていない。本発明は、良好な抗腫瘍活性を有する、新らたな構造の小分子ＨＰＫ１阻害剤を提供する。
【発明の概要】
【０００５】
本発明は、一般式（Ｉ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩を提供し、
【０００６】

【化１】



(I)

【０００７】

環Ａは、Ｃ５－１４二環式カルボシクリル基、５－１４員の二環式ヘテロシクリル基、Ｃ１０－１８二環式アリール基、または１０－１８員の二環式ヘテロアリール基から選択され、

Ｌは、結合、ＮＨ、Ｏ、またはＳから選択され、

Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ３－１４シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ６－１８アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ３－１４シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ６－１８アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲａにさらに置換され、Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＳＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－ＳＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｓ（Ｒｂ）５、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－（３－１４員のヘテロシクリル基）、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ６－１８アリール基、または－Ｃ０－３アルキレン－（５－１８員のヘテロアリール基）から選択され、前記Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－（３－１４員のヘテロシクリル基）、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ６－１８アリール基、または－Ｃ０－３アルキレン－（５－１８員のヘテロアリール基）は、任意に１つ以上のＲｂにさらに置換され、各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル基またはＣ１－６ハロアルキル基であり、

【０００８】

Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル基、またはハロアルキル基から選択され、

Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－（ＣＨ２）０－３Ｎ（Ｒｂ）２、－（ＣＨ２）０－３－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－（ＣＨ２）０－３－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ２）０－３－Ｃ６－１８アリール基、または－（ＣＨ２）０－３－５－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、－（ＣＨ２）０－３－Ｃ３－１４シクロアルキル基、－（ＣＨ２）０－３－３－１４員のヘテロシクリル基、－

（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_c$にさらに置換され、

Ｒ$_c$は、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

Ｒ$_4$またはＲ$_5$は、それぞれ独立してＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_d$にさらに置換され、

Ｒ$_4$またはＲ$_5$は、それぞれ独立してＡ環に直接結合された原子と、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成し、前記Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_d$にさらに置換され、または

Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、Ａ環に結合された原子と、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成し、前記Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_d$にさらに置換され、

Ｒ$_d$は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、またはヒドロキシアルキルから選択され、

Ｘは、ＣＲ$_6$、またはＮから選択され、

Ｒ$_6$は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基から選択され、

ｍは、０、１、２、３、または４から選択され、

ｎは、０、１、または２から選択される。

【０００９】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ$_3$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_c$にさらに置換され、

前記Ｒ$_c$は、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－

Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換される。

【００１０】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）における各Ｒ$_b$は、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基であり、

前記Ｒ$_3$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_c$にさらに置換され、

前記Ｒ$_c$は、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

ｎは、１、または２から選択される。

【００１１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）における各Ｒ$_b$は、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基であり、

前記Ｒ$_3$は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｃ$_{6-18}$アリール基または－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－５－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲ$_c$にさらに置換され、

前記Ｒ$_c$は、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｎ（Ｒ$_b$）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、

前記ｎは、１、または２から選択される。

【００１２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ$_4$またはＲ$_5$は、それぞれ独立してＡ環に直接結合された原子と、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成し、前記Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６

－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲｄにさらに置換される。前記Ｒｄは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ３－６シクロアルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、またはヒドロキシアルキルから選択される。

【００１３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＬは、結合またはＮＨから選択され、好ましくはＮＨである。

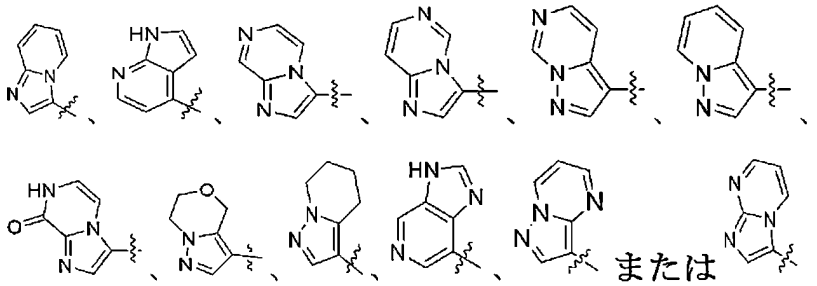
【００１４】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ１は、Ｃ６－１８アリール基または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、前記Ｃ６－１８アリール基または６－１８員のヘテロアリール基は、任意に１つ以上のＲａにさらに置換される。Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、またはＣ２－６アルキニル基から選択され、各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル基、またはＣ１－６ハロアルキル基である。

【００１５】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ１は、

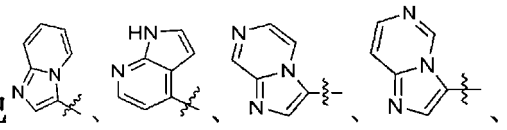
【化２】

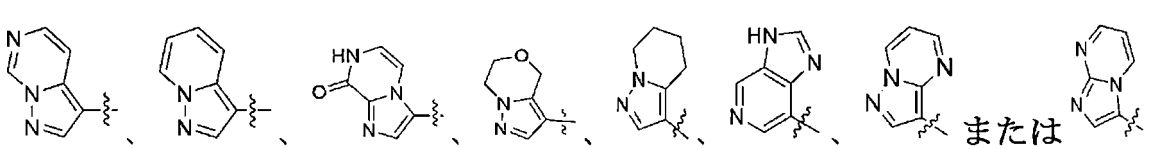


から選択され、

【００１６】

【化３】

前記



【００１７】

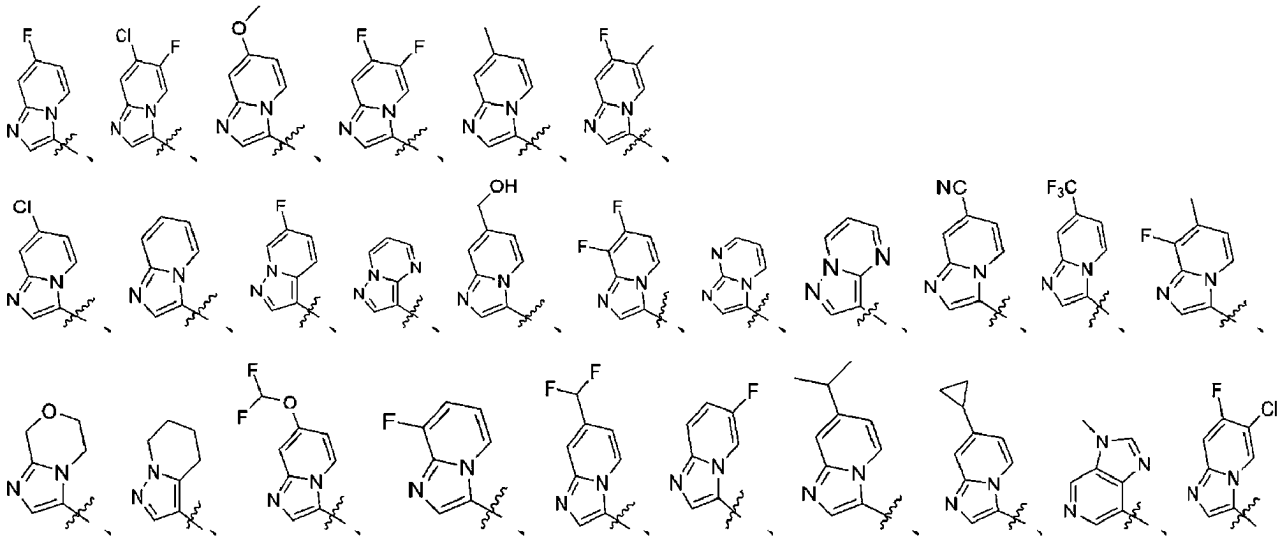
は、さらに１つ以上のＲａに置換される。Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、またはＣ２－６アルキニル基から選択され、各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル

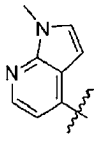
基、またはＣ１－６ハロアルキル基である。

【００１８】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ１は、

【化４】



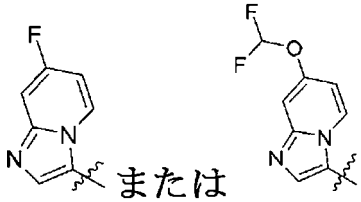
または 

から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ１は、

【化５】



から選択される。

【００２０】

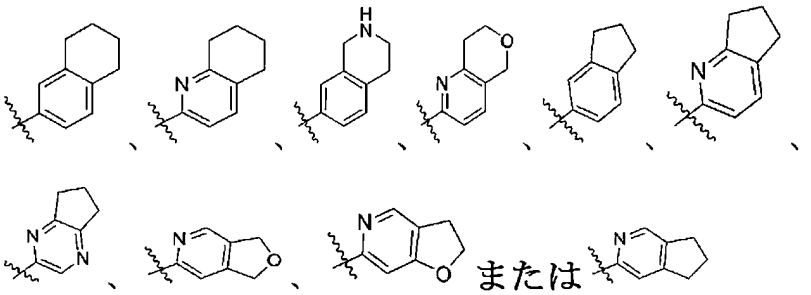
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるＲ２は、好ましくはＨである。

【００２１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）における環Ａは、Ｃ８－１０二環式カルボシクリル基、８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、Ｃ１０－１２二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択され、好ましくは、

【００２２】

【化６】



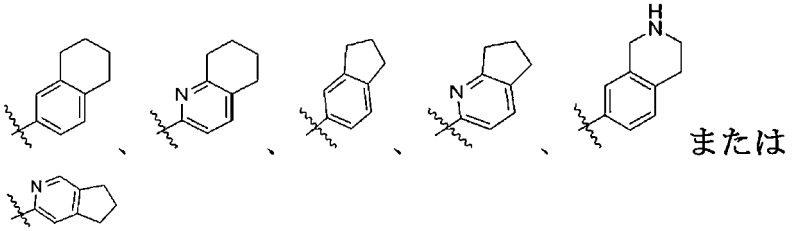
から選択される。

【００２３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）における環Ａは、Ｃ$_{8-10}$二環式カルボシクリル基，８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、Ｃ$_{10-12}$二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択され、好ましくは、

【００２４】

【化７】



から選択される。

【００２５】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるR_3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－（CH_2）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、または－（CH_2）$_{0-3}$Ｎ（R_b）$_2$から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、－（CH_2）$_{0-3}$－Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基またはＣ$_{2-6}$アルキニル基は、任意に１つ以上のR_cにさらに置換される。前記R_cは、独立してハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_b、－Ｃ$_{0-3}$アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_b）$_2$、－（CH_2）$_{0-3}$Ｎ（R_b）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_{0-3}$Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換される。各R_bは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるR_3は、Ｈ、－（CH_2）$_{0-3}$Ｎ（R_b）$_2$、シアノ基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基またはＣ$_{1-6}$アルキル基であり、各前記R_bは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロア

ルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基またはＣ$_{1-6}$ハロアルキル基である。

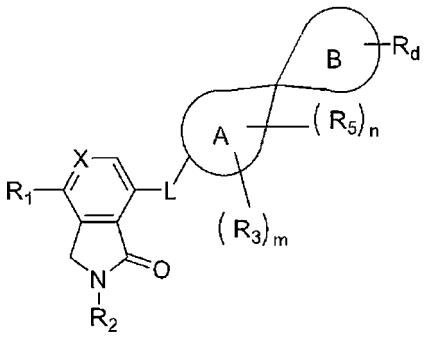
【００２７】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）におけるR_4は、Ａ環に直接結合された原子と、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基または６－１８員のヘテロアリール基を形成する。

【００２８】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）は、式（ＩＡ）：

【化８】



(IA)

から選択され、

【００２９】

前記環Ｂは、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクロアルキル基、Ｃ$_{6-18}$アリール基、または６－１８員のヘテロアリール基から選択され、

前記R_1、R_2、R_3、R_5、Ｘ、Ｌ、Ａ環、R_d、ｍ、ｎの定義は式（Ｉ）の記載と同じである。

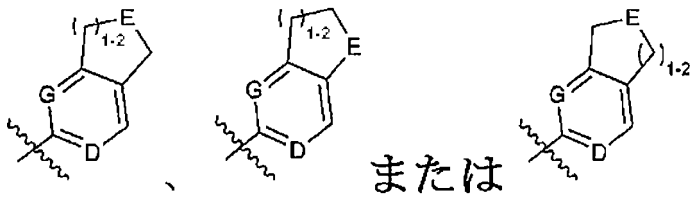
【００３０】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）における環Ａは、Ｃ$_{8-10}$二環式カルボシクリル基、８－１０員の二環式ヘテロシクロアルキル基、Ｃ$_{10-12}$二環式アリール基、または１０－１２員の二環式ヘテロアリール基から選択される。

【００３１】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）における環Ａは、

【化９】

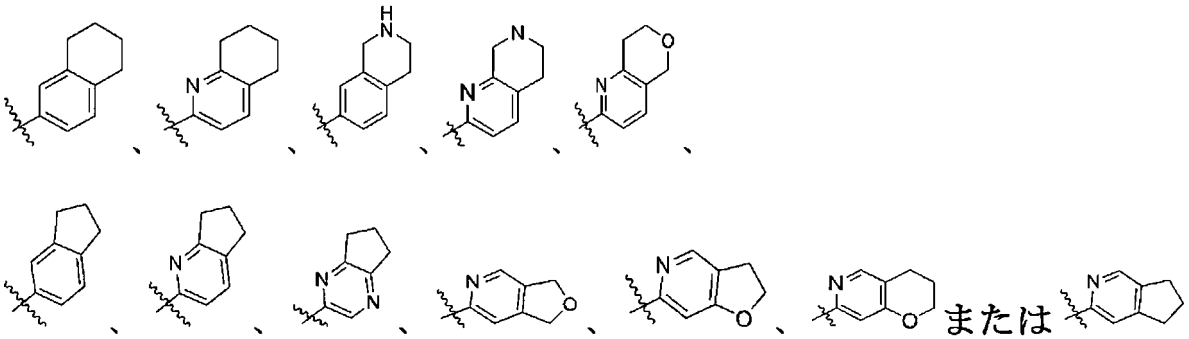


から選択され、前記Ｄ、Ｅ、Ｇは、それぞれ独立してＣ、ＮまたはＯから選択される。

【００３２】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）における環Ａは、

【化１０】

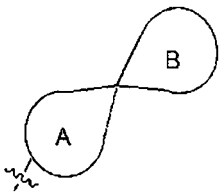


から選択される。

【００３３】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）における

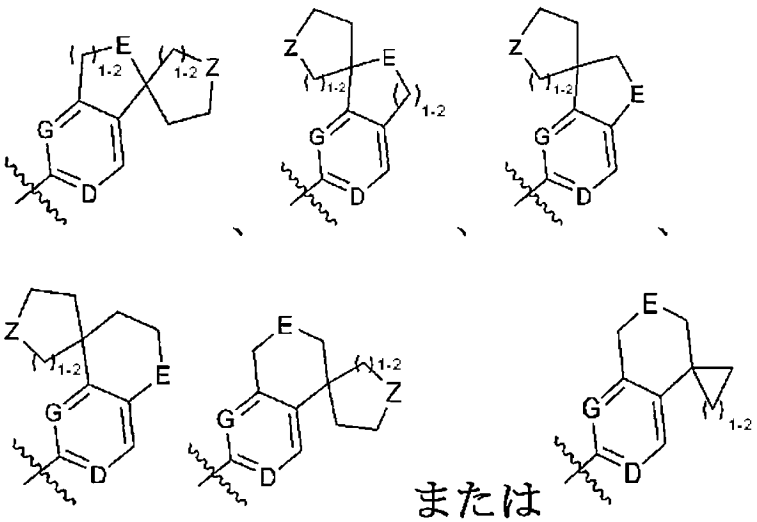
【化１１】



は、

【００３４】

【化１２】

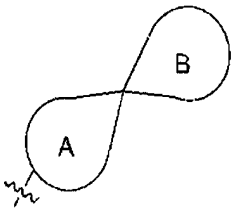


から選択され、前記Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｚは、それぞれ独立してＣ、ＮまたはＯから選択される。

【００３５】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）における

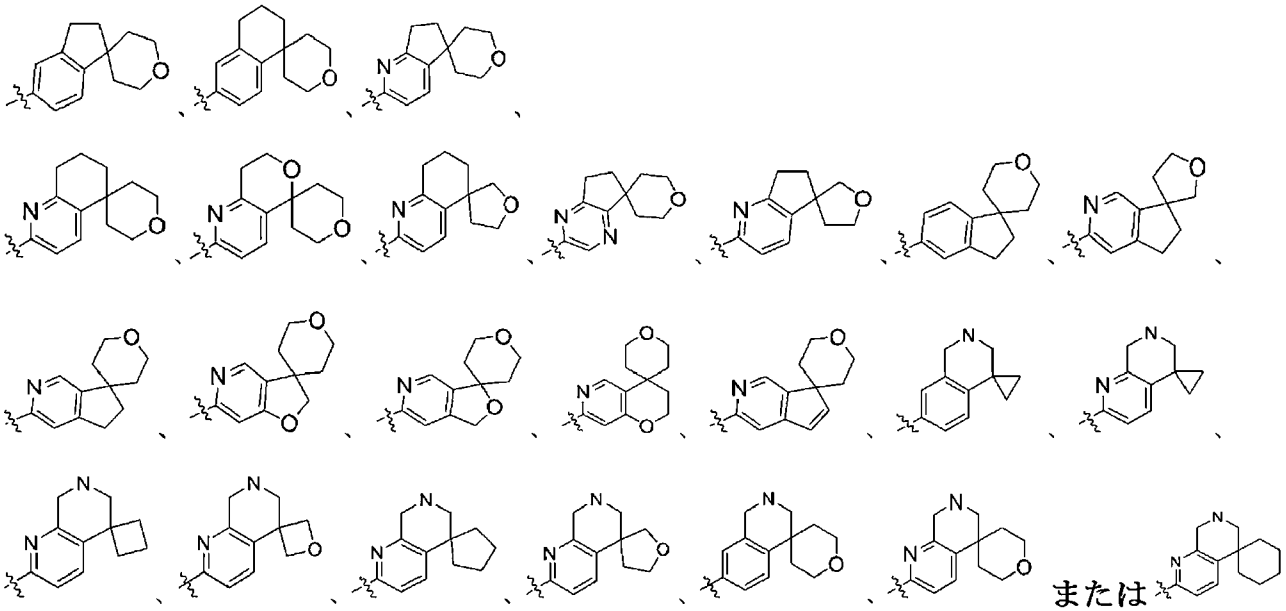
【化１３】



は、

【００３６】

【化１４】



から選択される。

【００３７】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるR_3は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、または－（CH_2）$_{0-3}N(R_b)_2$から選択され、前記C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、－（CH_2）$_{0-3}$－C_{3-14}シクロアルキル基、－（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、ハロアルキル基またはヒドロキシ基は、任意に１つ以上のR_cにさらに置換され、

R_cは、独立してハロゲン、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）R_b、－C_{0-3}アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）$N(R_b)_2$、－（CH_2）$_{0-3}N(R_b)_2$、Ｏ（CH_2）$_{0-3}C_{3-14}$シクロアルキル基、－Ｏ（CH_2）$_{0-3}$－３－１４員のヘテロシクリル基、C_{3-14}シクロアルキル基、３－１４員のヘテロシクリル基、C_{6-18}アリール基、および５－１８員のヘテロアリール基からなる群より選択される１つ以上の置換基に置換され、各R_bは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、－（CH_2）$_{0-3}C_{1-6}$アルコキシ基、C_{3-6}シクロアルキル基、またはC_{1-6}ハロアルキル基であり、

ｍは、０、１、２、または３から選択される。

【００３８】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるR_3は、Ｈ、－（CH_2）$_{0-3}N(R_b)_2$、シアノ基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、－（CH_2）$_0$

－３－１４員のヘテロシクリル基またはＣ１－６アルキル基であり、各前記Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ３－６シクロアルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基またはＣ１－６ハロアルキル基である。

【００３９】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるＲ５は、Ｃ１－６アルキル基から選択され、前記ｎは、０または１から選択される。

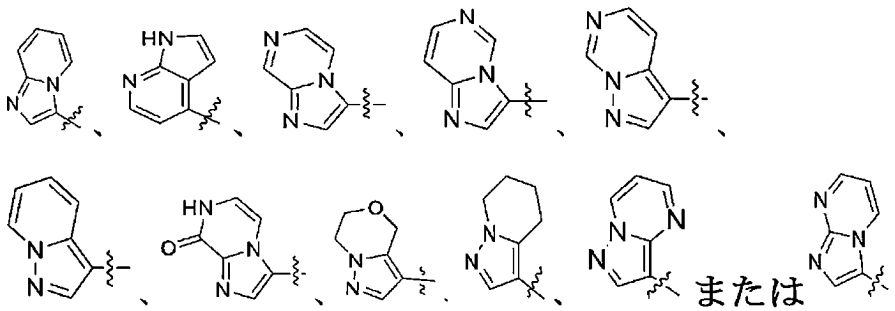
【００４０】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるＬは、ＮＨである。

【００４１】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるＲ１は、

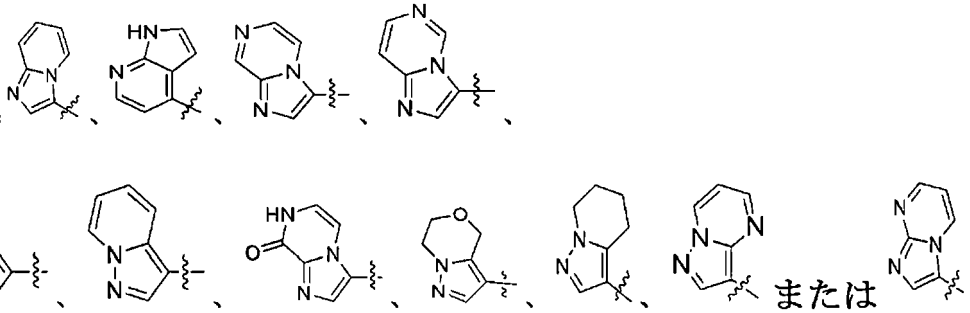
【化１５】



から選択され、

【００４２】

【化１６】

前記

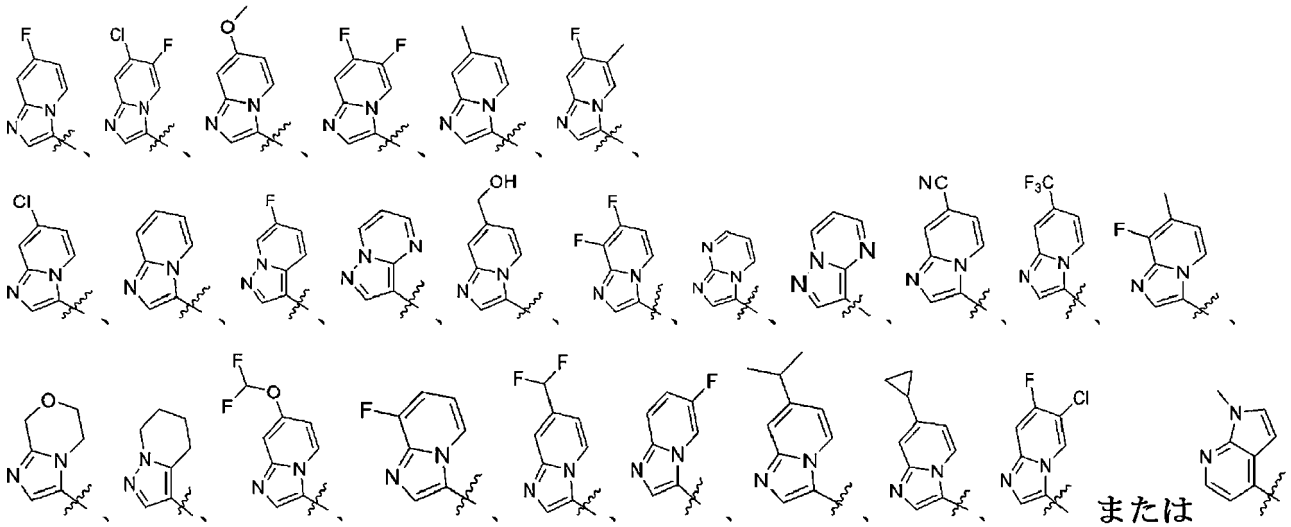
【００４３】

は、さらに１つ以上のＲａに置換され、Ｒａは、独立してＨ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６ハロアルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－ＯＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ１－６アルキル基、－Ｃ０－３アルキレン－Ｎ（Ｒｂ）２、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－Ｃ０－３アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂ）２、Ｃ２－６アルケニル基、またはＣ２－６アルキニル基から選択され、各Ｒｂは、独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、－（ＣＨ２）０－３Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－６シクロアルキル基またはＣ１－６ハロアルキル基である。

【００４４】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるＲ１は、

【化１７】



から選択される。

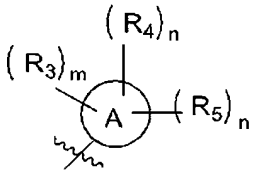
【００４５】

いくつかの実施形態において、式（ＩＡ）におけるR_2は、Ｈである。

【００４６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）における

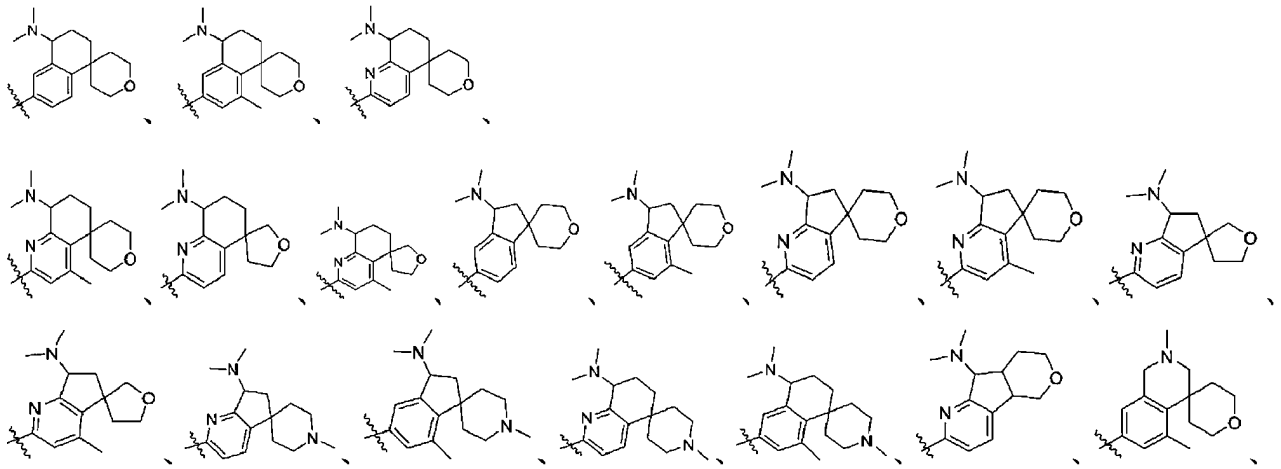
【化１８】



は、

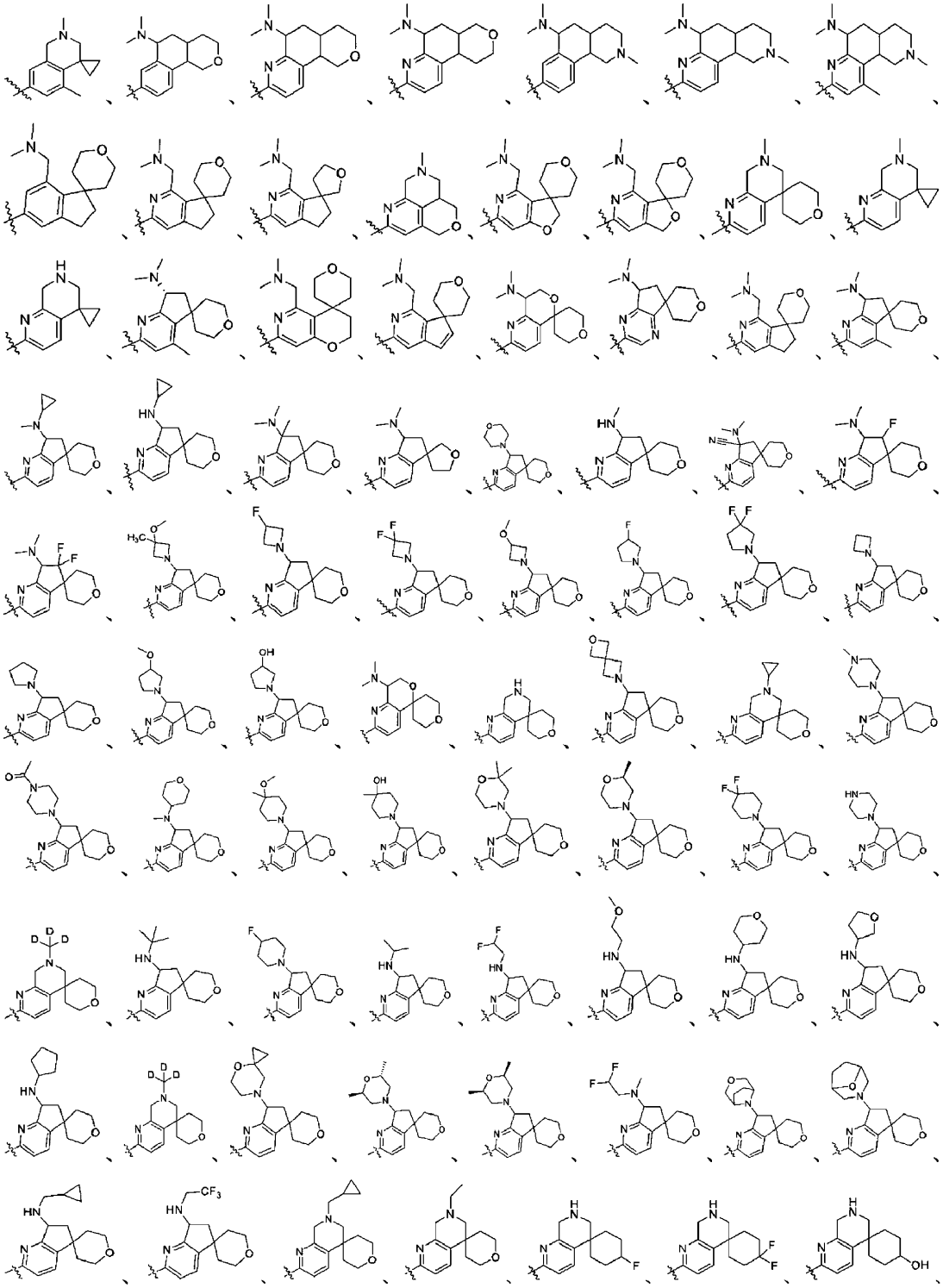
【００４７】

【化１９】



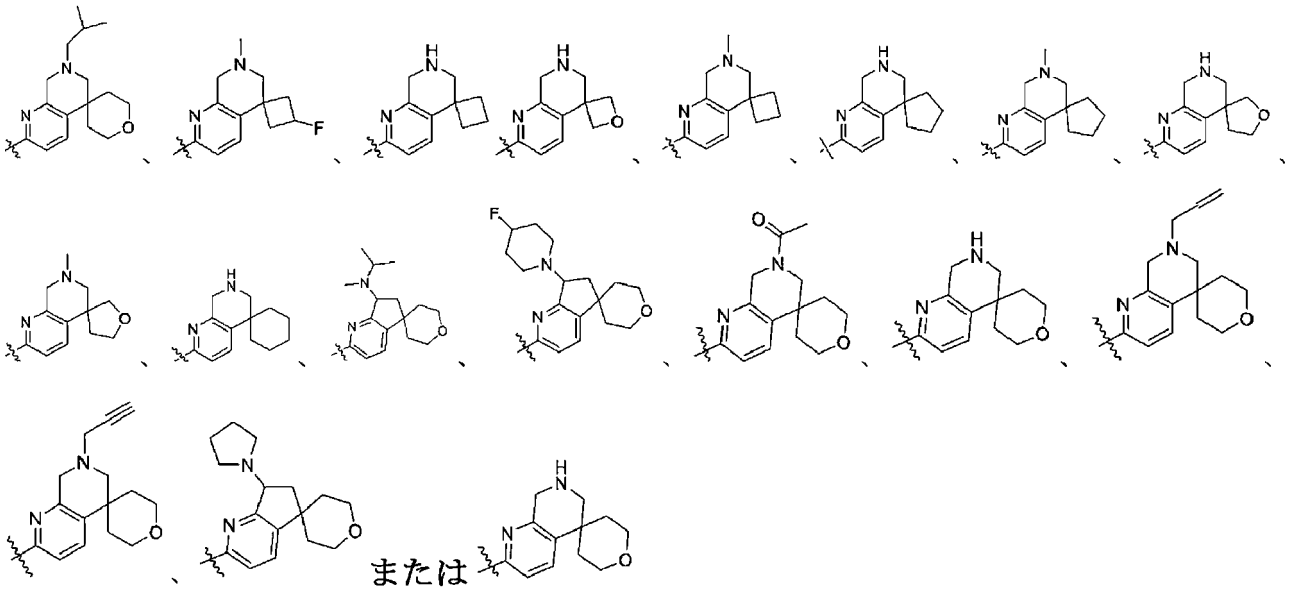
【００４８】

【化２０】



【００４９】

【化２１】

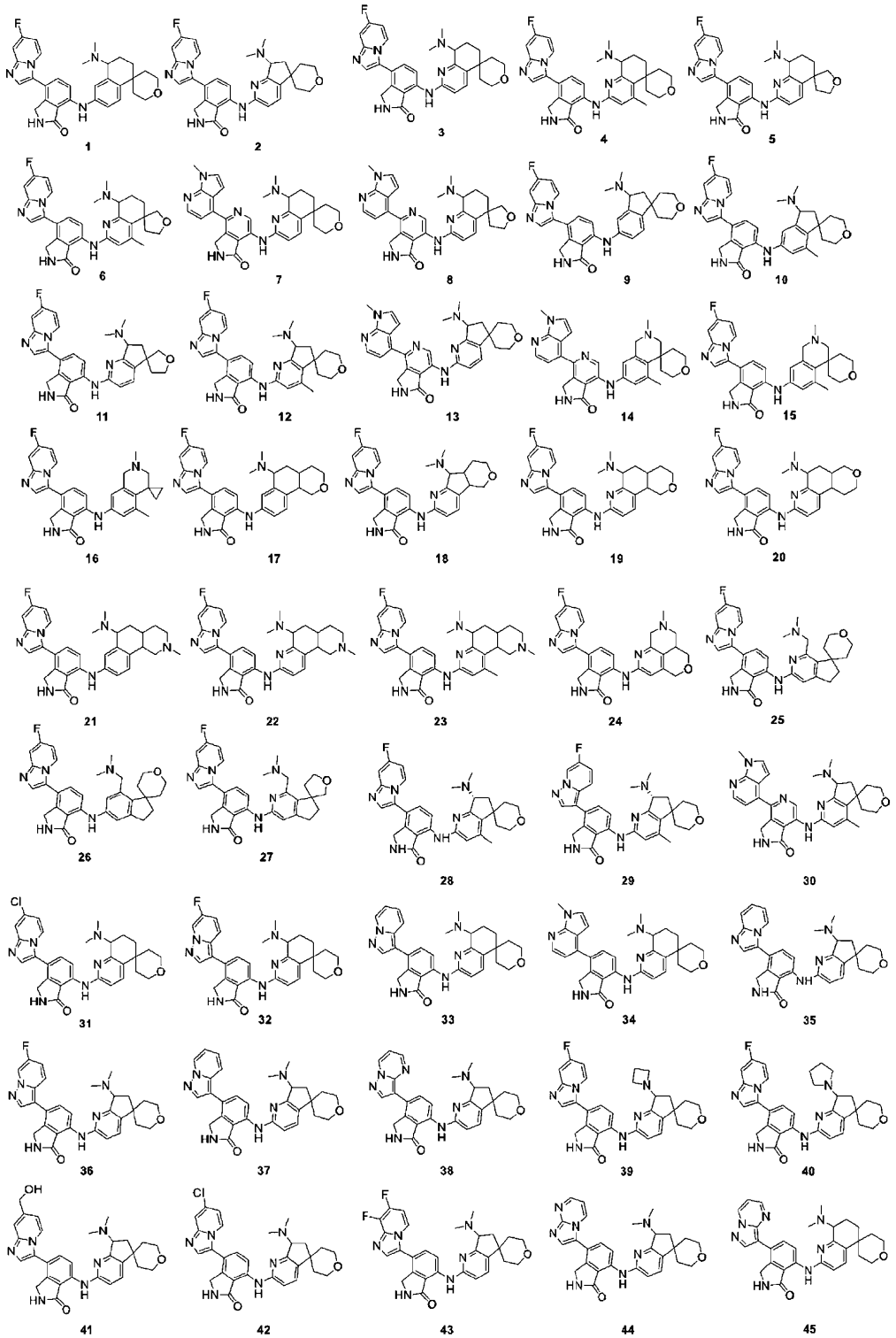


から選択される。

【００５０】

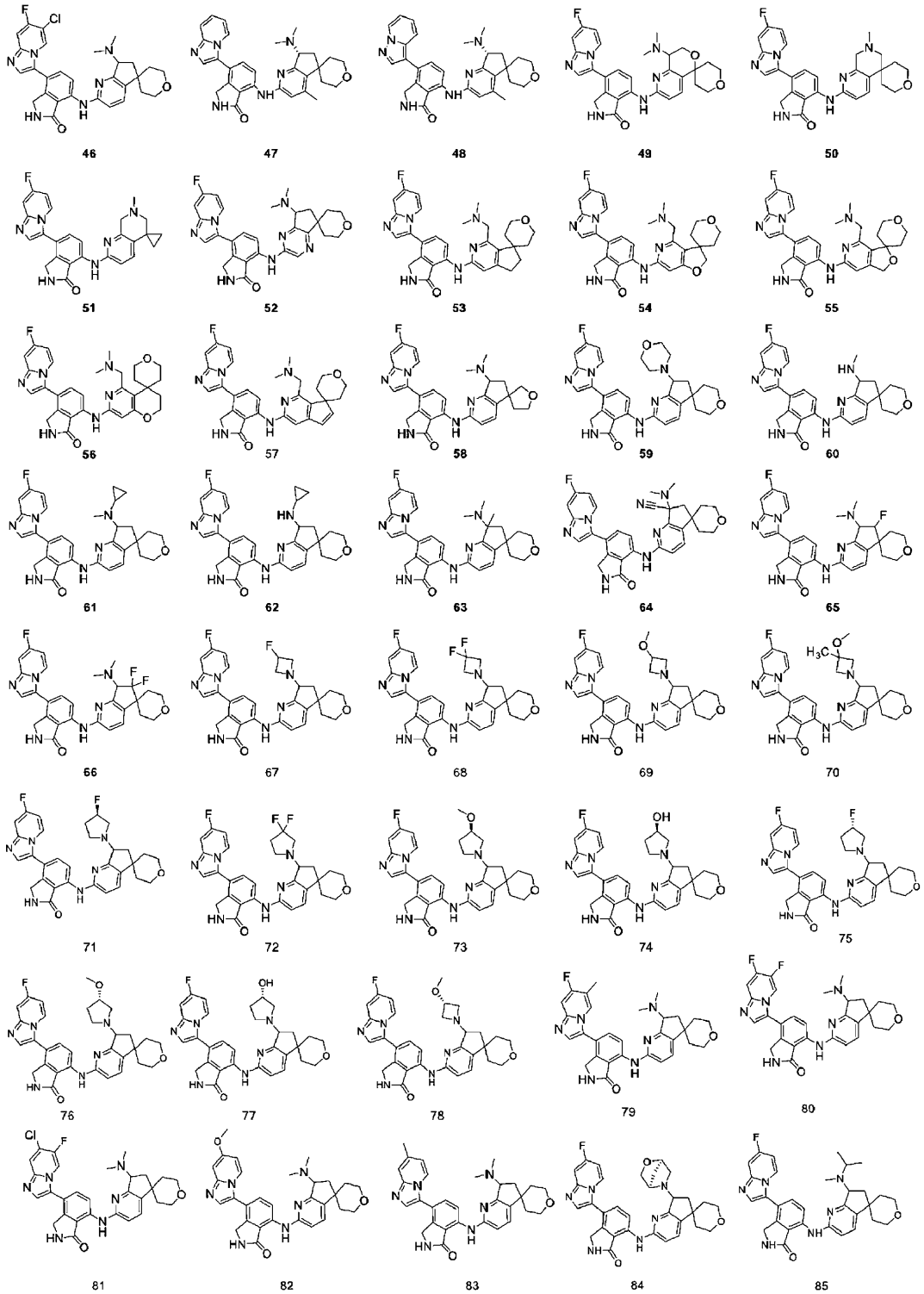
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）は、

【化２２】


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

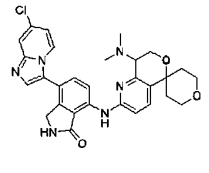
【００５１】

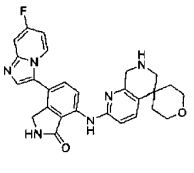
【化２３】

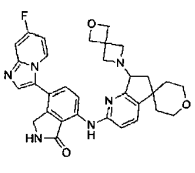

46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85

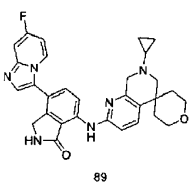
【００５２】

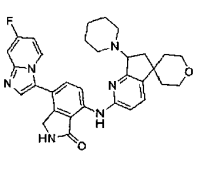
【化２４】

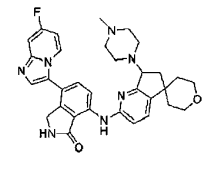

86

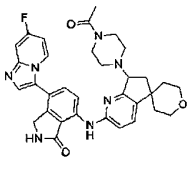

87

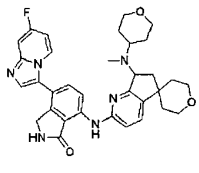

88

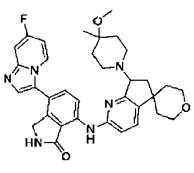

89

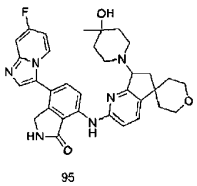

90

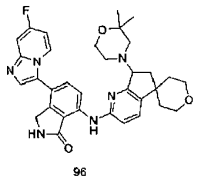

91

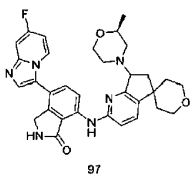

92

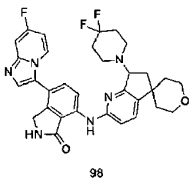

93

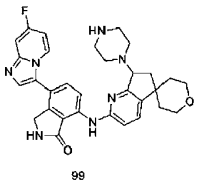

94

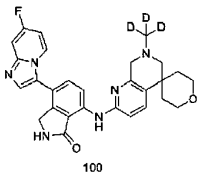

95

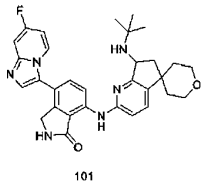

96

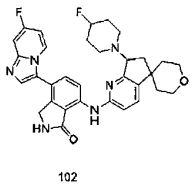

97

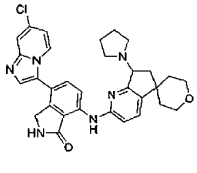

98

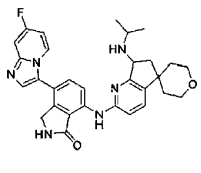

99

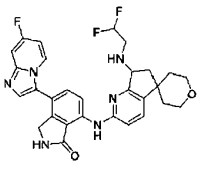

100

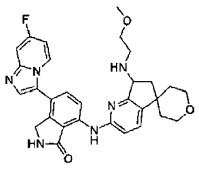

101

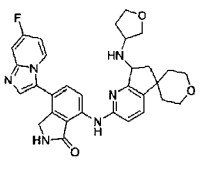

102

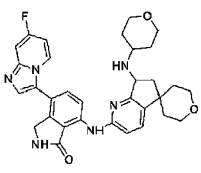

103

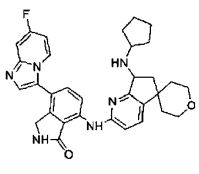

104

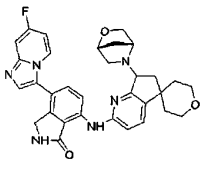

105

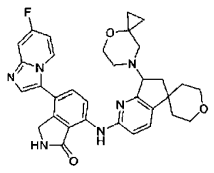

106

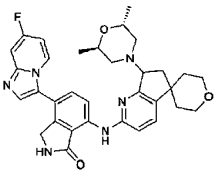

107

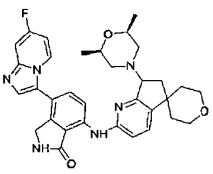

108

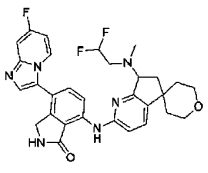

109

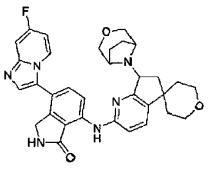

110

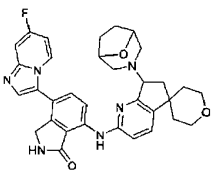

111

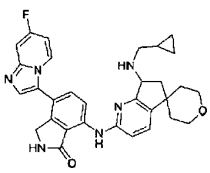

112

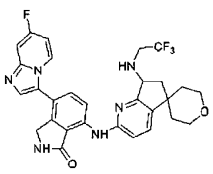

113

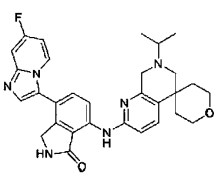

114

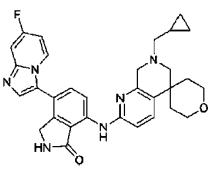

115


116


117

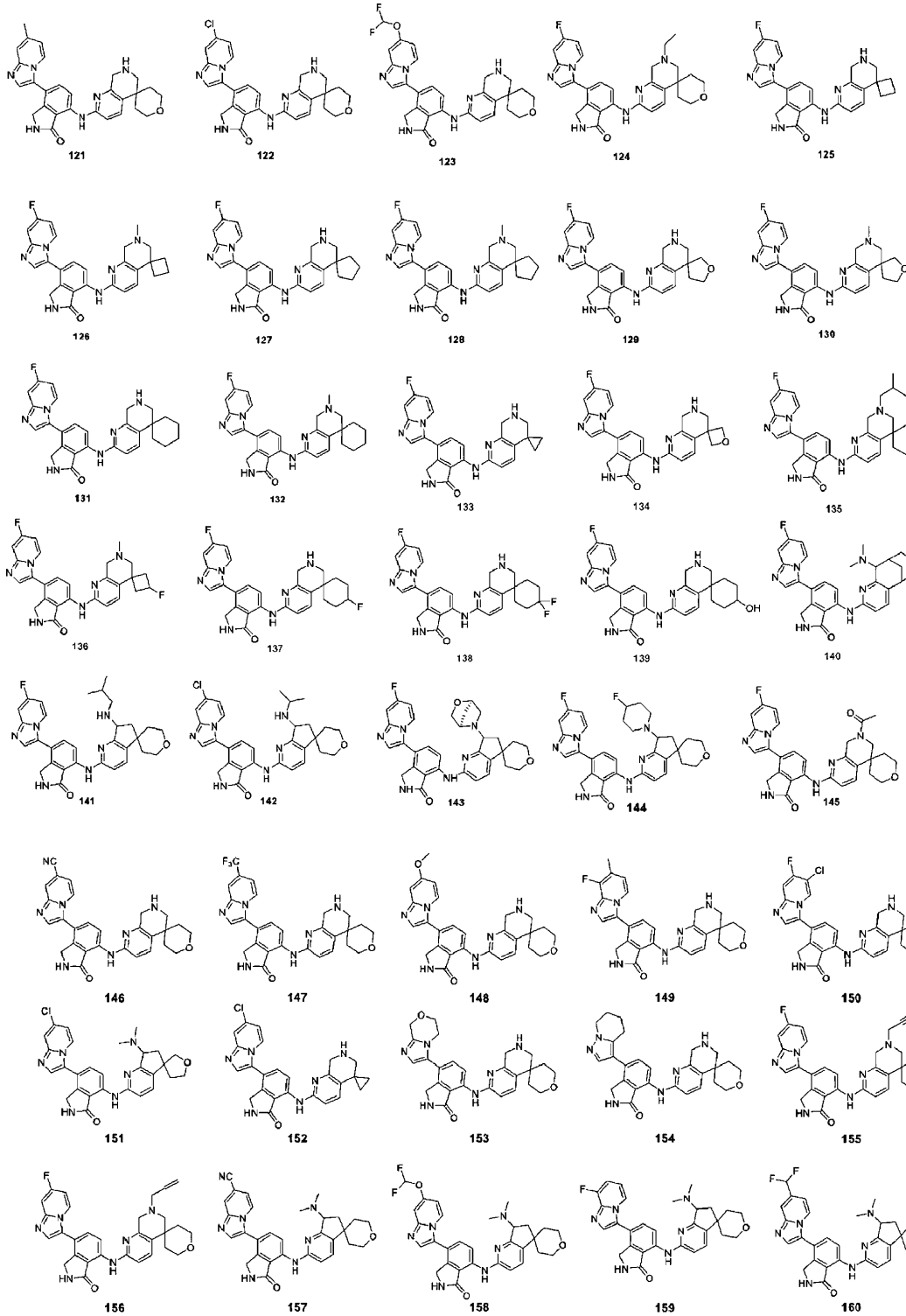

118


119


120

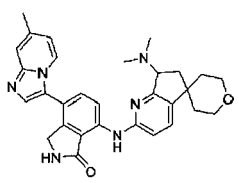
【００５３】

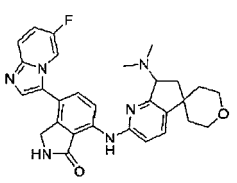
【化２５】

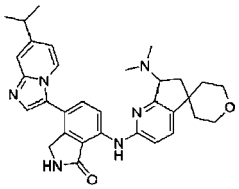

121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160

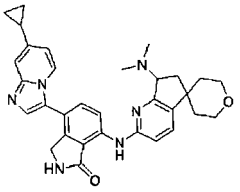
【００５４】

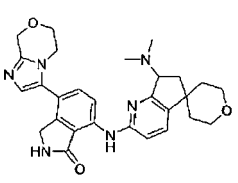
【化２６】

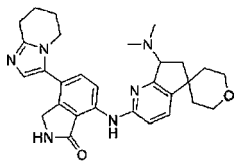

161

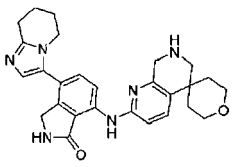

162

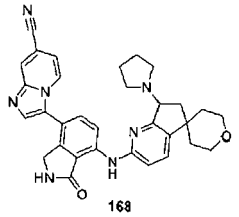

163

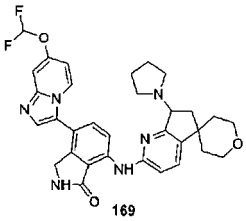

164

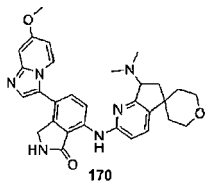

165

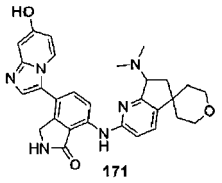

166

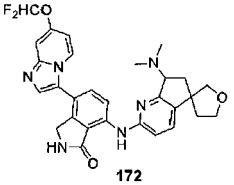

167

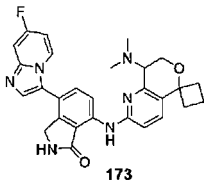

168

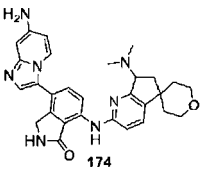

169

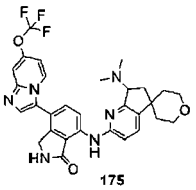

170

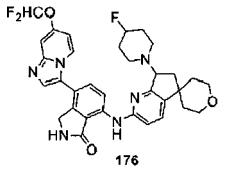

171

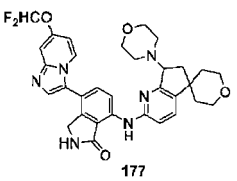

172

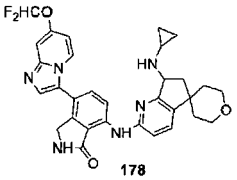

173

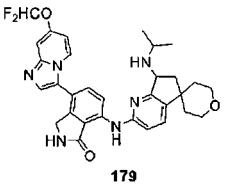

174

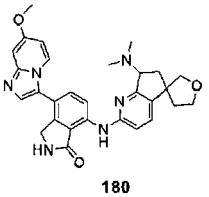

175

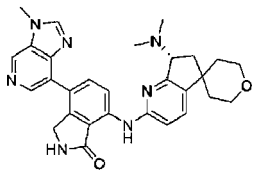

176

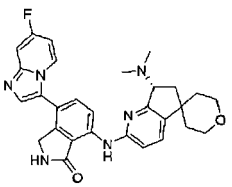

177

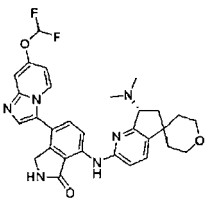

178


179


180


181


2B


158A

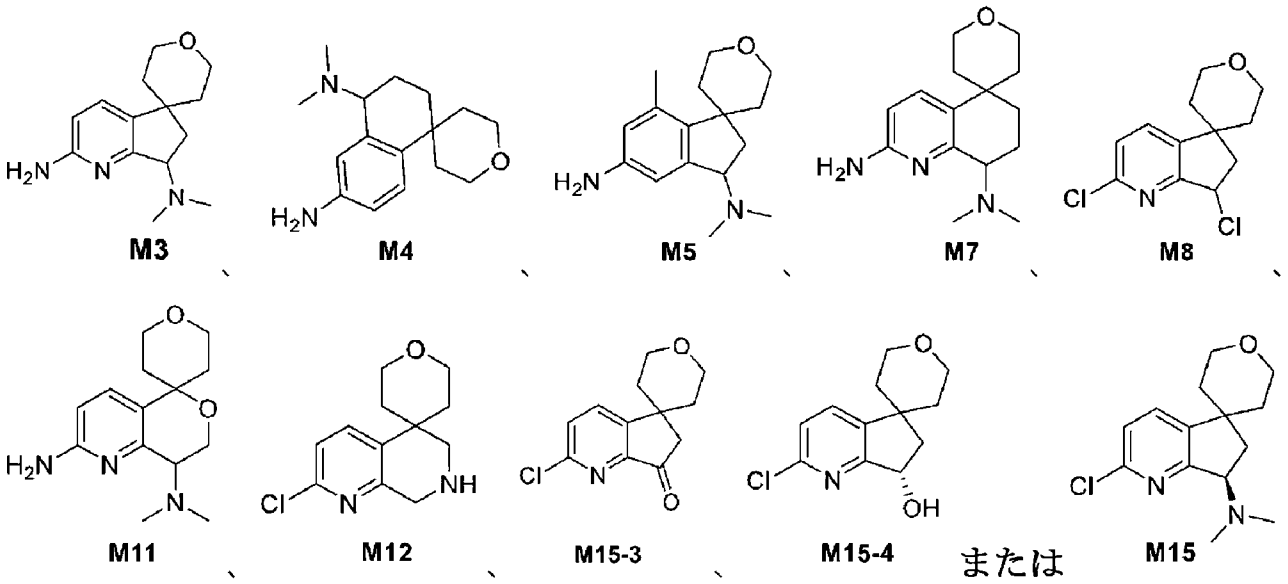
から選択される。

【００５５】

一方、本発明は、請求項における式（Ｉ）に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、重水素化物、もしくは薬学的に許容される塩の合成を提供し、その中間体化合物は、

【００５６】

【化２７】



から選択される。

【００５７】

本発明に係る化合物は、ＨＰＫ１タンパク質の機能を効率的に阻害し、Ｔ細胞におけるＩＬ２、ＩＦＮγなどのサイトカインの分泌を誘導し、免疫系を活性化することができる。一方、このような化合物は、それぞれの種・属の動物モデルにおいて、いずれも優れた経口吸収を有し、マウス腫瘍モデルで腫瘍細胞の生長を顕著に阻害することができ、薬効は、現在臨床段階にあるＨＰＫ１阻害剤よりはるかに高い。次に、本発明に係る化合物は、選択性が高く、毒性が小さく、安全域が大きいという利点を有するため、将来的には、より良い臨床薬効を得ることが期待される。

【００５８】

本発明は、医薬組成物をさらに提供し、前記医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩を含む。

【００５９】

本発明は、薬剤の調製における、構造式（Ｉ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、重水素化物または薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用を提供する。

【００６０】

本発明は、前記使用の好ましい技術案をさらに提供する。

【００６１】

好ましくは、前記使用は、がんを治療および／または予防する薬剤の調製における使用である。

【００６２】

好ましくは、前記使用は、ＨＰＫ１によって媒介される疾患を治療するための薬剤の調製における使用である。好ましくは、前記疾患はがんである。

【００６３】

好ましくは、前記がんは、乳がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、子宮内膜がん、胃がん、子宮頸がん、横紋筋肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、多形性肺がん、卵巣がん、食道がん、黒色腫、結腸直腸がん、肝細胞腫、頭頸部腫瘍、肝内胆管細胞がん、骨髄異形成症候群、悪性神経膠腫、前立腺がん、甲状腺がん、シュワン細胞腫瘍、肺扁平上皮がん、苔癬様角化症、滑膜肉腫、皮膚がん、膵臓がん、精巣がん、または脂肪肉腫から選択される。

【００６４】
本発明は、疾患を治療および／または予防する方法をさらに提供し、前記方法は、治療対象に治療有効量の少なくともいずれか１つの構造式（Ｉ）で示される化合物またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。
【００６５】
本発明は、ＨＰＫ１によって媒介される疾患を治療および／または予防する方法をさらに提供し、前記方法は、治療対象に治療有効量の少なくともいずれか１つの構造式（Ｉ）で示される化合物またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。
【００６６】
本発明は、がんの治療方法をさらに提供し、前記方法は、治療対象に治療有効量の少なくともいずれか１つの構造式（Ｉ）で示される化合物またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。
【００６７】
好ましくは、上記の方法において、前記ＨＰＫ１によって媒介される疾患はがんである。
【００６８】
好ましくは、上記の方法において、前記がんは、乳がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、子宮内膜がん、胃がん、子宮頸がん、横紋筋肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、多形性肺がん、卵巣がん、食道がん、黒色腫、結腸直腸がん、肝細胞腫、頭頸部腫瘍、肝内胆管細胞がん、骨髄異形成症候群、悪性神経膠腫、前立腺がん、甲状腺がん、シュワン細胞腫瘍、肺扁平上皮がん、苔癬様角化症、滑膜肉腫、皮膚がん、膵臓がん、精巣がん、または脂肪肉腫から選択される。
【００６９】
前記一般構造式に使用された一般的な化学用語は、別に断らない限り、一般的な意味を持つ。
【００７０】
例えば、本発明に用いられる用語「ハロゲン」とは、別に断らない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。
【００７１】
本発明では、「アルキル基」は、別に断らない限り、直鎖または分岐鎖の１価の飽和炭化水素基を含む。例えば、アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、３－（２－メチル）ブチル基、２－ペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、２－ヘキシル基、２－メチルペンチル基などを含む。類似的に、「Ｃ$_{1-6}$」における「$_{1-6}$」とは、１、２、３、４、５または６個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐鎖状に配列された基を指す。
【００７２】
「アルコキシ基」とは、上記の直鎖または分岐鎖のアルキル基のオキシエーテルの形態、すなわち、－Ｏ－アルキル基を指す。
【００７３】
用語「アルキレン基」とは、２価のアルキル結合基を指す。アルキレン基とは、形式的に、２個のＣ－Ｈ結合がアルキレン基と化合物の残りの部分との結合部位に置き換えられた炭化水素を指す。類似的に、Ｃ$_{1-3}$アルキレン基における「Ｃ$_{1-3}$」とは、１、２または３個の炭素原子を含有するアルキレン基を指す、メチレン、１，２－エチレン、１，３－プロピレンまたは１，２－イソプロピレンを含むが、これらに限定されない。
【００７４】
用語「ハロアルキル基」とは、１つ以上のＨがハロゲン原子に置換されたアルキル基を指す。
【００７５】
用語「オキソ」または「オキソ基」とは、２価の置換基の形の酸素原子を指し、Ｃと結

合すると、カルボニル基が形成され、ヘテロ原子と結合すると、スルホキシド基、スルホン基、またはＮ－オキシド基が形成される。

【００７６】

本発明では、別に断らない限り、用語「芳香環」、「芳香族環」または「芳香族ヘテロシクリル」は、芳香族性（（４ｎ＋２）個の非局在化π電子を有し、ｎは整数である。）を有する多価の不飽和環のカルボシクリルまたはヘテロシクリルである。

【００７７】

本発明では、用語「アリール基」とは、別に断らない限り、非置換または置換の、カルボシクリルの原子を含む単環または縮合環の芳香族基を指す。好ましくは、Ｃ$_{6-18}$アリール基であり、より好ましくは、アリール基がＣ$_{6-10}$の単環または二環式の芳香環基である。好ましくはフェニル基、ナフタレン基である。最も好ましくはフェニル基である。前記アリール基環は、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基またはシクロアルキル基に縮合してもよく、親構造と結合した環は、アリール基環であり、非限定的な実例は、ベンゾシクロペンチル基を含むが、これらに限定されない。

【００７８】

用語「ヘテロシクリル基」とは、ヘテロ原子を含有する環状アルキル基または環状アルケニル基を少なくとも１つ有する環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏおよび／またはＳから選択される。前記ヘテロシクリル基は、単環または多環（例えば、２、３または４個の縮合環、スピロ環、架橋環などを有する。）を含んでもよい。ヘテロシクリル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して化合物の他の部分に結合してもよい。好ましくは、３－１４員のヘテロシクリル基であり、３－１４員のヘテロシクリル基における「３－１４員」とは、３－１４個のＣ、Ｎ、ＯまたはＳを含む環形成原子で形成したヘテロシクリル基である。より好ましくは、３－８員のヘテロシクリル基であり、さらに好ましくは、３－６員のヘテロシクリル基である。窒素ヘテロ原子または硫黄ヘテロ原子は選択的に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は選択的に第４級アンモニウム化されてもよい。これらのヘテロシクリル基の実例は、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキソピペラジニル基、オキソピペリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロイミダゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホニル基およびテトラヒドロオキサジアゾリル基を含むが、これらに限定されない。前記ヘテロシクリル基は、アリール基、ヘテロアリール基またはシクロアルキル基の環に縮合してもよく、親構造と結合した環は、ヘテロシクリル基である。

【００７９】

本発明では、用語「ヘテロアリール基」とは、別に断らない限り、少なくとも一つのヘテロ原子を有する単環または多環（例えば、２、３または４個の縮合環、スピロ環、架橋環などを有する。）である芳香族ヘテロシクリルを指し、前記ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏおよび／またはＳから選択され、前記窒素ヘテロ原子または硫黄ヘテロ原子は選択的に酸化されてもよく、前記窒素ヘテロ原子は選択的に第４級アンモニウム化されてもよい。好ましくは、５－１８員のヘテロアリール基であり、５－１８員のヘテロアリール基における「５－１８員」とは、５－１８個のＣ、Ｎ、ＯまたはＳを含む環形成原子で形成したヘテロアリール基を指す。より好ましくは、５－１０員のヘテロアリール基であり、さらに好ましくは、５－６員のヘテロアリール基である。ヘテロアリール基の実例は、チエニル基、フラニル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、インドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾトリアゾリルアデニン、キノリニル基またはイソキノリニル基を含むが、これらに限定されない。前記ヘテロアリール基はアリール基、ヘテロシクリル基またはシクロアルキル基の環に縮合してもよく、親構造と結

合した環は、ヘテロアリール基環である。

【００８０】

用語「シクロアルキル基」とは、少なくとも１つの環状アルキル基を有する環系を指す。好ましくは、Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル基であり、「Ｃ$_{3-14}$」とは、シクロアルキル基は、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３または１４個の環形成原子を有してもよい。シクロアルキル基は、単環および多環（例えば、２、３または４個の縮合環、スピロ環、架橋環などを有する。）を含んでもよい。いくつかの実施例において、シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基などを含むが、これらに限定されず、前記シクロアルキル基は、アリール基、ヘテロシクリル基またはヘテロアリール基の環に縮合してもよく、親構造と結合した環は、シクロアルキル基である。

【００８１】

用語「二環式カルボシクリル基」とは、１価または多価の非芳香族、飽和または一部不飽和環を指し、ヘテロ原子が含まれず、５－１４個の炭素原子の二環を含み、その中の１つの環は芳香族性を持ってもよいが、二環式カルボシクリル基は全体的に芳香族性を持たない。好ましくは、７－１２個の原子の二環式カルボシクリルであり、７－１２個の原子の二環式カルボシクリルは、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］系であってもよく、また、９または１０個の原子の二環式カルボシクリルはビシクロ［５，６］または［６，６］系であってもよい。好適な二環式カルボシクリル基は、縮合ビシクリル基、スピロビシクリル基および架橋ビシクリル基を含むが、これらに限定されない。実例は、縮合ビシクロ［３．３．０］オクタン基、縮合ビシクロ［３．１．０］ヘキサン基、１，２，３，４，４ａ，５，８，８ａ－オクタヒドロナフチル基、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン基などなどをさらに含むが、これらに限定されない。１つ以上の環にある水素原子は、独立して、任意に１つ以上の本発明に記載された置換基に置換される。

【００８２】

用語「二環式ヘテロシクリル基」とは、二環系を指し、環にある１つ以上の原子は、独立して、任意にヘテロ原子に置換され、環は完全に飽和してもよく、１つ以上の不飽和度を含んでもよく、その中の１つの環は、芳香族性を持ってもよいが、二環式ヘテロシクリル基は全体として芳香族性を持たない。ヘテロシクリル系は、任意のヘテロ原子または炭素原子を主構造に結合することにより、安定な化合物を形成してもよい。１つ以上の環にある水素原子は、独立して、任意に１つ以上の本発明に記載された置換基に置換される。二環式ヘテロシクリル基は、縮合ヘテロビシクリル基、スピロヘテロビシクリル基および架橋ヘテロビシクリル基を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施例は、二環式ヘテロシクリル基における各環系は３－７個の原子で形成した環であり、すなわち、１－６個の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓから選択される１－３個のヘテロ原子とを含み、ここで、ＳまたはＰは、任意に１つ以上の酸素原子に置換され、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＰＯ、ＰＯ$_2$のような基を得る。いくつかの実施例において、二環式ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基縮合ヘテロシクリル基、ヘテロシクリル基縮合カルボシクリル基、ヘテロシクリル基縮合ヘテロアリール基またはヘテロシクリル基縮合アリール基を含み、カルボシクリル基、ヘテロアリール基またはヘテロシクリル基を介して主構造と結合した。

【００８３】

用語「二環式アリール基」は二環式のカルボシクリル系であり、二環式アリール環系は縮合の形態で環を形成し、二環式アリール基環系は全体として芳香族であり、各環系は５－９個の原子を含む。ナフタレン基を含んでもよい。１つ以上の環にある水素原子は、独立して、任意に１つ以上の本発明に記載の置換基に置換される。

【００８４】

用語「二環式ヘテロアリール基」は二環系であり、二環式ヘテロアリール環系は縮合の形態で環を形成する。二環式ヘテロアリール環系は全体として芳香族性であり、環にある１つ以上の原子は独立して、任意にヘテロ原子に置換される（ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、Ｐ

、Ｓから選択され、ＳまたはＰは、任意に１つ以上の酸素原子に置換され、ＳＯ、SO_2、ＰＯ、PO_2のような基を得る。）。二環式ヘテロアリール系は、任意のヘテロ原子または炭素原子を主構造に結合することにより、安定な化合物を形成してもよい。二環式ヘテロアリール系基は、７－１５個の原子からなる二環式環であってもよく、または７－１０個の原子からなる二環式環であってもよい。７－１０個の原子を有する二環は、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］系であってもよい。１つ以上の環にある水素原子は、独立して、任意に１つ以上の本発明に記載の置換基に置換される。

【００８５】

用語「置換される」とは、基のうちの１つ以上の水素原子がそれぞれ同じまたは異なる置換基に置換されることを指す。典型的な置換基は、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩ）、C_{1-8}アルキル基、C_{3-12}シクロアルキル基、－OR^1、－SR^1、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｃ（Ｏ）R^1、－Ｃ（Ｓ）R^1、＝NR^1、－Ｃ（Ｏ）OR^1、－Ｃ（Ｓ）OR^1、－NR^1R^2、－Ｃ（Ｏ）NR^1R^2、シアノ基、ニトロ基、－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｏ－Ｓ（O_2）OR^1、－Ｏ－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－ＯＰ（Ｏ）（OR^1）（OR^2）を含むが、これらに限定されない。R^1およびR^2は、独立して－Ｈ、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}ハロアルキル基、またはC_{3-6}シクロアルキル基から選択される。いくつかの実施例において、置換基は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基，ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、－SCH_3、－SC_2H_5、ホルムアルデヒド基、－Ｃ（OCH_3）、シアノ基、ニトロ基、－CF_3、－OCF_3、アミノ基、ジメチルアミノ基、メチルチオ基、スルホニル基、またはアセチル基を含む基から選択される。

【００８６】

置換アルキル基の実例は、２，３－ジヒドロキシプロピル基、２－アミノエチル基、２－ヒドロキシエチル基、ペンタクロロエチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニルメチル基、ジオキソリルメチル基およびピペラジニルメチル基を含むが、これらに限定されない。

【００８７】

置換アルコキシ基の実例は、２－ヒドロキシエトキシ基、２－フルオロエトキシ基、２，２－ジフルオロエトキシ基、２－メトキシエトキシ基、２－アミノエトキシ基、２，３－ジヒドロキシプロポキシ基、シクロプロピルメトキシ基、アミノメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、２－ジエチルアミノエトキシ基、２－エトキシカルボニルエトキシ基、３－ヒドロキシプロポキシ基を含むが、これらに限定されない。

【００８８】

ある接続基の数は０である場合、例えば、－（CH_2）$_0$－は、当該接続基が結合であることを示し、（R_3）$_0$は、当該箇所がなく、R_3の置換がないことを示し、（R_5）$_0$は、当該箇所がなく、R_5の置換がないことを示す。

【００８９】

用語「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容される無毒の塩基または酸から調製された塩を指す。

【００９０】

本発明に提供される化合物が酸である場合、無機塩基および有機塩基を含む、薬学的に許容される無毒の塩基から、それに対応する塩を容易に調製することができる。無機アルカリから誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（高原子価および低原子価）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（高原子価および低原子価）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。特に好ましくは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩である。薬学的に許容される塩に誘導できる無毒の有機塩基は、第１級アミン、第２級アミンおよび第３級アミンを含み、シクロアミンおよび置換基含有アミン、例えば、天然に存在するおよび合成された置換基含有アミンも含む。塩を形成できる他の薬学的に許容される無毒の有機塩基は、イオン交換樹脂、ならびにアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ’，Ｎ’－ジベ

ンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、還元型グルコサミン、グルコサミン、ヒスチジン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルコサミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、クロロプロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびアミノトリメチロールメタンなどを含む。

【００９１】

本発明に提供される化合物が塩基である場合、無機酸および有機酸を含む、薬学的に許容される無毒の酸から、それに対応する塩を容易に調製することができる。このような酸は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、シクロヘキシルスルファミン酸、サリチル酸、２－ナフタレンスルホン酸、サッカリン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸およびｐ－トルエンスルホン酸などを含む。より好ましくは、クエン酸、臭化水素酸、ギ酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸。さらに好ましくは、ギ酸および塩酸である。

【００９２】

本発明に係る化合物のプロドラッグは本発明の保護範囲内に含まれる。通常、前記プロドラッグとは、生体内で必要な化合物に容易に変換される機能性誘導体を指す。例えば、本発明に係る化合物の任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩またはその他の誘導体は、受容体に投与されると、本発明に係る化合物、または本発明に係る化合物の、薬学的な活性を持つ代謝物または残基を直接的または間接的に提供することができる。

【００９３】

本発明に係る化合物は、１つ以上の不斉中心を含むことができ、これにより、ジアステレオマーおよび光学異性体を生成することができる。本発明は、すべての可能なジアステレオマーおよびそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、すべての可能な幾何異性体およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【００９４】

本発明は、式（Ｉ）で示される化合物に互変異性体が存在する場合、特に明記しない限り、任意の可能な互変異性体および薬学的に許容される塩、ならびにそれらの混合物を含む。

【００９５】

式（Ｉ）で示される化合物を比較的に重い同位体（例えば、重水素）で置換すると、いくつかの治療上の利点が得られる可能性がある。これは、より大きな代謝安定性によって、例えば、生体内の半減期の延長または用量の低減ができるからである。

【００９６】

用語「医薬組成物」とは、１つ以上の本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される補助材料とで構成される混合物を指す。医薬組成物は、本発明に係る化合物の有機体への投与を容易にすることを目的とする。

【００９７】

本発明では、「１」、「１つ」、「当該」、「少なくとも１つ」および「１つ以上」は交換して使用することができる。そのため、例えば、「１つ」の薬学的に許容される補助材料で構成される混合物は、当該医薬組成物が「１つ以上」の薬学的に許容される補助材料を含むことを意味する、と解釈することができる。

【００９８】

用語「薬学的に許容される補助材料」とは、有機体に対して明らかな刺激作用がなく、そして当該活性化合物の生物活性および性能を損害しないものを指す。好適な補助材料は、当業者に周知される、例えば、炭水化物、ワックス、水溶性および／または水膨潤性重

合体、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などである。

【００９９】

本発明の医薬組成物は、本発明に係る化合物を適切な薬学的に許容される補助材料と組み合わせることによって調製することができ、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、軟膏剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェアおよびエアロゾルなどの、例えば、固形、半固形、液状または気体製剤に調製することができる。

【０１００】

本発明に係る化合物また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は、経口、直腸、局所、吸入、非経口、舌下、膣内、鼻内、眼内、腹腔内、筋肉内、皮下、静脈内投与を含むが、これらに限定されない。

【０１０１】

用語「治療」とは、一般的に、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得ることを指す。疾患および／または疾患に伴う副作用を部分的にまたは完全に安定させまたは治癒する点で、その効果は治療的であり得る。本明細書において、「治療」は、患者の疾患に対するすべての治療を包含し、（ａ）疾患の症状の抑制、すなわち、疾患の進行の阻止、または（ｂ）疾患の症状の軽減、すなわち、疾患または症状の退行を引き起こすことを含む。

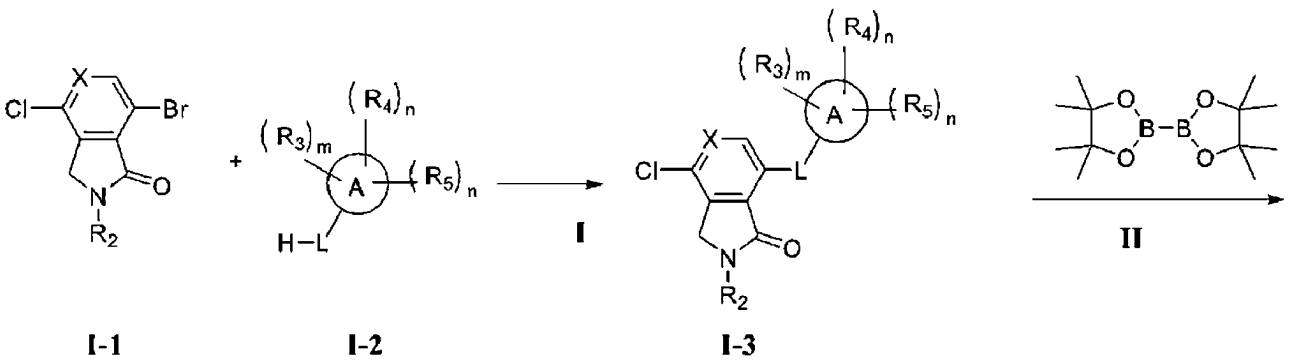
【０１０２】

用語「有効量」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）特定疾患、病状または障害の１つ以上の症状を減軽、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つのまたは複数の症状の発作を予防または遅延する、ための本発明に係る化合物の用量を意味する。「治療有効量」を構成する本発明に係る化合物の量は、当該化合物、疾患状態およびその重症度、投与方法および治療される哺乳類の年齢に応じて変化するが、一般的には、当業者自身の知識および本開示の内容によって決定することができる。

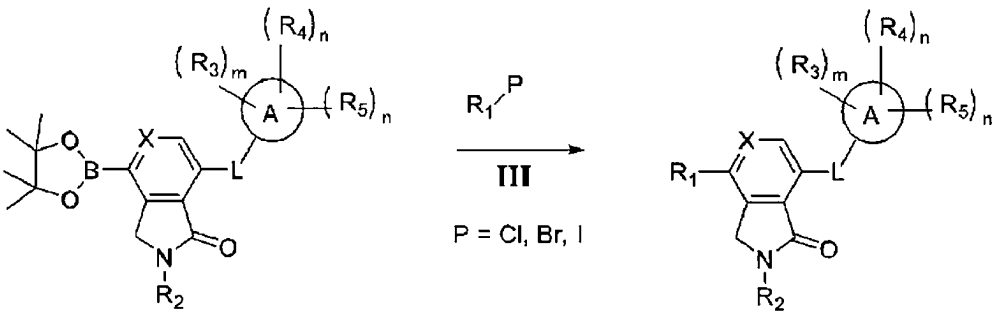
【０１０３】

合成案１：

【化２８】

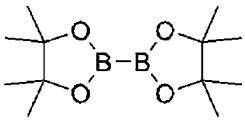


I-1　　I-2　　I-3



I-4　　I

【０１０４】
ステップＩ：化合物Ｉ－１およびＩ－２は$Pd_2(dba)_3$などのＰｄ触媒の作用下で、バックワルドカップリング反応を経て、化合物Ｉ－３を得た。
【０１０５】
ステップＩＩ：化合物Ｉ－３および
【化２９】



は、$Pd_2(dba)_3$などのＰｄ触媒の作用下でボロン酸エステル化し、Ｉ－４を得た。
ステップＩＩＩ：化合物Ｉ－４および
【０１０６】
【化３０】



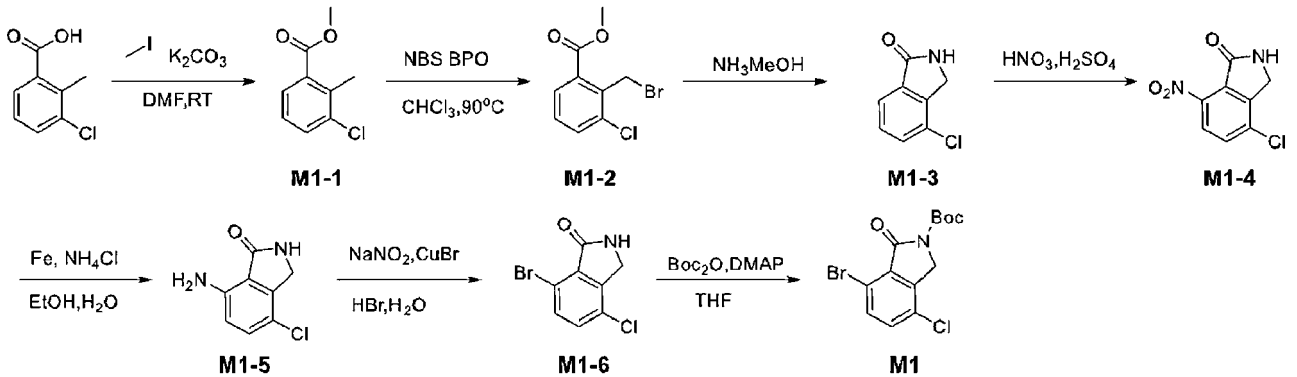
は$PdCl_2(dppf)．CH_2Cl_2$または$PdCl_2(dppf)$などの金属触媒の作用下で、鈴木カップリング反応を経て、R_1を導入することで、化合物Ｉを得た。ＰがＣｌ、ＢｒまたはＩである。
【０１０７】
前記内容をより明瞭で明確にするために、本発明では、さらに以下の実施例を参照しつつ本発明の技術案を説明する。以下の実施例は、当業者が本発明を理解することができるように、本発明の具体的な実施形態を説明するためのみに用いられ、本発明の保護範囲を限定するものではない。本発明の具体的な実施形態において、特に説明されていない技術的手段または方法などは、当該分野での一般的な技術的手段または方法などである。
【０１０８】
本発明のすべての温度は、別に断らない限り、いずれも摂氏度を指す。
実施例では、以下の略語を用いた。
【０１０９】
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド；
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン；
［$PdCl_2(dppf)$］：［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）；
［$PdCl_2(dppf)$］CH_2Cl_2：［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体；
ＥＡ：酢酸エチル；
ＰＥ：石油エーテル；
ＤＣＭ：ジクロロメタン；
ＭｅＯＨ：メタノール；
$Pd_2(dba)_3$：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム；
Ｓｐｈｏｓ：２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル；
ＢＰＯ：過酸化（ジ）ベンゾイル；
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン；
ＭｓＣｌ：メタンスルホニルクロリド；
ＡＩＢＮ：アゾビスイソブチロニトリル；
ＴＭＳＣＮ：トリメチルシリルシアニド；

ＴＢＡＦ：フッ化テトラブチルアンモニウム；
ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド；
ＴＢＡＦ：フッ化テトラブチルアンモニウム；
ＬｉＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド；
ＴＭＳＣｌ：トリメチルクロロシラン；
ＸａｎｔＰｈｏｓ：４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン；
Ｄｉｏｘａｎｅ：ジオキサン；
ＲＴ：室温；
（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ：二炭酸ジ－ｔ－ブチル；
ＤＩＢＡＬ－Ｈ：水素化ジイソブチルアルミニウム；
ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ３：メタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）（２－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）；
ｉ－ＰｒＯＨ：イソプロパノール；
ＰＰＡ：ポリリン酸；
Ｂ$_2$Ｐｉｎ$_2$：ビス(ピナコラト)ジボロン；
Ｎｏｙｏｒｉ　触媒（ｓｓ）：クロロ（Ｓ，Ｓ）－Ｎ－（ｐ－トルエンスルホニル）－１，２－ジフェニルエタンジアミン（ｐ－シメン）ルテニウム（ＩＩ）クロリド；
ＢｏｃＮＨ$_2$：カルバミン酸ｔ－ブチル；
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸；
ＴＦＡＡ：トリフルオロ無水酢酸；
ＭＴＢＥ：メチルｔ－ブチルエーテル；
Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$：チタン酸テトラエチル；
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド；
Ｓｏｌｕｔｏｌ／ＨＳ１５／ＳｏｌｕｔｏｌＨＳ１５：ポリエチレングリコール－１５ヒドロキシステアリン酸。

【０１１０】

中間体Ｍ１の合成：

【化３１】



【０１１１】

ステップ１：化合物Ｍ１－１の合成

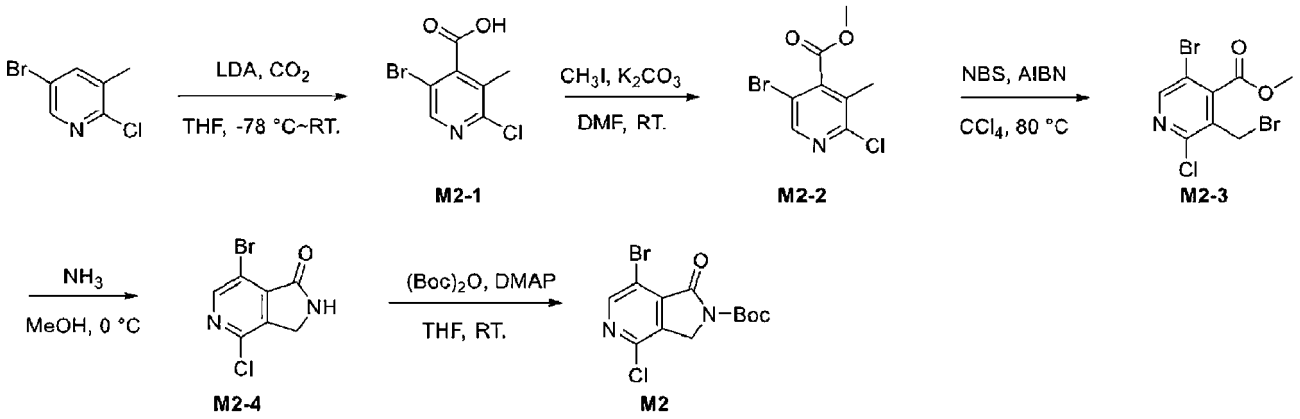
室温で３－クロロ－２－メチル安息香酸（２００．００ｇ）、炭酸カリウム（４０５．０９ｇ）をＤＭＦ（１３００．００ｍＬ）に加え、氷水浴下でヨードメタン（８０．２８ｍＬ）を滴下し、室温で１６ｈ反応させた。反応液に２０００ｍＬの水を加え、１０００ｍＬのＥＡで抽出し、３回繰り返し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で６回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、目的化合物Ｍ１－１を得た（２１３．００ｇ、収率９８．４１％）。

【０１１２】

ステップ２：化合物Ｍ１－２の合成
室温で化合物Ｍ１－１（１０３．００ｇ）、ＮＢＳ（１０９．２２ｇ）、ＢＰＯ（２．７０ｇ）をクロロホルム（７００．００ｍＬ）に加え、９０℃で１６ｈ反応させた。反応液に１０００ｍＬの水を加え、１０００ｍＬのＤＣＭで抽出し、３回繰り返し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、目的化合物Ｍ１－２（１４５．００ｇ、収率９８．６３％）を得た。
【０１１３】
ステップ３：化合物Ｍ１－３の合成
氷水浴下で、化合物Ｍ１－２（３５０．００ｇ）をアンモニアのメタノール（７Ｍ、１０００．００ｍＬ）溶液に加え、氷水浴下で１Ｈ反応させた。反応液を濃縮して固形物を得て、固形物を水で３回洗浄し、乾燥して目的化合物Ｍ１－３（２１３．８０ｇ、収率９６．０５％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１６７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１４】
ステップ４：化合物Ｍ１－４の合成
室温で化合物Ｍ１－３（１００．００ｇ）を濃硫酸（６００．００ｍＬ）に加え、氷水浴の条件下で、濃硝酸（５０．００ｍＬ）を滴下し、氷水浴下で１ｈ撹拌し、さらに室温で１ｈ撹拌した。徐々に反応液を氷水に注ぎ、濾過して水でフィルターケーキを３回洗浄し、フィルターケーキを乾燥し、目的化合物Ｍ１－４（１１６．０８ｇ、収率９１．５１％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１５】
ステップ５：化合物Ｍ１－５の合成
化合物Ｍ１－４（２４４．００ｇ）、塩化アンモニウム（３６８．６８ｇ）をエタノール（２５００．００ｍＬ）および水（５００．００ｍＬ）に加え、６５℃で鉄粉（３２０．５１ｇ）を数回に分けて加え、６５℃で２ｈ反応させた。反応液を熱いうちに濾過し、フィルターケーキをＥＡで６回洗浄して濾液を濃縮し、水を加え、固体を析出させて濾過し、フィルターケーキを水で３回洗浄して乾燥し、さらにＰＥ／ＥＡ＝３／１でスラリー化し、濾過して乾燥し、目的化合物Ｍ１－５（１６２．００ｇ、収率７７．２９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１６】
ステップ６：化合物Ｍ１－６の合成
化合物Ｍ１－５（１２９．００ｇ）を臭化水素（４８％の水溶液、９００．００ｍＬ）に加え、－１０℃で亜硝酸ナトリウム（７３．１１ｇ）の水（６００．００ｍＬ）溶液を滴下し、－１０℃で１ｈ反応させ、ＣｕＢｒ（１１１．４７ｇ）を加え、８０℃まで昇温し、１ｈ撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、生成物を析出させて濾過し、水で３回洗浄し、フィルターケーキを乾燥し、目的化合物Ｍ１－６（１４３．００ｇ、収率８２．１２％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１７】
ステップ７：化合物Ｍ１の合成
化合物Ｍ１－６（１４３．００ｇ）、ＤＭＡＰ（７．０９ｇ）をＴＨＦ（１３００．００ｍＬ）に加え、氷水浴下で、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１５９．９４ｍＬ）を滴下し、室温で１ｈ反応させた。反応液を水（１０００．００ｍＬ）に加えてクエンチし、８０００ｍＬのＥＡで抽出し、３回繰り返し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、さらにＰＥでスラリー化し、濾過してフィルターケーキを乾燥し、目的化合物Ｍ１（１８５．００ｇ、収率９２．００％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１８】

中間体Ｍ２の合成：

【化３２】



【０１１９】

ステップ１：化合物Ｍ２－１の合成

室温で２－クロロ－３－メチル－５－ブロモピリジン（５．００ｇ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解した後、N_2保護条件下で、－７８℃の条件下で徐々にＬＤＡ（１４．５３ｍＬ、２Ｍ）を滴下し、４０ｍｉｎ温度を維持しながら反応させた後、徐々にCO_2を通気し、そして室温まで徐々に昇温して４０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＥＡを加えて、分液して水相を残し、有機相を水で２回逆抽出し、水相を合わせ、ＨＣｌでＰＨを４に調整し、さらにＤＣＭ／ｉ－ＰｒＯＨ＝３：１で５回抽出し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、目的化合物Ｍ２－１（２．８３ｇ、収率４６．６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２０】

ステップ２：化合物Ｍ２－２の合成

室温で化合物Ｍ２－１（２．８３ｇ）をＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（３．１２ｇ）を加え、窒素ガス保護条件下でCH_3I（２．４１ｇ）を徐々に滴下した後、室温で１６ｈ反応させ、反応を停止した。水を加えてクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）で分離し、目的化合物Ｍ２－２（１．８０ｇ、収率６０．２３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２１】

ステップ３：化合物Ｍ２－３の合成

室温で化合物Ｍ２－２（１．５０ｇ）をCCl_4（２０ｍＬ）に溶解し、ＮＢＳ（２．０２ｇ）、ＡＩＢＮ（９０．００ｍｇ）を加え、窒素ガス保護条件下で、８０℃で１６ｈ反応させ、反応を停止した。水を加えてクエンチし、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）で分離し、目的化合物Ｍ２－３（１．８０ｇ、収率９２．３０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２２】

ステップ４：化合物Ｍ２－４の合成

室温で化合物Ｍ２－３（１．８０ｇ）をアンモニアのメタノール（２０ｍＬ）に溶解し、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濾過し、フィルターケーキをメタノールで洗浄し、乾燥して目的化合物Ｍ２－４（１．２８ｇ、収率９８．５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２３】

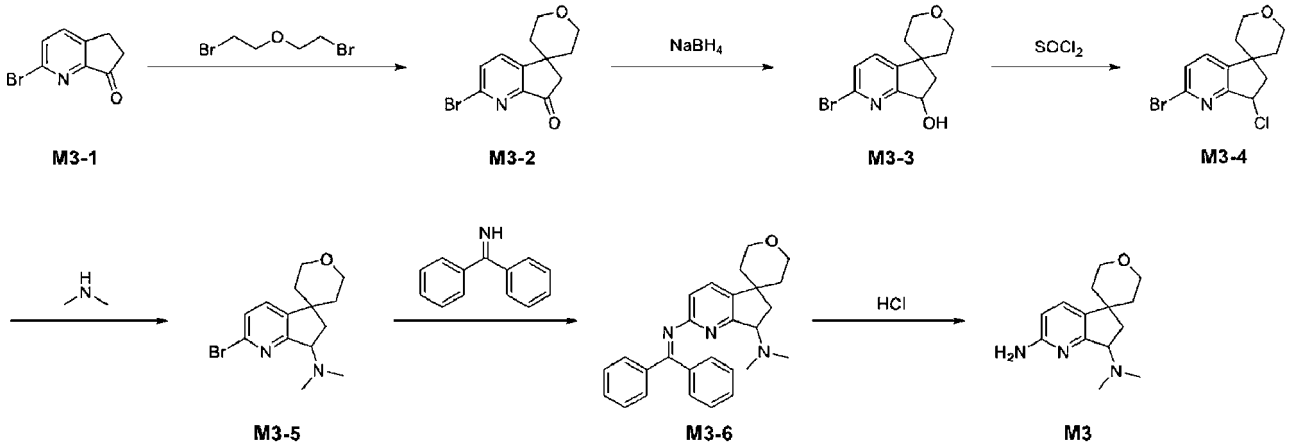
ステップ５：化合物Ｍ２の合成

室温で化合物Ｍ２－４（１．２８ｇ）を１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）に溶解し、ＤＭＡＰ（７０ｍｇ）を加えた後、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（１．４０ｇ）を徐々に滴下し、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。水を加えてクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）で分離し、目的化合物Ｍ２（１．５７ｇ、収率８７．７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２４】

中間体Ｍ３の合成

【化３３】



【０１２５】

ステップ１：化合物Ｍ３－２の合成

窒素ガス保護および－７８℃の条件下で、３０分間以内にＭ３－１（１ｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にＬｉＨＭＤＳ（４．９５ｍＬ、１Ｍ／ＴＨＦ）を滴下し、３０分間攪拌した後にＴＭＳＣｌ（０．６６ｍＬ）を加え、５分間攪拌し、３０分間以内にＬｉＨＭＤＳ（９．６７ｍＬ、１Ｍ／ＴＨＦ）を滴下し、－３０℃～－２０℃まで昇温し、３０分間攪拌し、ビス（２－ブロモエチル）エーテル（１．０９ｇ）を加え、室温まで徐々に昇温し、一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、順次に１ＭのＨＣｌ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物Ｍ３－２（２４６ｍｇ、収率１８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８１．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２６】

ステップ２：化合物Ｍ３－３の合成

氷浴下で、Ｍ３－２のＭｅＯＨ（６ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（９９ｍｇ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ３－３（２１７ｍｇ、収率８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８３．９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２７】

ステップ３：化合物Ｍ３－４の合成

氷浴下で、Ｍ３－３のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に塩化チオニル（０．２８ｍＬ）を滴下し、氷浴を外し、４０℃まで昇温して１時間反応させた。減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮

し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝８５：１５）し、化合物Ｍ３－４（１４８ｍｇ、収率６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３０１．９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２８】

ステップ４：化合物Ｍ３－５の合成

常温でＭ３－４（１４８ｍｇ）、炭酸カリウム（２０３ｍｇ）およびヨウ化カリウム（１６ｍｇ）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、ジメチルアミン（２．４５ｍＬ、２Ｍ／ＴＨＦ）を加え、８０℃まで昇温し、３時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）し、化合物Ｍ３－５（８５ｍｇ、収率５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１１．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２９】

ステップ５：化合物Ｍ３－６の合成

常温でＭ３－５（８５ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（５９ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２５ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（３２ｍｇ）および炭酸セシウム（２６７ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、１００℃まで昇温して６時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９２：８）し、化合物Ｍ３－６（８６ｍｇ、収率７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４１２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３０】

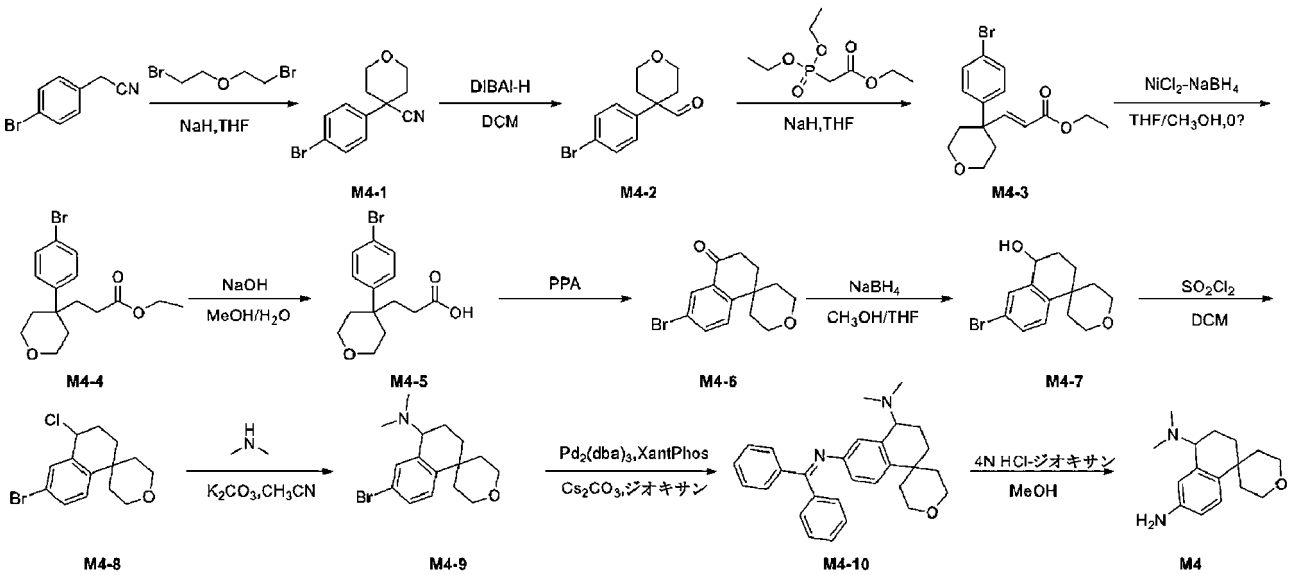
ステップ６：化合物Ｍ３の合成

常温でＭ３－６（８６ｍｇ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、塩酸（０．５２ｍＬ、４Ｍ／１，４－ジオキサン）を加え、５０℃まで昇温して１時間反応させた。冷却して減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝９２：８、１‰アンモニア水）し、化合物Ｍ３（４５ｍｇ、収率８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３１】

中間体Ｍ４の合成：

【化３４】



【０１３２】

ステップ１：化合物Ｍ４－１の合成

ＮａＨ（４．６２ｇ、含有量６０％）をＤＭＳＯ（２００ｍｌ）に数回に分けて加え、N_2保護下で、温度を１５－２０度に制御し、２時間をかけて原料ｐ－ブロモフェニルア

セトニトリル（１０．３ｇ）および２，２’－ジブロモジエチルエーテル（１２．７９ｇ）のエチルエーテル（５０ｍｌ）溶液を滴下した。滴下した後、常温まで昇温して１２時間反応させた。反応が完全に終了であることを検出した。反応液を徐々に氷水に滴下し、固形物を析出し、濾過して固形物を水洗し、濾過して乾燥し、目的生成物Ｍ４－１（１４．０ｇ、収率１００％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３３】
ステップ２：化合物Ｍ４－２の合成
原料Ｍ４－１（６．０ｇ）をＤＣＭ（１００．００ｍＬ）に溶解し、N_2保護下で、－７８度まで冷却し、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（２７．０５ｍＬ）を滴下した後、－６５度で２時間温度を維持した。そして、０度まで徐々に昇温し、５分間攪拌した。温度を０度に制御し、１５％のＨＣｌ（９．６ｍｌ）の水溶液を滴下し、そしてＲＴで２時間反応した。反応液に水およびＤＣＭを加えて希釈し、ＤＣＭで３回抽出（１００ｍｌ）し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－２（３．２６ｇ、収率５３．７％）を得た。
【０１３４】
ステップ３：化合物Ｍ４－３の合成
N_2保護下で、原料ホスホノ酢酸トリエチル（３．３０ｇ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、ＮａＨ（０．６１ｇ、６０％）を数回に分けて加え、そしてＲＴで１時間反応した。０度まで冷却し、Ｍ４－２（３．３０ｇ）のＴＨＦ（８ｍｌ）溶液を滴下した後、ＲＴで２時間反応した。反応液に水（３０ｍｌ）およびＥＡ（２５ｍｌ）を加えて希釈し、攪拌して層状化し、有機相を分離して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－３（３．７３ｇ、収率８９．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３５】
ステップ４：化合物Ｍ４－４の合成
原料Ｍ４－３（４．０ｇ）および塩化ニッケル六水和物（２．８０ｇ）をＴＨＦ（４０．００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）に加え、氷浴下で、水素化ホウ素ナトリウム（１．７８ｇ）を数回に分けて加え後に色が黒になり、０度で３０分間温度を維持し、自然にＲＴまで昇温して反応を３０分間行った。処理して反応液に水を加えてクエンチし、ＥＡを加えて２回抽出（５０ｍｌ）し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－４（７０５ｍｇ、収率１７．５％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３６】
ステップ５：化合物Ｍ４－５の合成
原料Ｍ４－４（７０５ｍｇ）をＴＨＦ（６．００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（０．２５ｇ）の水（５．００ｍＬ）を加え、ＲＴで２時間反応した。反応液についてロータリーエバポレーターで有機溶媒を除去し、希ＨＣｌを加えてＰＨ＝４に調整し、白色固形物を析出し、濾過して水洗し、乾燥し、目的生成物Ｍ４－５（５４５ｍｇ、収率８４．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３７】
ステップ６：化合物Ｍ４－６の合成
原料Ｍ４－５（５２０ｍｇ）をポリリン酸（５．００ｍＬ）に加え、９０度まで加熱して０．５時間反応させ、氷水およびＥＡを加え、そして飽和重炭酸ナトリウムでＰＨ＝８－９まで調整し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－６（４８５ｍｇ、収率

９８．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３８】

ステップ７：化合物Ｍ４－７の合成

原料Ｍ４－６（４３５．００ｍｇ）をメタノール（１０．００ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（３．００ｍＬ）に溶解し、０度まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（２２３．００ｍｇ）を数回に分けて加え、そしてＲＴで０．５時間反応した。反応液についてロータリーエバポレーターで溶媒の一部を除去し、水およびＥＡを加えて３回抽出し（１５ｍｌ）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥し、ＤＣＭで水を３回除去し、目的粗生成物Ｍ４－７を得て、次のステップの反応にそのまま供した（４０４ｍｇ、収率９２．２％）。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３９】

ステップ８：化合物Ｍ４－８の合成

原料Ｍ４－７（４０５．００ｍｇ）をジクロロメタン（１２．００ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、塩化チオニル（０．４９ｍＬ）を滴下し、そして４０度まで加熱して３０分間反応させた。反応液をＤＣＭで希釈し、水（５ｍｌ）を加えて飽和重炭酸ナトリウムでＰＨ＝８－９まで調整し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で３回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－８（３０１ｍｇ、収率７０．０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４０】

ステップ９：化合物Ｍ４－９の合成

原料Ｍ４－８（３００．００ｍｇ）をアセトニトリル（７．００ｍＬ）に溶解し、ヨウ化カリウム（３１．５６ｍｇ）、炭酸カリウム（３９４．１１ｍｇ）、ジメチルアミン（２Ｍ）（２５７１．１２ｍｇ）を加えた後、チューブを封止して８０度まで加熱して８時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過してＥＡで洗浄し、濾液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－９（２６３ｍｇ、収率８５．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４１】

ステップ１０：化合物Ｍ４－１０の合成

N_2保護下で、原料Ｍ４－９（３００．００ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（１８４．４４ｍｇ）、炭酸セシウム（６０２．９０ｍｇ）、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（２６．７９ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）に加え、N_2でバブリングし、１００度まで加熱して１２時間反応させた。反応液をそのまま濾過し、フィルターケーキをＥＡで洗浄し、濾液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：CH_3OH＝２０：１）で分離し、目的生成物Ｍ４－１０（２５３ｍｇ、収率６４．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４２５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４２】

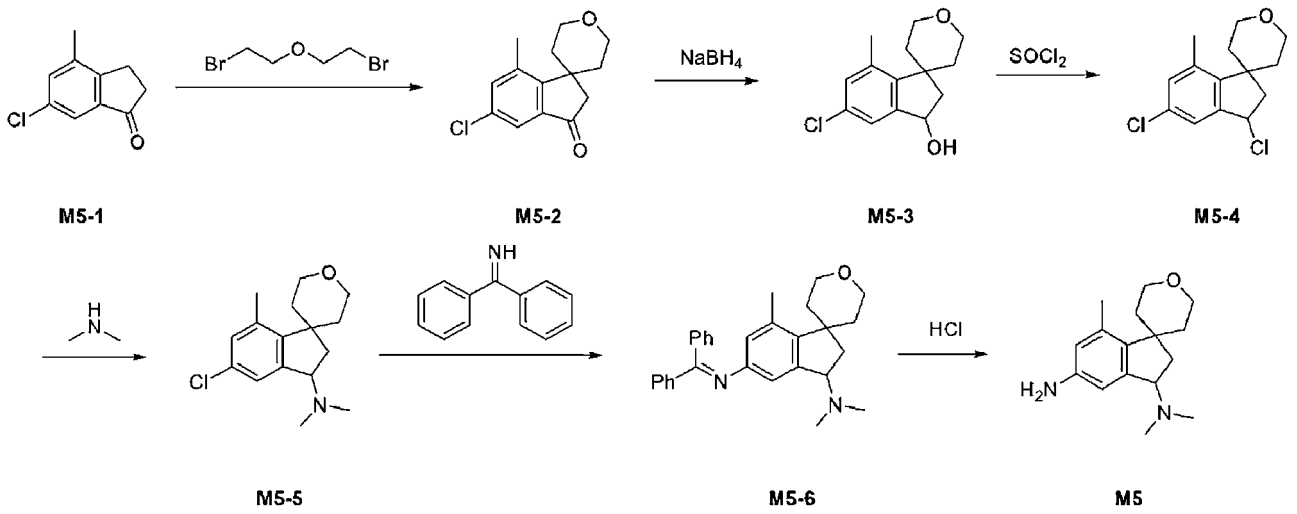
ステップ１１：化合物Ｍ４の合成

原料Ｍ４－１０（３０４．００ｍｇ、９５％）をメタノール（５．００ｍＬ）に溶解し、塩酸（４Ｍのジオキサン溶液）（０．５１ｍＬ、４．００ｍｏｌ／Ｌ）を加え、ＲＴで１時間反応した。反応液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、そして少量のメタノール（０．５ｍｌ）を加え、ＥＡ（１０ｍｌ）を加えて固形物を析出し、濾過してフィルターケーキをＥＡで洗浄し、固形物を水で溶解し、飽和重炭酸ナトリウムをＰＨ＝８に調整し、ＤＣＭ：CH_3OH＝１０：１で（１５ｍｌ）４回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させ、目的生成物Ｍ４（１１８ｍｇ、収率６６．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４３】

中間体Ｍ５の合成：

【化３５】



【０１４４】

ステップ１：化合物Ｍ５－２の合成

窒素ガス保護および－７８℃の条件下で、３０分間以内にＭ５－１（４ｇ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液にＬｉＨＭＤＳ（２３．２５ｍＬ、１Ｍ／ＴＨＦ）を滴下し、３０分間攪拌した後にＴＭＳＣｌ（３．０９ｍＬ）を加え、５分間攪拌し、３０分間以内にＬｉＨＭＤＳ（５５．３６ｍＬ、１Ｍ／ＴＨＦ）を滴下し、－３０℃～－２０℃まで昇温し、３０分間攪拌し、ビス（２－ブロモエチル）エーテル（５．３９ｇ）を加え、室温まで徐々に昇温し、一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、順次に１ＭＨＣＩ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７５：２５－６５：３５）し、化合物Ｍ５－２（１．６３ｇ、収率２９％）を得た。

【０１４５】

ステップ２：化合物Ｍ５－３の合成

氷浴下で、Ｍ５－２（１．６３ｇ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（０．７４ｇ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ５－３（１．６０ｇ、収率９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２２（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，１Ｈ）．

【０１４６】

ステップ３：化合物Ｍ５－４の合成

氷浴下で、Ｍ５－３（１．７６ｇ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に塩化チオニル（２．５３ｍＬ）を滴下し、氷浴を外し、４０℃まで昇温して１時間反応させた。減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝８５：１５）し、化合物Ｍ５－４（１．７２ｇ、収率９１％）を得た。

【０１４７】

ステップ４：化合物Ｍ５－５の合成

常温でＭ５－４（１．７２ｇ）、炭酸カリウム（１．７５ｇ）およびヨウ化カリウム（０．１１ｇ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、ジメチルアミン（４．７７ｍＬ、２Ｍ／ＴＨＦ）を加え、８０℃まで昇温し、３時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４）し、化合物Ｍ５－５（１．１８ｇ、収率６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４８】

ステップ５：化合物Ｍ５－６の合成

常温でＭ５－５（３００ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（２５１ｍｇ）、ＲｕＰｈｏｓＰｄＧ３（７７ｍｇ）および炭酸セシウム（９０４ｍｇ）をキシレン（１０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、１２０℃まで昇温し、６時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）し、化合物Ｍ５－６（３０３ｍｇ、収率７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４９】

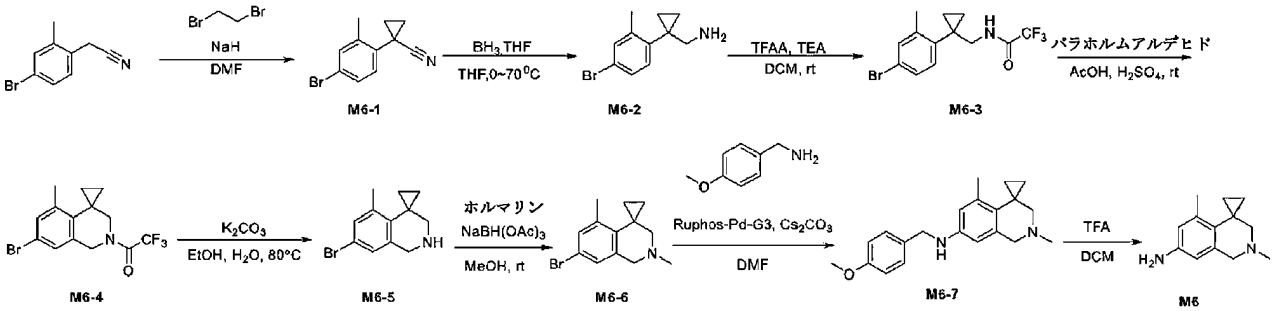
ステップ６：化合物Ｍ５の合成

常温でＭ５－６（３６３ｍｇ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、塩酸（５ｍＬ、４Ｍ／１，４－ジオキサン）を加え、５０℃まで昇温し、２時間反応させた。冷却して減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝９２：８、１‰アンモニア水）し、化合物Ｍ５（１８６ｍｇ、収率８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５０】

中間体Ｍ６の合成：

【化３６】



【０１５１】

ステップ１：化合物Ｍ６－１の合成

室温でＮａＨ（２．８６ｇ）をＤＭＦ（１００．００ｍＬ）に加え、そして$Ｎ_{2}$で置換し、氷水浴の条件下で、２－（４－ブロモ－２－メチルフェニル）アセトニトリル（５．００ｇ）が１０ｍＬのＤＭＦに溶解した溶液を滴下し、続けて１５ｍｉｎ温度を維持しながら反応させ、１，２－ジブロモエタン（６．７１ｇ）が１０ｍＬのＤＭＦに溶解した溶液を滴下し、氷水浴を外し、室温で２ｈ反応させた。反応液を３００ｍＬの氷水に加え、そして、１５０ｍＬの氷水で３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５～９０：１０）で分離し、精製し、目的生成物Ｍ６－１（４．２５ｇ、７５．６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５２】

ステップ２：化合物Ｍ６－２の合成

室温で化合物Ｍ６－１（２６．８４ｇ）をＴＨＦ／テトラヒドロフラン（２７０．００ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、窒素ガス保護、氷水浴の条件下で、$ＢＨ_{3}$．ＴＨＦ

（５６８．３８ｍＬ）を徐々に滴下し、続けて１５ｍｉｎ温度を維持しながら反応させ、氷水浴を外し、還流で５ｈ反応させた。反応液を冷却し、１ＭのＨＣｌでＰＨを２～３まで調整し、そして反応液を還流で１ｈ反応させ続けた。そして、飽和重炭酸ナトリウムでＰＨを８～９に調整した後にＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濃縮し、目的生成物Ｍ６－２（２８．８０ｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５３】

ステップ３：化合物Ｍ６－３の合成

室温で化合物Ｍ６－２（２５．５０ｇ）をジクロロメタン（３００．００ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護条件下で、氷水浴の条件下でトリエチルアミン（４４．２８ｍＬ）を加えた後、ＴＦＡＡ（２２．１４ｍＬ）を徐々に滴下し、室温で３ｈ反応させた。反応液を一定量の氷水に加え、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５～９１：９）で目的生成物（２０．６０ｇ、収率５７．７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５４】

ステップ４：化合物Ｍ６－４の合成

室温で化合物Ｍ６－３（１５．６０ｇ）をＨＯＡｃ（２０６．００ｍＬ）に溶解し、窒素保護条件下で、氷水浴の条件下で濃硫酸（１３８．００ｍＬ）を徐々に滴下し、０．５ｈ温度を維持しながら反応させた後、パラホルムアルデヒド（２．０９ｇ）を数回に分けて加え、室温まで戻して１６ｈ反応させた。反応液を徐々に一定量の氷水に注ぎ、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１００：０～９１：９）で分離し、目的生成物Ｍ６－４（６．００ｇ、収率３７．１３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３４８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５５】

ステップ５：化合物Ｍ６－５の合成

室温で化合物Ｍ６－４（８．２０ｇ）をＥｔＯＨ（１４７．００ｍＬ）およびH_2O（４９．００ｍＬ）に溶解して炭酸カリウム（１６．２８ｇ）を加え、８０℃で１ｈ反応させた。反応液を室温まで冷却し、エタノールをロータリーエバポレーターで除去した後にＥＡで３回抽出し、飽和食塩水で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濃縮し、目的生成物Ｍ６－５（５．７０ｇ、収率９５．９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５６】

ステップ６：化合物Ｍ６－６の合成

室温で化合物Ｍ６－５（５．７０ｇ）をメタノール（５７．００ｍＬ）およびＨＯＡｃ（３８．００ｍＬ）に溶解し、窒素保護条件下で、氷水浴の条件下でホルムアルデヒドの３７％水溶液（２．７５ｇ）を徐々に滴下し、１ｈ温度を維持しながら反応させた後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１４．３７ｇ）を数回に分けて加え、そして室温まで戻して２ｈ反応させた。反応液のＰＨを飽和重炭酸ナトリウム溶液で８～９まで調整し、そしてＥＡで２～３回抽出し、有機相を合わせ、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄して飽和食塩水で洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５）で精製し、目的生成物Ｍ６－６（４．８０ｇ、７９．７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５７】

ステップ７：化合物Ｍ６－７の合成

室温で化合物Ｍ６－６（１．００ｇ）、ｐ－メトキシベンジルアミン（１．０３ｇ）、Ｒｕｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（０．３１ｇ）、炭酸セシウム（２．４５ｇ）をＤＭＦ（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で２４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー

（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４～９０：１０）で分離し、目的生成物Ｍ６－７（０．７２ｇ、収率５９．４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３２３．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５８】

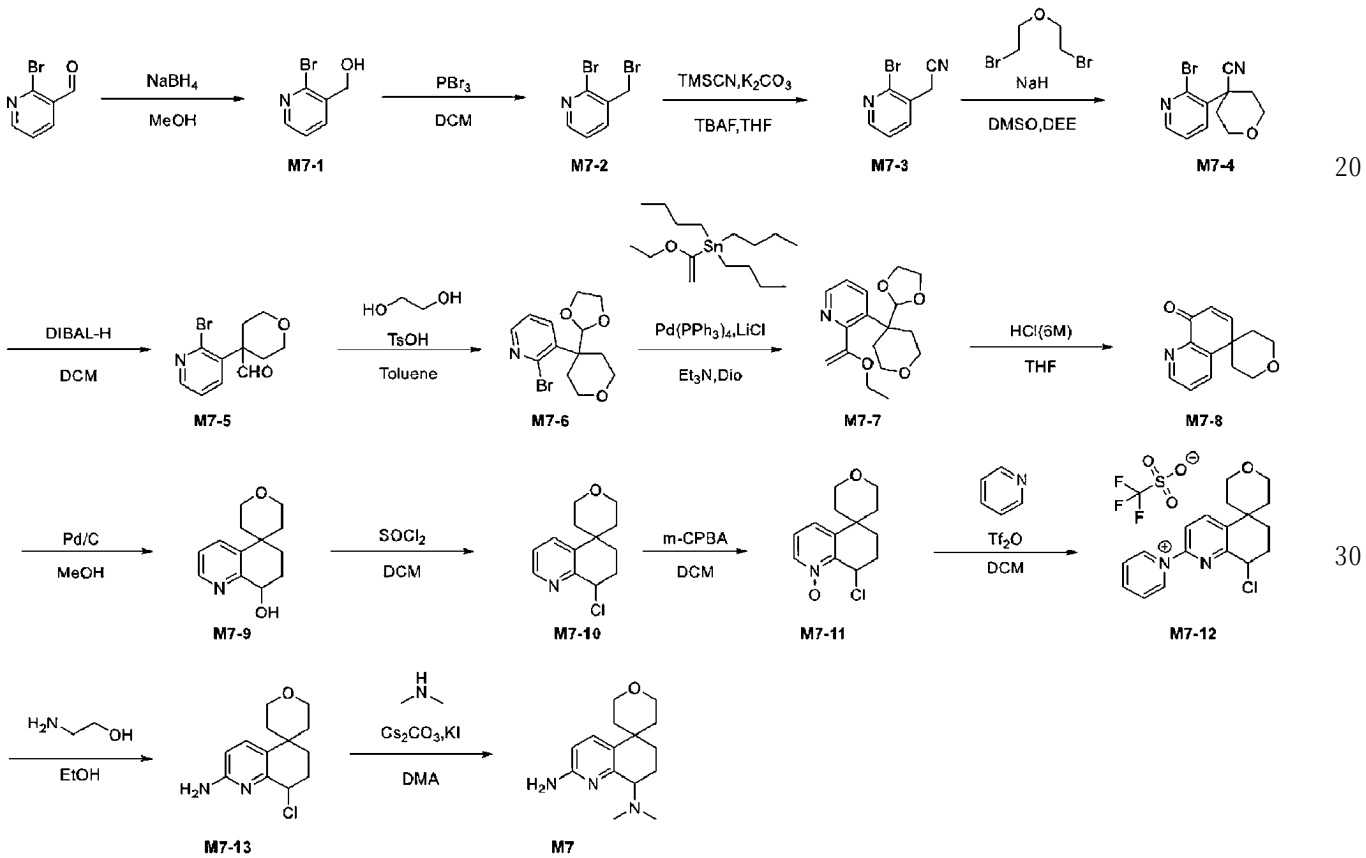
ステップ８：化合物Ｍ６の合成

室温で化合物Ｍ６－７（７２０．００ｍｇ）をジクロロメタン（２０．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_{2}$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（５．０ｍＬ）を加え、還流で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、反応液に１０ｍＬの$Ｈ_{2}Ｏ$および１０ｍＬのＤＣＭを加え、そしてＮａＯＨを加えてＰＨ＞１２に調整し、そして、２５ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４～９０：１０）で分離し、目的生成物Ｍ６（３５０．００ｍｇ、収率７７．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５９】

中間体Ｍ７の合成：

【化３７】



【０１６０】

ステップ１：中間体Ｍ７－１の合成

室温で化合物２－ブロモ－３－ピリジンカルボキシアルデヒド（１５．００ｇ）をＭｅＯＨ（２００．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_{2}$保護条件下で、温度を０～５℃に制御し、水素化ホウ素ナトリウム（３．６６ｇ）を徐々に数回に分けて加えた後、氷水浴を外し、室温２５℃で１ｈ反応させた。反応液に１５０ｍＬの水を加えてクエンチし、メタノールを除去し、そして、１００ｍＬのＥＡで５回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濾過してそのまま濃縮し、乾燥し、目的生成物Ｍ７－１（１４．２０ｇ、収率９３．６７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６１】

ステップ２：中間体Ｍ７－２の合成

室温で化合物Ｍ７－１（１４．２０ｇ）をＤＣＭ（３５０．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、温度を０～５℃に制御し、$ＰＢｒ_3$（６．４０ｍＬ）を徐々に数回に分けて加えた後、氷水浴を外し、室温２５℃で１８ｈ反応させた。反応液を５００ｍＬの氷水に加えてクエンチし、３０％のＮａＯＨを加えてＰＨを１２～１３に調整し、そして、２５０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥し、目的生成物Ｍ７－２（１８．００ｇ、収率９４．９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６２】

ステップ３：中間体Ｍ７－３の合成

室温で化合物Ｍ７－２（１８．００ｇ）、ＴＭＳＣＮ（１２．８１ｇ）、炭酸カリウム（１９．８３ｇ）をＴＨＦ（２００．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、温度を０～５℃に制御し、ＴＢＡＦ（７．１７ｍＬ、１Ｍ－ＴＨＦ）を徐々に数回に分けて加えた後、氷水浴を外し、室温２５℃で１４ｈ反応させた。反応液を５００ｍＬの氷水に加えてクエンチし、そして、さらに１５０ｍＬのＥＡで４回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～６０：４０）で分離し、目的生成物Ｍ７－３（１２．１０ｇ、収率８５．６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６３】

ステップ４：中間体Ｍ７－４の合成

室温で化合物ＮａＨ（６０％）をＤＭＳＯ（２４０．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、温度を１８～２５℃に制御し、Ｍ７－３（１２．１０ｇ）および２，２’－ジブロモジエチルエーテルがエチルエーテル（６０．００ｍＬ）およびＤＭＳＯ（１５．００ｍＬ）に溶解した溶液を反応系に徐々に数回に分けて滴下して溶解し、室温２５℃で３ｈ反応させた。反応液を５００ｍＬの氷水に加えてクエンチし、そして、１５０ｍＬのＥＡで４回抽出し、１５０ｍＬの飽和塩化ナトリウムで５回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～６０：４０）で分離し、目的生成物Ｍ７－４（１３．２０ｇ、収率７７．８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６４】

ステップ５：中間体Ｍ７－５の合成

室温で化合物Ｍ７－４（６．００ｇ）を無水ＤＣＭ（１００．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、温度を－７８℃に制御し、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（２４．３３ｍＬ、１Ｍ／ヘキサン）を徐々に数回に分けて滴下し、温度を－７０～－６０℃に制御し、３ｈ反応させ、反応を停止した。室温まで昇温し、反応液に１０ｍＬの１５％ＨＣｌを加えてクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムを加えてＰＨを８～９に調整し、そして、６０ｍＬのＤＣＭで４回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～４０：６０）で分離し、目的生成物Ｍ７－５（４．００ｇ、収率６５．９３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６５】

ステップ６：中間体Ｍ７－６の合成

室温で化合物Ｍ７－５（４．００ｇ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．２６ｇ）、エチレングリコール（１．８４ｇ）をトルエン（５０．００ｍＬ）に加え、そして還流の条件下で、水分離器でトルエンから水を分離し、反応を３ｈ行い、反応を停止した。室温まで冷却し、反応液をそのまま濃縮して乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～４０：６０）で分離し、目的生成物Ｍ７－６（４．５０ｇ、収率５２．５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６６】
ステップ７：中間体Ｍ７－７の合成
室温で化合物Ｍ７－６（４．５０ｇ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（６．７２ｇ）、ＬｉＣｌ（１．８２ｇ）、トリエチルアミン（４．３５ｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．６６ｇ）を１，４－ジオキサン（８０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、１１０℃で温度を維持しながら１４ｈ反応させ、反応を停止した。室温まで冷却し、反応液に２００ｍＬの５％ＫＦ水溶液を加えて０．５ｈクエンチし、そして、６０ｍＬのＤＣＭで５回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～４０：６０）で分離し、目的生成物Ｍ７－７（２．３０ｇ、収率５２．５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６７】
ステップ８：中間体Ｍ７－８の合成
室温で化合物Ｍ７－７（２．３０ｇ）を６ＭのＨＣｌ（１０．００ｍＬ）およびＤＣＭ（１０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、５０℃で温度を維持しながら１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を１００ｍＬの氷水に加えてクエンチし、３０％ＮａＯＨを加えてＰＨを１２～１３に調整し、そして、５０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４～９０：１０）で分離し、目的生成物Ｍ７－８（０．９ｇ、収率５５．５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６８】
ステップ９：中間体Ｍ７－９の合成
室温で化合物Ｍ７－８（１．８０ｇ）、および１０％パラジウム炭素（０．１８ｇ）をメタノール（４０．００ｍＬ）に加え、そしてＨ$_2$の条件下で、２５℃で温度を維持しながら３４ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土を加えてパラジウム炭素を濾過し、そして、２０ｍＬのメタノールで５回洗浄し、反応液を合わせてそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＥＡ＝１０：１～５０：５０）で分離し、目的生成物Ｍ７－９（１．７０ｇ、収率５２．５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６９】
ステップ１０：中間体Ｍ７－１０の合成
室温で化合物Ｍ７－９（１．７０ｇ）をＤＣＭ（４０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、温度を０～５℃に制御し、ＳＯＣｌ$_2$（２．４８ｍＬ）を徐々に数回に分けて加えた後、氷水浴を外し、室温２５℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬの氷水に加えてクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムを加えてＰＨを８～９に調整し、そして、５０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９３：７）で分離し、目的生成物Ｍ７－１０（１．４０ｇ、収率８６．０９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７０】
ステップ１１：中間体Ｍ７－１１の合成
室温で化合物Ｍ７－１０（１．４３ｇ）をＤＣＭ（５０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、ｍ－クロロ過安息香酸（２．４４ｇ、８５％）を徐々に数回に分けて加え、室温２５℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムに加えてクエンチし、そして、３０ｍＬのＤＣＭで４回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：Ｍ

ｅＯＨ＝９５：５～９３：７）で分離し、目的生成物Ｍ７－１１（１．５０ｇ、収率９８．２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７１】

ステップ１２：中間体Ｍ７－１２の合成

室温で化合物Ｍ７－１１（１．３０ｇ）、ピリジン（２．０６ｍＬ）をＤＣＭ（４０．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（１．７２ｍＬ）を徐々に数回に分けて加え、室温２５℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、そして、粗生成物を１０ｍＬのエチルエーテルでスラリー化し、濾過して固形物をそのまま乾燥し、目的生成物Ｍ７－１２（２．０ｇ、収率１２３．５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７２】

ステップ１３：中間体Ｍ７－１３の合成

室温で化合物Ｍ７－１２（２．００ｇ）、エタノールアミン（１１．９１ｍＬ）をエタノール（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、室温２５℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を２０ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムに加えてクエンチし、大量の淡黄色固形物を析出して濾過し、固形物をそのまま乾燥し、目的生成物Ｍ７－１３（１．１０ｇ、収率６８．７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７３】

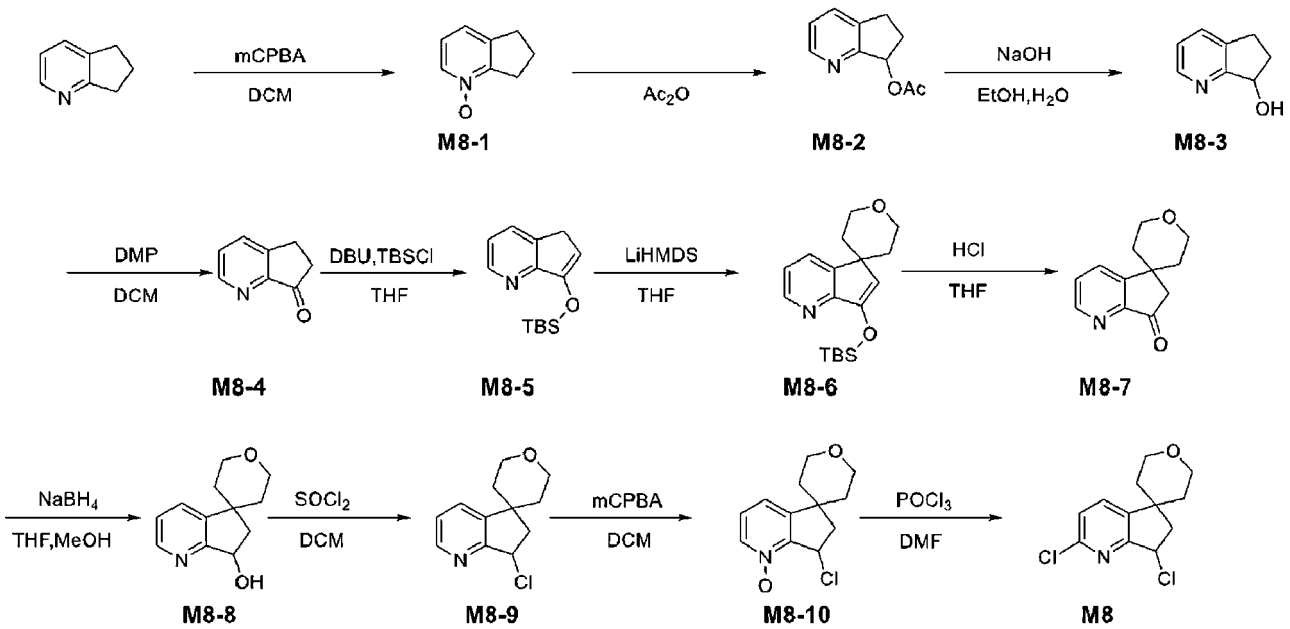
ステップ１４：中間体Ｍ７の合成

室温で化合物Ｍ７－１３（１．０５ｇ）、ＫＩ（１３７．９７ｍｇ）、炭酸セシウム（４．０６ｇ）、ジメチルアミン（１６．６２ｍＬ、２Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ）をＤＭＡ（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、１００℃で温度を維持しながら４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、目的生成物Ｍ７（１．０５ｇ、収率９６．７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７４】

中間体Ｍ８の合成：

【化３８】



【０１７５】

ステップ１：化合物Ｍ８－１の合成

氷水浴で温度を１５～３０℃に制御し、化合物６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン（２４０．０ｇ）のＤＣＭ溶液（１５００ｍＬ）にｍＣＰＢＡ（４９０．７ｇ、８５％）を数回に分けて加えた後、室温で撹拌して１．５時間反応させた。反応液をカラムクロマトグラフィーでそのまま精製し、化合物Ｍ８－１（１４３．６０ｇ、収率５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７６】

ステップ２：化合物Ｍ８－２の合成

窒素ガス保護下で、Ｍ８－１（４１．０ｇ）の無水酢酸（２００ｍＬ）溶液を１１０～１２０℃で温度を維持しながら１．５時間反応させた。減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、水を加え、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して精製（ＰＥ／ＥＡ＝１００～３／１）し、化合物Ｍ８－２（３７．７ｇ、収率７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１７８．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７７】

ステップ３：化合物Ｍ８－３の合成

氷浴下で、Ｍ８－２（８９．２）のＥｔＯＨ（４００ｍＬ）溶液にＮａＯＨ（４０．３ｇ）の水（４００ｍＬ）溶液を滴下し、氷浴を外し、室温まで昇温し、１時間反応させた。減圧下で濃縮し、水を加えてＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ８－３（５９．８ｇ、収率８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３６．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７８】

ステップ４：化合物Ｍ８－４の合成

氷水浴で温度を１５～３０℃に制御し、Ｍ８－３（５９．８ｇ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）にデス・マーチン酸化剤（２０６．４ｇ）を数回に分けて加えた後、室温で撹拌して２時間反応させた。反応液を１０％の炭酸ナトリウム水溶液に加えてクエンチし、濾過して濾液をＤＣＭで抽出し、有機層を５％亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝１：１～１：４）し、化合物Ｍ８－４（４７．８ｇ、収率８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３４．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７９】

ステップ５：化合物Ｍ８－５の合成

常温でＭ８－４（５９．０ｇ）のＴＨＦ（７００ｍＬ）にＤＢＵ（１３２．４ｍＬ）を加え、氷水浴で温度を２５℃以下に制御し、ｔ－ブチルジメチルクロロシラン（８０．１ｇ）を滴下した後、室温で撹拌して２時間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加えてクエンチし、ＥＡで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５）し、化合物Ｍ８－５（１０３．５ｇ、収率９４％）を得た。

【０１８０】

ステップ６：化合物Ｍ８－６の合成

窒素ガス保護下で、Ｍ８－５（５６．０ｇ）をＴＨＦ（７００ｍＬ）に溶解し、ドライアイス－エタノール浴で－７０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ（６７９ｍＬ、１．０ｍｏｌ／Ｌ）を滴下した後、－３０～－２０℃温度まで徐々に昇温し、２時間温度を維持しながら反応させ、そして２，２’－ジブロモジエチルエーテル（５７．７）を滴下した後、自然に室温まで昇温し、撹拌して３時間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加えてクエンチし、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ８－６粗生成物（８８．２ｇ）を得て、次のステップの反応にそのまま供した。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１８．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８１】

ステップ７：化合物Ｍ８－７の合成

Ｍ８－６（８８．０ｇ、粗生成物）をＴＨＦ（４００ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し

、そして塩酸（９２ｍＬ）の水（９０ｍＬ）溶液を滴下した後、室温で撹拌して４時間反応させた。ＴＨＦを濃縮して除去し、水を加えて溶解し、ＥＡで抽出して不純物を除去し、そして酸と水の層を炭酸ナトリウムでｐＨが約９になるように中和し、ＤＣＭで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ８－７（４０．５ｇ、収率７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０４．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８２】

ステップ８：化合物Ｍ８－８の合成

化合物Ｍ８－７（２４．３ｇ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３００ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（６．８ｇ）を数回に分けて加えた後、室温で撹拌して１．５時間反応させた。反応液を濃縮して濃縮物を飽和塩化アンモニウムに加えてＤＣＭで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離し、精製（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００～１００／５）し、化合物Ｍ８－８（１７．０ｇ、収率６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８３】

ステップ９：化合物Ｍ８－９の合成

化合物Ｍ８－８（１７．０ｇ）をＤＣＭ（３５０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、塩化チオニル（２９．６ｇ）を滴下した後、室温で撹拌して３時間反応させた。反応液を冷たい重炭酸ナトリウム水溶液に加えてクエンチし、ｐＨが約７～８となるように炭酸ナトリウムを追加して、ＤＣＭで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ８－９（１８．５ｇ、収率９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８４】

ステップ１０：化合物Ｍ８－１０の合成

化合物Ｍ８－９（１８．１ｇ）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、温度を１５～３０℃に制御し、ｍＣＰＢＡ（３６ｇ）を数回に分けて加えた後、室温で撹拌して４時間反応させた。反応液を５℃以下まで冷却し、温度を１０℃以下に制御し、ｐＨが約８～９となるように炭酸ナトリウム水溶液を滴下してクエンチし、ＤＣＭで抽出し、有機相を合わせ、５％亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して精製し、化合物Ｍ８－１０（１２．６ｇ、収率６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４０．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８５】

ステップ１１：化合物Ｍ８の合成

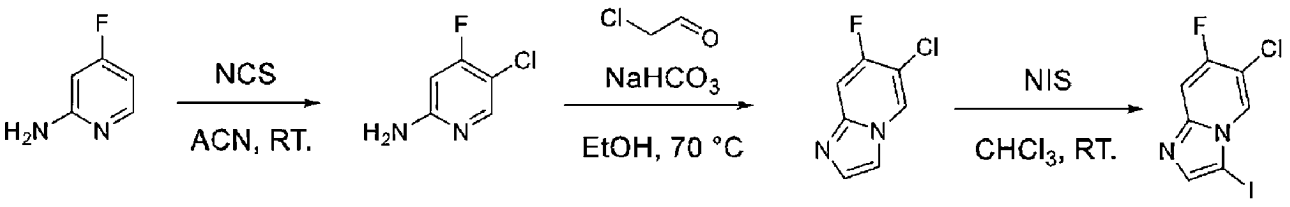
化合物Ｍ８－１０（６．８ｇ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、温度を０～１０℃に制御し、オキシ塩化リン（２１．８ｇ）を滴下した後、室温で撹拌して９時間反応させた。反応液を氷水混合物に加え、濾過してフィルターケーキを収集し、ＤＣＭで溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ８（５．４ｇ、収率７１％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５８．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８６】

中間体Ｍ９の合成：

【化３９】



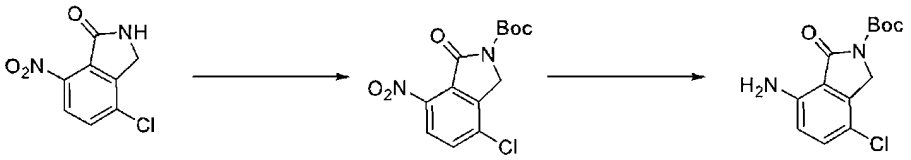
M9-1　M9-2　M9

【０１８７】
ステップ１：化合物Ｍ９－１の合成
室温で２－アミノ－４－フルオロピリジン（３．００ｇ）をアセトニトリル（３０．００ｍＬ）に溶解し、そしてＮＣＳ（３．９３ｇ）を数回に分けて加え、室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物Ｍ９－１（１．００ｇ、収率２５．５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８８】
ステップ２：化合物Ｍ９－２の合成
室温で化合物Ｍ９－１（９８６．００ｍｇ）、クロロアセトアルデヒド（４．００ｇ、４０％水溶液）、およびＮａＨＣＯ$_3$（１．１３ｇ）をエタノール（２０．００ｍＬ）に溶解し、８０℃で１３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物Ｍ９－２（２５９ｍｇ、収率２２．５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８９】
ステップ３：化合物Ｍ９の合成
室温で化合物Ｍ９－２（２５９．００ｍｇ）をクロロホルム（５．００ｍＬ）に溶解した後、ＮＣＳ（３．９３ｇ）を数回に分けて加え、室温で７ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）で分離し、目的生成物Ｍ９（２１８ｍｇ、収率４８．４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９０】
中間体Ｍ１０の合成：
【化４０】



M10-1　　M10

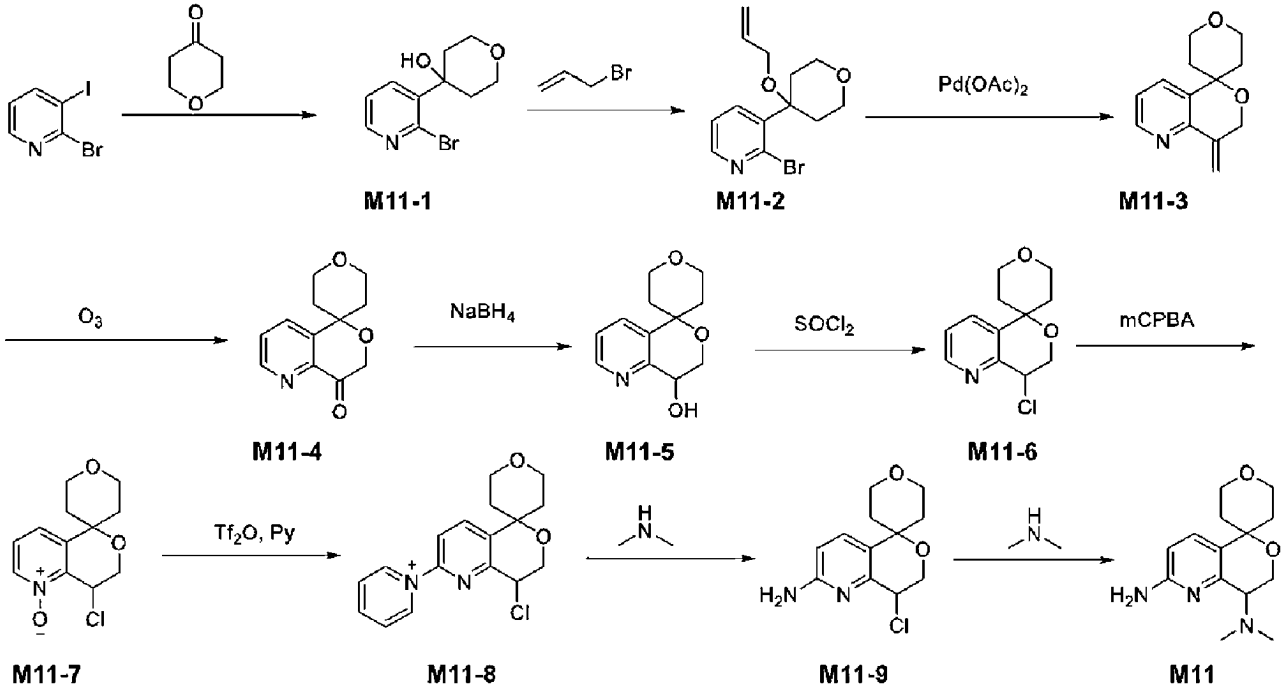
【０１９１】
ステップ１：化合物Ｍ１０－１の合成
室温で４－クロロ－７－ニトロイソインドリン－１－オン（３．００ｇ）、ＤＭＡＰ（３．００ｇ）をＴＨＦ（３０．００ｍＬ）に加え、氷水浴下で、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（３．８９ｍＬ）を滴下し、そして室温で１ｈ反応させた。反応液を水（２００．００ｍＬ）に滴下し、濾過してフィルターケーキを水で３回洗浄し、乾燥し、目的生成物Ｍ１０－１（３．５０ｇ、収率７９．３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９２】
ステップ２：化合物のＭ１０合成
室温で化合物Ｍ１０－１（４．２０ｇ）、塩化アンモニウム（１．４４ｇ）、水（８．００ｍＬ）をエタノール（４０．００ｍＬ）に加え、そして７０℃で鉄粉（３．００ｇ）を数回に分けて加え、７０℃で１ｈ反応させた。反応液を濾過し、フィルターケーキをＤＣＭで２回洗浄し、濾液を濃縮し、水を加えて希釈し、濾過してフィルターケーキをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝６５：３５）で分離し、目的生成物Ｍ１０（３．１０ｇ、純度８１．６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９３】

中間体Ｍ１１の合成：

【化４１】



【０１９４】

ステップ１：化合物Ｍ１１－１の合成

２－ブロモ－３‐ヨードピリジン（１０ｇ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶解した後、反応系を－２０℃に置き、窒素ガス保護下で、イソプロピルマグネシウムクロリド（４．４ｇ）を徐々に滴下した後、この温度で２ｈ反応させ、その後、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（５．３ｇ）を加え、そして室温で一晩撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、順次に１ＭのＨＣｌ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物Ｍ１１－１（３．２ｇ、収率３５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９５】

ステップ２：化合物Ｍ１１－２の合成

化合物Ｍ１１－１（３．０ｇ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＮａＨ（０．７４ｇ）を加えた後、常温で撹拌して３０ｍｉｎ反応させた。その後、３－ブロモプロピレン（１．６ｇ）およびＴＢＡＩ（０．３４ｇ）のＤＭＦ溶液を滴下し、そして室温で一晩撹拌して反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物Ｍ１１－２（２．８ｇ、収率８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９６】

ステップ３：化合物Ｍ１１－３の合成

化合物Ｍ１１－２（１．５ｇ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．１７ｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｘ（０．４４ｇ）、およびＴＥＡ（２．１ｍｌ）をＡＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、９０℃で６ｈ反応させた。反応が終了した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物Ｍ１１－３（０．８４ｇ、収率７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９７】

ステップ４：化合物Ｍ１１－４の合成
化合物Ｍ１１－３（０．３４ｇ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、－５０℃でオゾンを通気し、３０ｍｉｎ反応させた後、ジメチルスルフィド（０．３４ｇ）を加えた。完全に反応した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：４０－５０：５０）し、化合物Ｍ１１－４（０．２４ｇ、収率８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９８】

ステップ５：化合物Ｍ１１－５の合成
氷浴下で、Ｍ１１－４（０．１５ｇ）のＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（３８．８ｍｇ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物Ｍ１１－５（１１２ｍｇ、収率７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９９】

ステップ６：化合物Ｍ１１－６の合成
氷浴下で、Ｍ１１－５（０．１１ｇ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に塩化チオニル（０．１８ｍＬ）を滴下し、氷浴を外し、４０℃まで昇温して１時間反応させた。減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝２０：８０）し、化合物Ｍ１１－６（１１５ｍｇ、収率９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２００】

ステップ７：化合物Ｍ１１－７の合成
常温でＭ１１－６（４１０ｍｇ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、常温でｍＣＰＢＡ（５９０ｍｇ）を加え、そして常温で３ｈ反応させた後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応させたことを確認した。飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）を加え、常温で３０ｍｉｎ撹拌した後、ＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物Ｍ１１－７（４２８ｍｇ、収率９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０１】

ステップ８：化合物Ｍ１１－８の合成
Ｍ１１－７（４００ｍｇ）、ピリジン（１．２ｇ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、Tf_2O（１．３ｇ）を加え、そして常温で０．５ｈ反応させた後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応させたことを確認した。減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物Ｍ１１－８（４７２ｍｇ、収率９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０２】

ステップ９：化合物Ｍ１１－９の合成
Ｍ１１－８（２５０ｍｇ）を常温でジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液（１５ｍＬ）に溶解し、常温で０．５ｈ撹拌した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物Ｍ１１－９（１７５ｍｇ、収率８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０３】

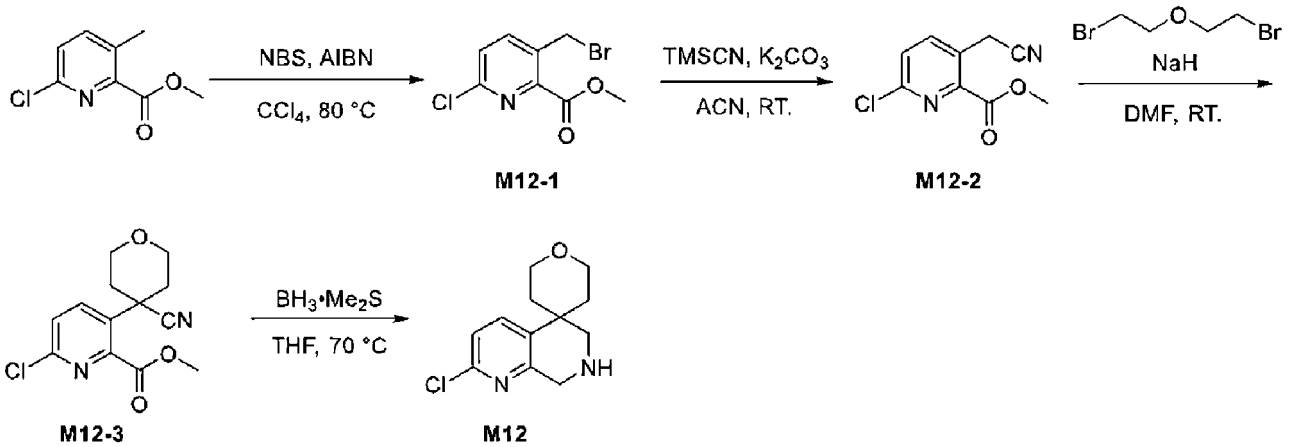
ステップ１０：化合物Ｍ１１の合成
Ｍ１１－９（１５０ｍｇ）、ＫＩ（１２ｍｇ）、Cs_2CO_3（５７５ｍｇ）、メチルアミンテトラヒドロフラン溶液（２．４ｍＬ）をＤＭＡ（５．０ｍＬ）に溶解し、１００℃で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：Ｍｅ

ＯＨ＝２０：１）し、化合物Ｍ１１（１５０ｍｇ、収率９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

中間体Ｍ１２の合成

【化４２】



【０２０５】

ステップ１：化合物Ｍ１２－１の合成

室温で６－クロロ－３－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（３３．００ｇ）を四塩化炭素（４００．００ｍＬ）に溶解した後、ＮＢＳ（３３．１２ｇ）、ＡＩＢＮ（２．９１ｇ）を加え、窒素ガス保護条件下で、８０℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物Ｍ１２－１（２２．００ｇ、収率４６．８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０６】

ステップ２：化合物Ｍ１２－２の合成

室温で化合物Ｍ１２－１（２２．００ｇ）およびK_2CO_3（１９．５０ｇ）をＡＣＮ（３００．００ｍＬ）に溶解した後、氷浴の条件下で、ＴＭＳＣＮ（１２．３８ｇ）を徐々に滴下し、室温で１３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物Ｍ１２－２（１０．００ｇ、収率５７．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０７】

ステップ３：化合物Ｍ１２－３の合成

室温で化合物ＮａＨ（２．２９ｇ）をＤＭＦ（６５．００ｍＬ）に溶解した後、氷浴の条件下で、窒素ガス保護条件下でＭ１２－２（５．２３ｇ）に徐々に加え、０．５ｈ温度を維持しながら反応させた後、２，２’－ジブロモジエチルエーテル（９．２０ｇ）を徐々に滴下し、室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。氷浴の条件下で、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物Ｍ１２－３（４．００ｇ、収率５７．３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０８】

ステップ４：化合物Ｍ１２の合成

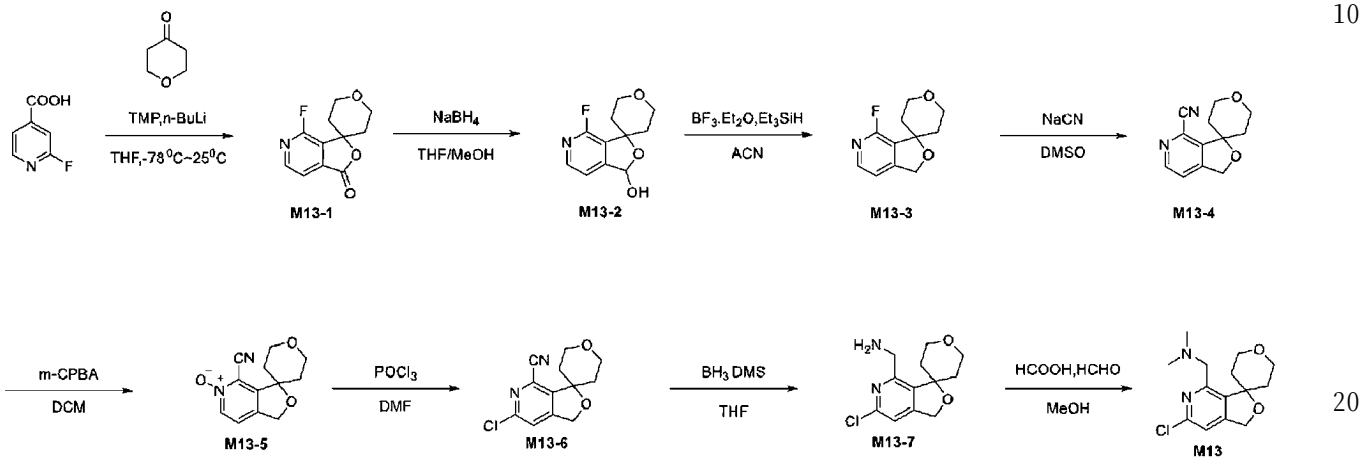
室温で化合物Ｍ１２－３（３．００ｇ）をＴＨＦ（４５．００ｍＬ）に溶解した後、氷浴の条件下で、ボランジメチルスルフィド溶液（４．３ｍＬ、１０Ｍ）を徐々に滴下し、

窒素ガス保護条件下で、７０℃で１６ｈ反応させ、反応を停止した。１ＭのＨＣｌ溶液でＰＨを１～２に調整し、そして７０℃まで加熱して１ｈ反応させ、反応を停止した。２ＭのＮａＯＨ溶液でＰＨを８～９に調整し、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物Ｍ１２（７５０．００ｍｇ、収率２９．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０９】

中間体Ｍ１３の合成

【化４３】



【０２１０】

ステップ１：中間体Ｍ１３－１の合成

室温で化合物２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１０．０１ｇ）をＴＨＦ（１２０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、温度を－７８℃に制御し、ｎ－ブチルリチウム（９．３３ｍＬ、２．５Ｍ／ヘキサン）を徐々に数回に分けて滴下した後、温度を－７８℃に制御し、４０ｍｉｎ反応させ、そして２－フルオロ－４－ピリジンカルボン酸（５．００ｇ）のＴＨＦ（３０．００ｍＬ）溶液を反応系に徐々に滴下し、温度を－７８℃に制御し、２ｈ反応させ、－７８℃でテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（７．１０ｇ）を徐々に加え、室温まで戻して一晩反応させ、反応を停止した。反応液を２５０ｍＬの氷水に加えてクエンチし、そして、１００ｍＬのＥＡで３回抽出し、有機相を１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を濾過してそのまま濃縮し、粗生成物を得て粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４～８５：１５）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１３－１（５．２０ｇ、収率６５．７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２４．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１１】

ステップ２：中間体Ｍ１３－２の合成

室温で化合物Ｍ１３－１（４．５０ｇ）をＴＨＦ（１５．００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４５．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、温度を０～５℃に制御し、ＮａＢＨ$_4$（２．２９ｇ）を徐々に数回に分けて加えた後、氷水浴を外し、室温２５℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬのメタノールに加えてクエンチし、そのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９６：４～９０：１０）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１３－２（３．５０ｇ、収率７７．０８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２６．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

ステップ３：中間体Ｍ１３－３の合成

室温で化合物Ｍ１３－２（３．５０ｇ）をＡＣＮ（６０．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、トリエチルシラン（９．９０ｍＬ）を徐々に加え、引き続き、三フッ

化ホウ素ジエチルエーテル（３．９２ｍＬ）を徐々に加え、室温２５℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムに加えてクエンチし、そして、６０ｍＬのＥＡで３回抽出し、有機相を５０ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１３－３（３．１０ｇ、収率９５．３４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１０．２１、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１３】

ステップ４：中間体Ｍ１３－４の合成

室温で化合物Ｍ１３－３（１．５０ｇ）、ＮａＣＮ（０．８８ｇ）をＤＭＳＯ（６．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、温度を１５０℃に制御し、２．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムに加えてクエンチし、そして、５０ｍＬのＥＡで３回抽出し、有機相を５０ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、水相を合わせ、次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えてシアノ化ナトリウム廃液をクエンチし、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１）で分離し、白色粉末状固形物である目的生成物Ｍ１３－４（１．４１ｇ、収率８７．７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１７．２１、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１４】

ステップ５：中間体Ｍ１３－５の合成

室温で化合物Ｍ１３－４（１．４０ｇ）をＤＣＭ（２０．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、ｍ－クロロ過安息香酸（２．２３ｇ、８５％）を徐々に数回に分けて加え、室温２５℃で２４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムに加えてクエンチし、そして、４０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９３：７）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１３－５（１．１７ｇ、収率７７．８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３３．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１５】

ステップ６：中間体Ｍ１３－６の合成

室温で化合物Ｍ１３－５（１．１０ｇ）をＤＭＦ（５．００ｍＬ）に加え、N_2保護、氷水浴の条件下でオキシ塩化リン（５．００ｍＬ）を徐々に加え、室温で１ｈ反応させ、そして温度５０℃で２．５ｈ温度を維持しながら反応させ、反応を停止し、反応液を５０ｍＬの氷水に加えてクエンチし、飽和重炭酸ナトリウム加えてＰＨを８～９に調整し、そして、５０ｍＬのＥＡで４回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５～５０：５０）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１３－６（０．３８ｇ、収率３２．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３３．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１６】

ステップ７：中間体Ｍ１３－７の合成

室温で化合物Ｍ１３－６（０．３６ｇ）をＴＨＦ（１５．００ｍＬ）に加え、そして、窒素ガス保護条件下で、氷水浴の条件下でボランジメチルスルフィド（０．４３ｍＬ、１０Ｍ）を徐々に加え、温度８０℃を維持しながら１．５ｈ反応させ、反応を停止した。室温まで冷却し、反応液に２ｍＬの氷水を加え、引き続き、反応液に１０ｍＬの塩酸（６Ｍ－ＨＣｌ）を加え、８０℃で温度を維持しながら１ｈ反応させ、飽和重炭酸ナトリウムを加えてＰＨを８～９に調整し、そして、５０ｍＬのＥＡで４回抽出し、１００ｍＬの飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：Ｍｅ

ＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、無色油状物である目的生成物Ｍ１３－７（０．２７ｇ、収率７３．８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５１．７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１７】

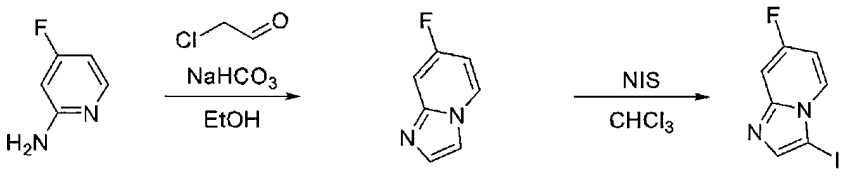
ステップ８：中間体Ｍ１３の合成

室温で化合物Ｍ１３－７（０．２４ｇ）、ギ酸（０．２２ｇ）、およびホルムアルデヒド水溶液（０．２３ｇ、３７％）をメタノール（３．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８５℃で温度を維持しながら５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬの氷水に加えてクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムを加えてＰＨを８～９に調整し、そして、２５ｍＬのＥＡで５回抽出し、３０ｍＬの飽和塩化ナトリウムを２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して有機相をそのまま濃縮し、乾燥して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、無色油状物の目的生成物Ｍ１３（０．２０ｇ、収率７５．０７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８３．７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１８】

中間体Ｍ１４の合成：

【化４４】



M14-1　　M14

【０２１９】

ステップ１：化合物Ｍ１４－１の合成

室温で化合物２－アミノ－４－フルオロピリジン（２０．００ｇ）、２－クロロアセトアルデヒド（５０ｍｌ、４０％／H_2O）、および$NaHCO_3$（３７．４７ｇ）をエタノール（２００．００ｍＬ）に溶解し、６０℃で４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物Ｍ１４－１（２２．００ｇ、収率７２．４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３６．９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２０】

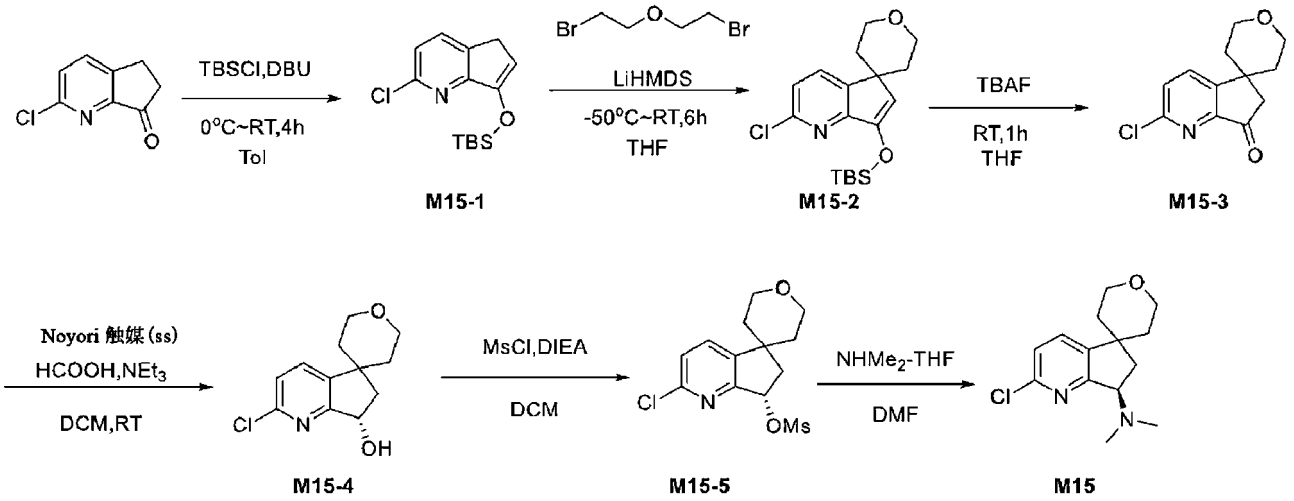
ステップ２：化合物Ｍ１４の合成

室温で化合物Ｍ１４－１（２２．００ｇ）をクロロホルム（２００．００ｍＬ）に溶解し、N_2で置換し、氷浴下で、ＮＩＳ（４０．００ｇ）を加え、室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。サンプルを混合して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で分離し、目的生成物Ｍ１４（３５．８８ｇ、収率８４．７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６３．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２１】

中間体Ｍ１５の合成：

【化４５】



【０２２２】

ステップ１：化合物Ｍ１５－１の合成

原料２－クロロ－５，６－ジヒドロシクロペンタ［Ｂ］ピリジン－７－オン（２７．４ｇ）、ＴＢＳＣｌ（３６．９６ｇ）をトルエン（２００ｍｌ）に加え、氷浴の条件下で、温度を０－５℃に制御し、ＤＢＵ（４８．８５ｍｌ）のトルエン溶液を滴下した。そして室温まで昇温して１時間反応させた。反応が終了した後、反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてＥＡで３回（毎回３００ｍｌ）抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させて、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で分離し、目的生成物Ｍ１５－１（４１．０ｇ、収率８８．９７％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２３】

ステップ２：化合物Ｍ１５－２の合成

原料Ｍ１５－１（４１．０ｇ）をＴＨＦ（２００ｍｌ）に加え、$Ｎ_{2}$ガスで置換し、－５０℃でＬｉＨＭＤＳ（３６３．６７ｍｌ）を滴下し、－２０℃まで昇温して１時間反応させ、２，２’－ジブロモジエチルエーテル（１８．４７ｍｌ）を滴下し、そして室温まで昇温して１６時間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてＥＡで２回（毎回２００ｍｌ）抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させて化合物Ｍ１５－２の粗生成物を得て、そのまま次のステップの反応に供した。

【０２２４】

ステップ３：化合物Ｍ１５－３の合成

室温で化合物Ｍ１５－２（５１．０ｇ）をＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、ＴＢＡＦ（１４４．９１ｍｌ）を滴下し、そして室温で０．５時間反応させた。反応液を水に加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、固形物を析出し、フィルターケーキをＥＡで洗浄し、白色固形物である目的生成物Ｍ１５－３（９．６２ｇ、収率２７．９３％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３８．０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２５】

ステップ４：化合物Ｍ１５－４の合成

化合物Ｍ１５－３（４．３ｇ）をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１２．５７ｍｌ）、Ｎｏｙｏｒｉ触媒（ｓｓ）（０．４６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を加え、$Ｎ_{2}$で置換した後、氷浴の条件下で、ギ酸（３．４１ｍｌ）を徐々に滴下し、温度を５－１０℃に制御し、滴下した後、室温で４時間反応させた。水を加えた後、ＤＣＭ（８０ｍｌ、３０ｍｌ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させて、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１－１：１）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１５－４（３．６７ｇ、収率８４．６３％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４０．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２６】

ステップ４：化合物Ｍ１５－５の合成

【０２２７】

化合物Ｍ１５－４（１．０ｇ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解し、ＤＩＥＡ（２．０７ｍｌ）を加え、氷浴の条件下で、ＭｓＣｌ（０．４８ｍｌ）を滴下した後、１０℃で２時間反応させた。反応液を氷水でクエンチし、そしてＤＣＭで３回（毎回２５ｍｌ）抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て、そしてＤＣＭで洗浄し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、濃縮物を得て、そしてＰＥ：ＭＴＢＥ＝２：１でスラリー化して濾過し、白色固形物である目的生成物Ｍ１５－５（１．１６ｇ、収率８７．４９％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１８．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２８】

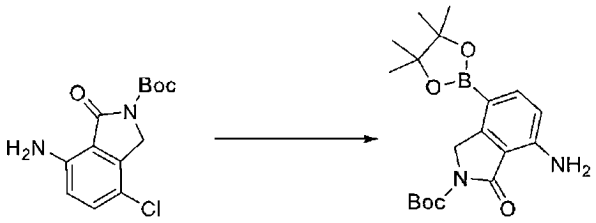
ステップ４：化合物Ｍ１５の合成

化合物Ｍ１５－５（１．１６ｇ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ジメチルアミンのＴＨＦ（９．１３ｍｌ、２Ｍ）溶液を加え、そして室温で一晩攪拌して反応させた。反応液を氷水でクエンチし、そしてＥＡで４回（毎回１５ｍｌ）抽出し、飽和食塩水で４回（毎回１０ｍｌ）洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させて、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：CH_3OH＝９７：３－９５：５）で分離し、白色固形物である目的生成物Ｍ１５（８１０ｍｇ、収率８２．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６７．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２９】

中間体Ｍ１６の合成：

【化４６】



M10　　M16

【０２３０】

ステップ１：化合物Ｍ１６の合成

化合物Ｍ１０（４０．００ｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（７１．８６ｇ）、酢酸カリウム（４１．６５ｇ）、$Pd_2(dba)_3$（６．４８ｇ）およびＳｐｈｏｓ（５．８１ｇ）を１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、１００℃まで昇温して、１７時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、ＤＣＭで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、そして濃縮液にＥＡ（４０ｍｌ）を加えて超音波で溶解した後、ＲＴでＰＥ（２００ｍｌ）を徐々に滴下し、固形物を析出して固形物を濾過し、引き続き、固形物をＰＥ：ＭＴＢＥ＝１：１でスラリー化し、固形物を濾過してＰＥで洗浄し、化合物Ｍ１６（４２．４２ｇ、収率８０％）を得た。

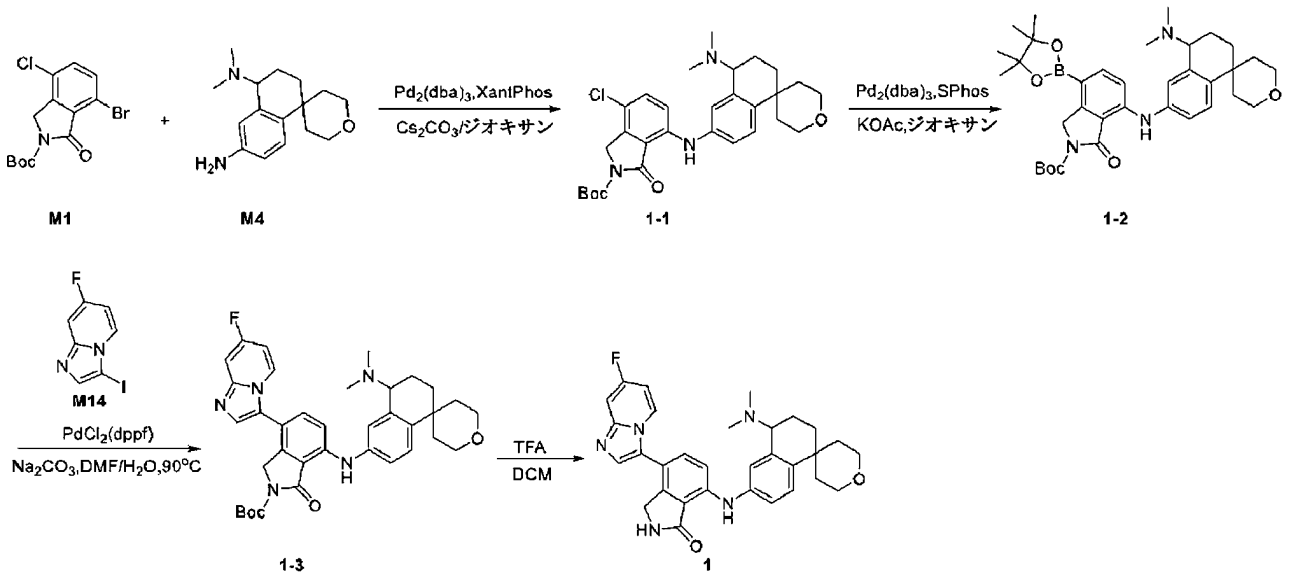
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３１】

実施例１：化合物７－（４－（ジメチルアミノ）－２’，３，３’，４，５’，６’－ヘキサヒドロ－２Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，４’－ピラン］－６－イル）アミノ）－４－

（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化４７】



【０２３２】

ステップ１：化合物１－１の合成

N_2保護下で、原料Ｍ４（１１８ｍｇ）、Ｍ１（１９１．７１ｍｇ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２１．０６ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２６．６７ｍｇ）、およびCs_2CO_3（３００．３４ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加え、９０度に加熱して２時間反応させた。反応液を濾過し、フィルターケーキをＥＡで洗浄し、濾液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：CH_3OH＝３０：１）で分離し、目的生成物１－１（１９７ｍｇ、収率８１．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３３】

ステップ２：化合物１－２の合成

室温で化合物１－１（１６５ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（１５９ｍｇ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２９ｍｇ）、Ｓｐｈｏｓ（２６ｍｇ）、酢酸カリウム（９３ｍｇ）を１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１８ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を熱いうちに濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：CH_3OH＝２０：１）で分離し、目的生成物１－２（１７５ｍｇ、収率９０．０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３４】

ステップ３：化合物１－３の合成

化合物１－２（１９４ｍｇ）、Ｍ１４、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（２６ｍｇ）、およびNa_2CO_3（１００ｍｇ）をＤＭＦ（５ｍＬ）および水（１ｍｌ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液水を加えて、ＥＡで３回抽出し、毎回５ｍｌとし、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで乾燥させ、濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：CH_3OH＝２０：１）で分離し、目的生成物１－３（１０２ｍｇ、収率５１．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３５】

ステップ４：化合物１の合成

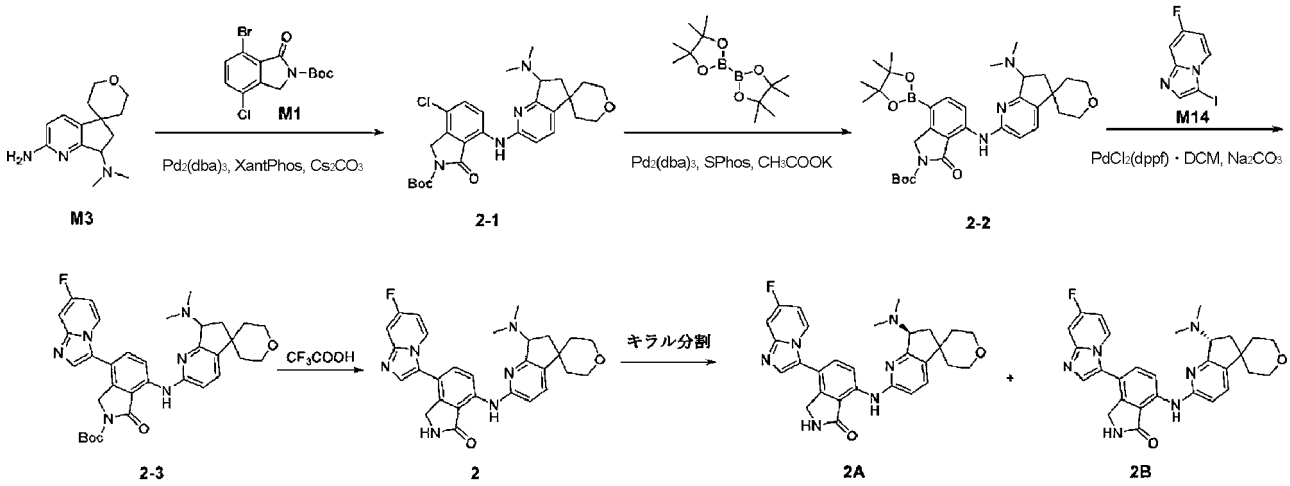
室温で化合物１－３（１０２ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を加え、室温で１ｈ反応

させ、反応を停止した。濃縮して反応溶媒を除去し、反応液に１０ｍＬのＨ$_2$Ｏおよび１０ｍＬのＤＣＭを加え、そしてＮａＯＨを加えてＰＨ＝９に調整し、そして、ＤＣＭで３回抽出し、毎回１５ｍＬとし、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して濃縮物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＣＨ３ＯＨ＝１０：１）で分離し、目的生成物１（６７．２ｍｇ、収率７８．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５０７．３７（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９３（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．５９（ｍ，５Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，２Ｈ）。

【０２３６】

実施例２：化合物７－（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンチル］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成およびキラル分割

【化４８】



【０２３７】

ステップ１：化合物２－１の合成

Ｍ３（４５ｍｇ）、Ｍ１（７６ｍｇ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１７ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２１ｍｇ）および炭酸セシウム（１７８ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、９０℃まで昇温し、３時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、ＥＡで洗浄して濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９２：８）し、化合物２－１（７３ｍｇ、収率７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３８】

ステップ２：化合物２－２の合成

化合物２－１（７３ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（７２ｍｇ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１３ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（１２ｍｇ）および酢酸カリウム（４２ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、９０℃まで昇温し、８時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、ＥＡで洗浄して濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）し、化合物２－２（８２ｍｇ、収率９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３９】

ステップ３：化合物２－３の合成
化合物２－２（８２ｍｇ）、Ｍ１４（５３ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１１ｍｇ）および炭酸ナトリウム（４３ｍｇ）をＤＭＦ（４ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、９０℃まで昇温し、２時間反応させた。冷却して水を加えて希釈し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９２：８）し、化合物２－３（６０ｍｇ、収率７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４０】

ステップ４：化合物２の合成
２－３（６０ｍｇ）をＤＣＭ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、塩酸（２ｍＬ、４Ｍ／１，４－ジオキサン）を加え、５０℃まで昇温して１時間反応させた。冷却して減圧下で濃縮し、Ｐｒｅ－ＨＰＬＣによって精製し、化合物２（１０ｍｇ、収率１９．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１４（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｍ，７Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，１Ｈ）。

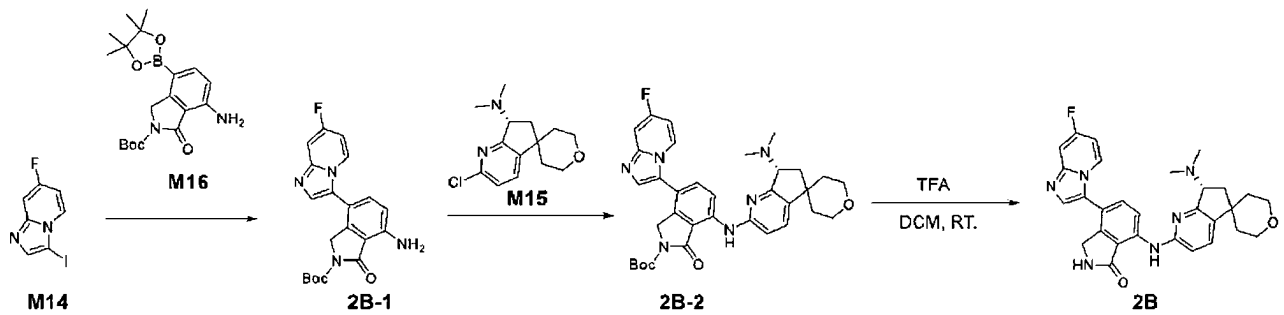
【０２４１】

ステップ５：化合物２のキラル分割
化合物２（１２０ｍｇ）のラセミ混合物をＤＣＭ（８ｍｌ）、メタノール（２ｍｌ）およびエタノール（４５ｍｌ）の混合溶液に溶解し、分取キラルカラム［ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＩＥ（ＤＡＩＣＥＬ）２０×２５０ｍｍ ５ｕｍ、型式：ＧＸ－２７１（ＧＩＬＳＯＮ）；移動相Ａ：ｎ－ヘキサン（ＡＲ、双林化学、０．１％ジエチルアミンを加える。）、移動相Ｂ：エタノール（ＡＲ、双林化学、０．１％ジエチルアミンを加える。）；アイソクラティック（９５％移動相Ｂ）；流速：１０ｍｌ／ｍｉｎ、室温］によって分離した。化合物２Ａ（ピーク１）：保持時間＝３８．５８ｍｉｎ、回収量３７．４ｍｇ；化合物２Ｂ（ピーク２）：保持時間＝４６．８８ｍｉｎ、回収量３８．６ｍｇ。

【０２４２】

実施例２Ｂ：化合物（Ｒ）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタジエン［ｂ］ピリジン－５４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドリン－１－オンの合成

【化４９】



【０２４３】

ステップ１：化合物２Ｂ－１の合成
化合物Ｍ１４（１２５．００ｇ）、Ｍ１６（１７８．５３ｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐ

ｆ）］CH_2Cl_2（１７．４５ｇ）、リン酸カリウム（３０３．７９ｇ）、１，４－ジオキサン（３０００ｍＬ）および水（５００ｍＬ）を５０００ｍｌの４つ口フラスコに加え、窒素ガスで置換し、内部温度９０℃で２ｈ撹拌した。室温でに冷却し、珪藻土を敷いて濾過し、ジオキサンで濯ぎ、水を加えて固形物を析出し、濾過してフィルターケーキをエタノール（３００ｍｌ）でスラリー化し、固形物を得て、さらにＴＨＦ（２００ｍｌ）／ＰＥ（２００ｍｌ）でスラリー化し、灰色固形物である化合物２Ｂ－１（１３０．０ｇ、収率７０．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４４】

ステップ２：化合物２Ｂ－２の合成

化合物２Ｂ－１（１２１．８４ｇ）、Ｍ１５（８５．００ｇ）、酢酸パラジウム（３．５８ｇ）、Ｘｐｈｏｓ／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピルビフェニル（１５．１９ｇ）および炭酸セシウム（２５９．５４ｇ）、１，４－ジオキサン（２５００ｍｌ）を５０００の４つ口フラスコに加え、窒素ガスで３回置換し、室温で５分間予備撹拌し、内部温度を９０℃まで昇温し、１６ｈ撹拌した。ＬＣＭＳによって完全に反応したことを確認し、反応液を室温まで冷却し、そして珪藻土で濾過し、ジオキサン（３００ｍｌ）で濯ぎ、水を加えて（５０００ｍｌ）固形物を析出し、均一に攪拌して吸引ろ過し、固形物を順次にエタノール（５００ｍｌ）でスラリー化し、ＥＡ（５００ｍｌ）でスラリー化して化合物２Ｂ－２（１４１．００ｇ、収率７１．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４５】

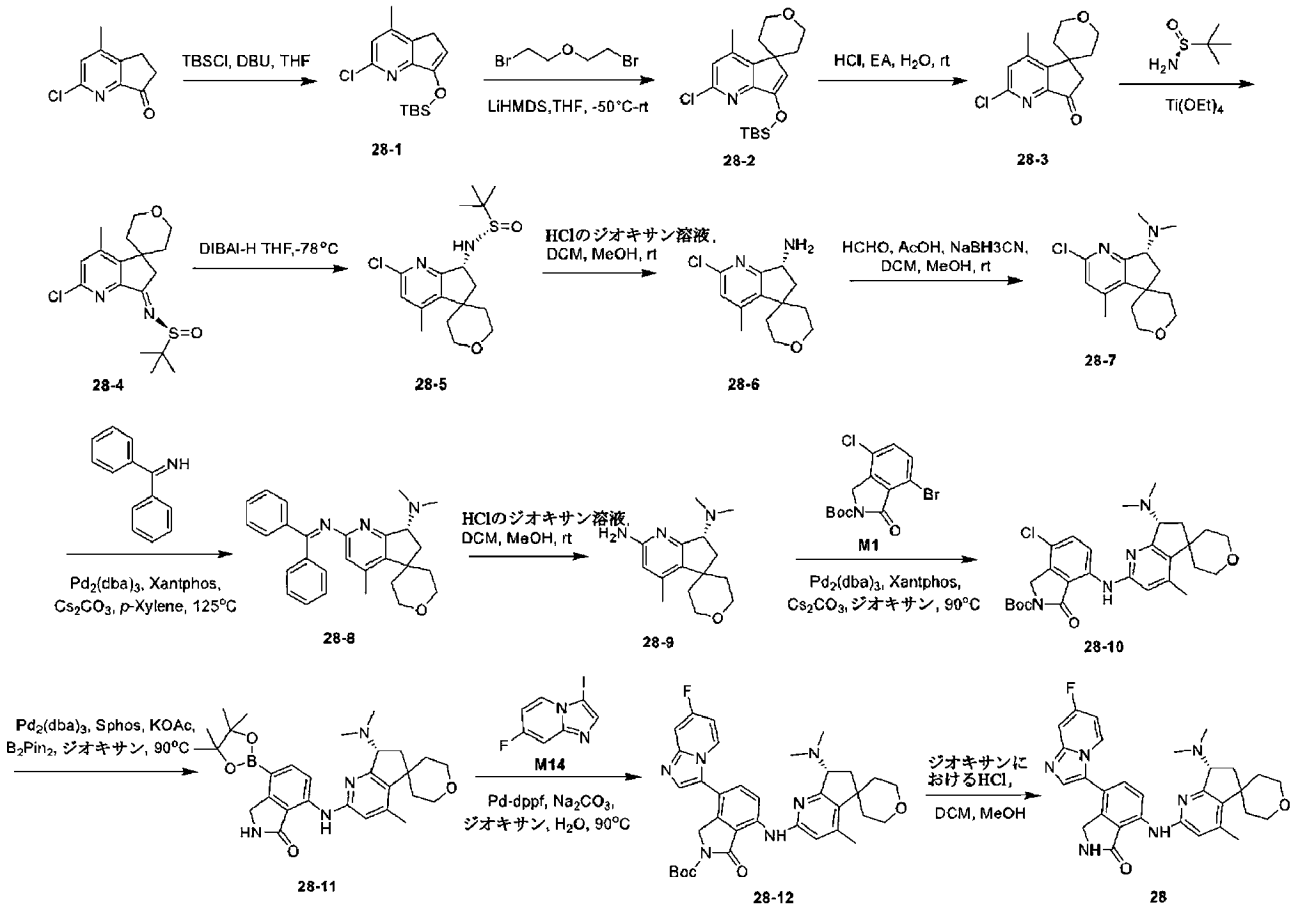
ステップ３：化合物２Ｂの合成

化合物２Ｂ－２（５４．００ｇ）をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解し、N_2保護下で、室温でトリフルオロ酢酸（１００．００ｍｌ）を滴下し、引き続き、室温で１時間反応させた。反応液を乾固まで濃縮して、粗生成物を加えてＤＣＭ（８０ｍｌ）で溶解した後、飽和重炭酸ナトリウムを徐々に加えてＰＨを８－９に調整し、淡黄色固形物を析出し、アンモニア水を加えてＰＨ＝１１－１２に調整し、均一に撹拌し、吸引ろ過して水洗し、フィルターケーキをメタノール（６００ｍｌ）に加え、均一に攪拌し、３０分間還流して自然に冷却し、一晩攪拌し、吸引ろ過して固形物をメタノールで濯いで乾燥し、目的生成物２Ｂ（４３．２０ｇ、純度９９．２０％、収率９４．５％、保持時間が実施例２における２Ｂと同じであった。）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４２（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０２４６】

実施例２８：化合物（Ｒ）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－４－メチル－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドリン－１－オンの合成

【化５０】



【０２４７】

ステップ１：化合物２８－１の合成

氷浴の条件下で、２－クロロ－４－メチル－５，６－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－７－オン（６．４５ｇ）、およびＴＢＳＣｌ（８．０３ｇ）をテトラヒドロフラン（６５ｍＬ）に溶解し、ＤＢＵ（１０．６１ｍＬ）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して１２ｈ反応させ、反応を停止した。ＥＡを加えて抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１００：１）で分離し、目的生成物２８－１（８．３０ｇ、収率７８．９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９６．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４８】

ステップ２：化合物２８－２の合成

２８－１（５．０ｇ）を秤量してテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、－５０℃で、窒素ガス保護下で、反応系にＬｉＨＭＤＳ（５０．７ｍＬ、１Ｍ　ＴＨＦ溶液）を徐々に加え、－３０℃まで徐々に昇温し、０．５ｈ撹拌し、反応系に２，２’－ジブロモジエチルエーテル（４．３１ｇ）を徐々に加え、室温まで徐々に昇温して３ｈ反応させ、反応を停止した。飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させてＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、２８－２粗生成物（７．５８ｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３６６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４９】

ステップ３：化合物２８－３の合成

室温で２８－２粗生成物（８．３４ｇ）を秤量してＥＡ（１５ｍＬ）に溶解し、塩酸溶液（６０ｍＬ、１Ｍ）を加え、３ｈ反応させ、反応を停止した。炭酸ナトリウムを加えて反応系を中性に調整し、ＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して、サンプルを混合

し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）で分離し、目的生成物２８－３（１．９４ｇ、収率３３．７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５２．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５０】

ステップ４：化合物２８－４の合成

２８－３（１．８８ｇ）、（Ｒ）－（＋）－ｔ－ブチルスルフィンアミド（２．７１ｇ）、およびチタン酸テトラエチル（３０ｍＬ）を秤量して５０℃の条件下で５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を氷水に徐々に滴下し、ＥＡを加えて激しく撹拌し、珪藻土を加えて吸引ろ過し、ＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物２８－４（２．１２ｇ、収率８０．１９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３５５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５１】

ステップ５：化合物２８－５の合成

２８－４（２．５８ｇ）を秤量してテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護、－７８℃の条件下で、反応系にＤＩＢＡＬ－Ｈ（２５ｍＬ、１Ｍ　ＴＨＦ溶液）を徐々に加え、６ｈ反応させ、反応を停止した。窒素ガス保護、－７８℃の条件下で、反応系に飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液を加え、室温まで徐々に昇温し、激しく撹拌して珪藻土で吸引ろ過し、ＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物２８－５（２．１６ｇ、収率８３．２５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３５７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５２】

ステップ６：化合物２８－６の合成

２８－５（２．１６ｇ）を秤量してＤＣＭ（１０ｍＬ）とＭｅＯＨ（５ｍＬ）との混合溶液に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（１５．１３ｍＬ、４Ｍ／ジオキサン）に徐々に加え、室温まで徐々に昇温して１ｈ反応させ、反応を停止した。溶媒をロータリーエバポレーターで乾燥させ、ＰＥ、ＥＡを加えて固形物を析出し、吸引ろ過し、目的生成物２８－６の塩酸塩（１．２３ｇ、収率８０．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５３．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５３】

ステップ７：化合物２８－７の合成

２８－６（１．３３ｇ）を秤量してＤＣＥ（２０ｍＬ）とＭｅＯＨ（１０ｍＬ）との混合溶液に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液（１．４０ｍＬ、濃度３７％）、ＡｃＯＨ（１５滴）を加え、室温条件下で０．５ｈ反応させ、反応系にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．３２ｇ）を徐々に加え、１２ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過して不溶物を除去し、有機相をロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）で分離し、目的生成物２８－７（１．１８ｇ、収率８０．１３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８１．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５４】

ステップ８：化合物２８－８の合成

２８－７（８９３ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（８６５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２９１ｍｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３６８ｍｇ）、炭酸セシウム（３．１２ｇ）を秤量してｏ－キシレン（１０ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１３０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２５：１）で分離し、目的生成物２８－８（１．３０ｇ、収率９６．０５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４２６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５５】

ステップ９：化合物２８－９の合成

２８－８（１．３０ｇ）を秤量してＤＣＭ（２０ｍＬ）とＭｅＯＨ（１０ｍＬ）との混合溶液に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（１５．２７ｍＬ、４Ｍ／ジオキサン）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温し３ｈ反応させ、反応を停止した。溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウムを加えて溶液を弱アルカリ性に調整し、ＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物２８－９（５３０ｍｇ、収率６６．３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６２．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５６】

ステップ１０：化合物２８－１０の合成

２８－９（５００ｍｇ）、Ｍ１（４５２ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（１３２ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１６７ｍｇ）、炭酸セシウム（１．４１ｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、９０℃の条件下で２．５ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物２８－１０（７２１ｍｇ、収率９４．８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２７．２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５７】

ステップ１１：化合物２８－１１の合成

２８－１０（７００ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（６７５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２４３ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（２１８ｍｇ）、およびＫＯＡＣ（３９１ｍｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、９０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物２８－１１（４２２ｍｇ、収率５１．３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１９．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５８】

ステップ１２：化合物２８－１２の合成

２８－１１（１００ｍｇ）、Ｍ１４（５２ｍｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（１３ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５１ｍｇ）を秤量してＤＭＦ（４ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１２：１）で分離し、目的生成物２８－１２（１００ｍｇ、収率９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２７．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５９】

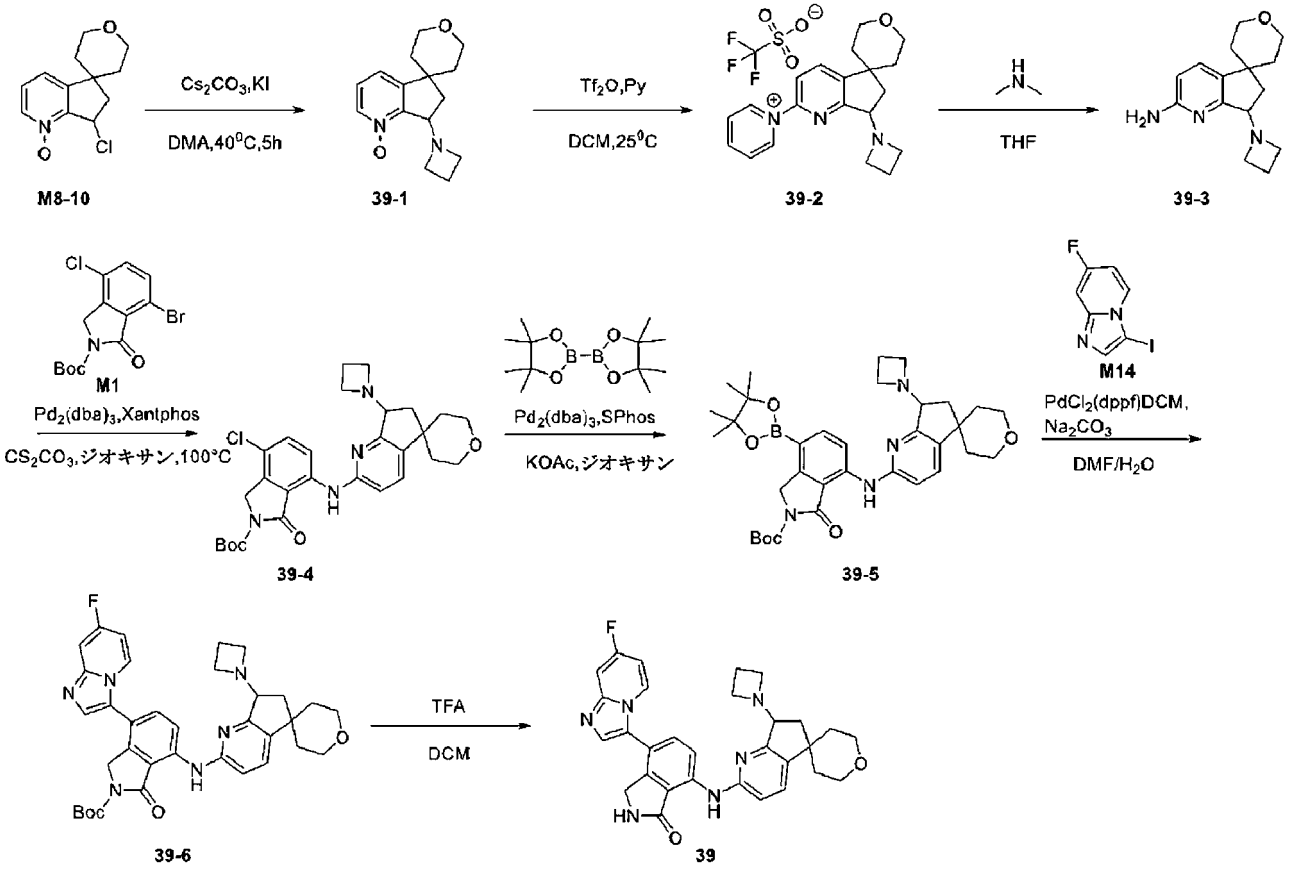
ステップ１３：化合物２８の合成

化合物２８－１２（１００ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（１．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（３ｍＬ、４Ｍ ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して液相を調製し、分離して精製し、目的生成物２８（２２．８ｍｇ、純度９７．２６％、収率２７．１３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２７．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６０】

実施例３９：化合物７－（７－（アゼチジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化５１】



【０２６１】

ステップ１：中間体３９－１の合成

室温で化合物Ｍ８－１０（１．００ｇ）、ＫＩ（０．１４ｇ）、炭酸カリウム（１．７３ｇ）、およびアゼチジンアミン（２．３８ｇ）をＤＭＦ（１２．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、４０℃で温度を維持しながら５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、目的生成物３９－１（０．７０ｇ、収率６４．４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６１．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６２】

ステップ２：中間体３９－２の合成

室温で化合物３９－１（０．６０ｇ）、およびピリジン（０．９３ｍＬ）をＤＣＭ（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、温度を－５０～－４０℃に制御し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．７８ｍＬ）を徐々に数回に分けて加え、－５０～－４０℃で温度を維持しながら１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～７５：２５）で分離し、目的生成物３９－２（１．０ｇ、収率９２．０２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３２２．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６３】

ステップ３：中間体３９－３の合成

室温で化合物３９－２（１．００ｇ）をジメチルアミン（１５ｍＬ、２Ｍ　ＴＨＦ溶液）に加え、そして、N_2保護条件下で、室温２５℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的粗生成物は合計０．７２ｇであり、そしてクロマトグラフィープレート、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（７Ｍ－NH_3）＝１２：１）で分離し、目的生成物３９－３（０．２０ｇ、収率２４．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ

／ｚ：２６０．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６４】

ステップ４：中間体３９－４の合成

室温で化合物３９－３（２００．００ｍｇ）、中間体Ｍ１（３２０．７５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（７０．６０ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（８９．２２ｍｇ）、および炭酸セシウム（７５３．８２ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、１００℃で５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物３９－４（２４０．００ｍｇ、収率５９．２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６５】

ステップ５：中間体３９－５の合成

室温で化合物３９－４（２４０．００ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（２３２．１５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（８３．７０ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（７５．０９ｍｇ）、および酢酸カリウム（１３４．５８ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、１００℃で１２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物３９－５（２２０．００ｍｇ、収率７８．０６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１７．５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６６】

ステップ６：中間体３９－６の合成

室温で化合物３９－５（１００．００ｍｇ）、Ｍ１４（５１．０２ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１３．２３ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５１．５７ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．８０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、赤色固形物である目的生成物３９－６（８０．００ｍｇ、収率７８．９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２５．７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６７】

ステップ７：化合物３９の合成

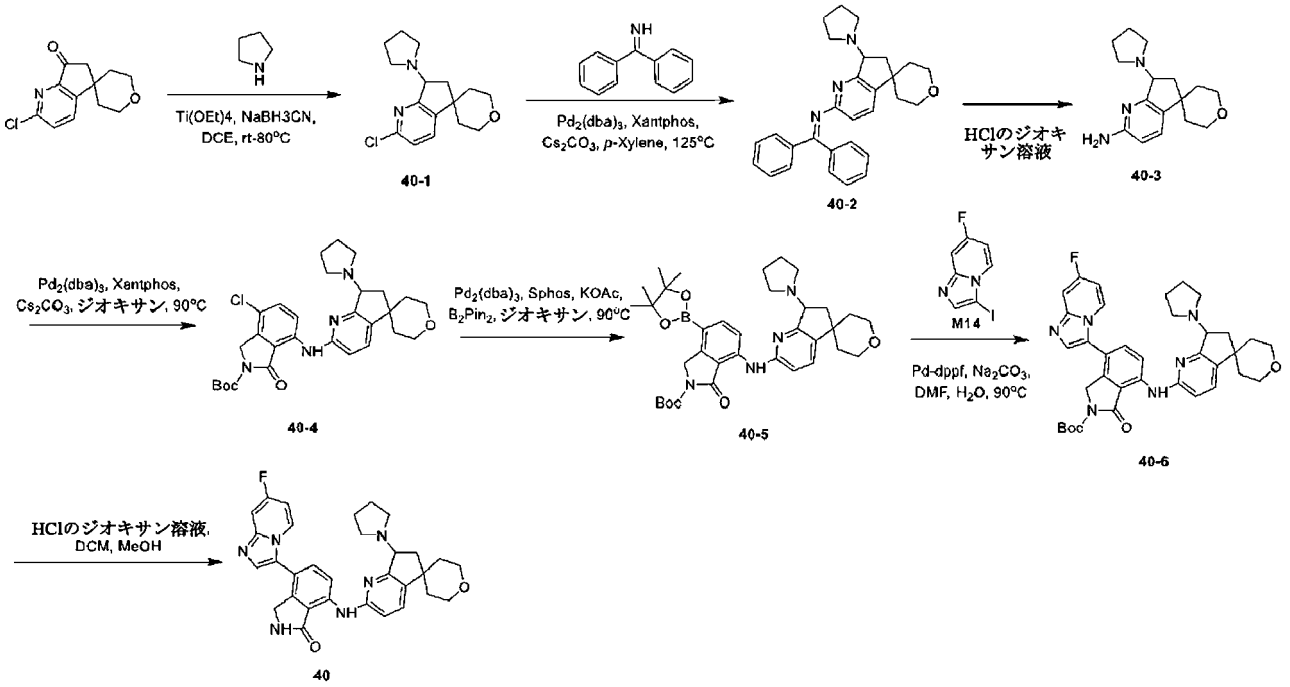
室温で化合物３９－６（８０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（０．８０ｍＬ）を加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、反応液に５ｍＬのH_2Oおよび５ｍＬのＤＣＭを加え、そしてＮａＯＨを加えてＰＨ＞１２に調整し、そして、ＤＣＭで３回抽出し、毎回１５ｍＬとし、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を１０．００ｍＬのメタノールに加えてスラリー化し、濾過して乾燥し、目的生成物３９（３４．６０ｍｇ、収率５１．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２５．５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８３－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，１Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，１Ｈ）。

【０２６８】

実施例４０：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ピロリジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロス

ピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オンの合成

【化５２】



【０２６９】

ステップ１：化合物４０－１の合成

２－クロロ－２’，３’，５’，６’－テトラヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－７（６Ｈ）－オン（４５０ｍｇ）、ピロリジン（４０４ｍｇ）、およびチタン酸テトラエチル（２１６ｍｇ）を秤量してＤＣＥ（１０ｍＬ）に加え、室温条件下で１ｈ反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３５７ｍｇ）を徐々に加え、８０℃まで昇温して２ｈ反応させ、反応を停止した。ＤＣＭで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物４０－１（５４０ｍｇ、収率９７．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９３．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７０】

ステップ２：化合物４０－２の合成

４０－１（６００ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（５５７ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（３７５ｍｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４７４ｍｇ）、および炭酸セシウム（２．００ｇ）を秤量してｏ－キシレン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、１３０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物４０－２（８５０ｍｇ、収率９４．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４３８．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７１】

ステップ３：化合物４０－３の合成

４０－２（１．２０ｇ）を秤量してＤＣＭ（２０ｍＬ）とＭｅＯＨ（１０ｍＬ）との混合溶液に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（１３．７１ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３ｈ反応させ、反応を停止した。溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させ、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウムを加えて溶液を弱アルカリ性に調整し、ＥＡで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で分離し、目的生成物４０－３（７５０ｍｇ、収率９９．

１０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７４．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７２】

ステップ４：化合物４０－４の合成

４０－３（１．０ｇ）、中間体Ｍ１（６６０ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２２１ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２７９ｍｇ）、および炭酸セシウム（２．３６ｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、９０℃の条件下で２．５ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物４０－４（８９３ｍｇ、収率６８．６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７３】

ステップ５：化合物４０－５の合成

４０－４（８８３ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（８３２ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（３００ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（２６９ｍｇ）、およびＫＯＡｃ（４８２ｍｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、９０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物４０－５（９０５ｍｇ、収率８７．６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３１．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７４】

ステップ６：化合物４０－６の合成

４０－５（１００ｍｇ）、Ｍ１４（６２ｍｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（１３ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５１ｍｇ）を秤量してジオキサン（４ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１２：１）で分離し、目的生成物４０－６（７０ｍｇ、収率６９．１０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３９．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７５】

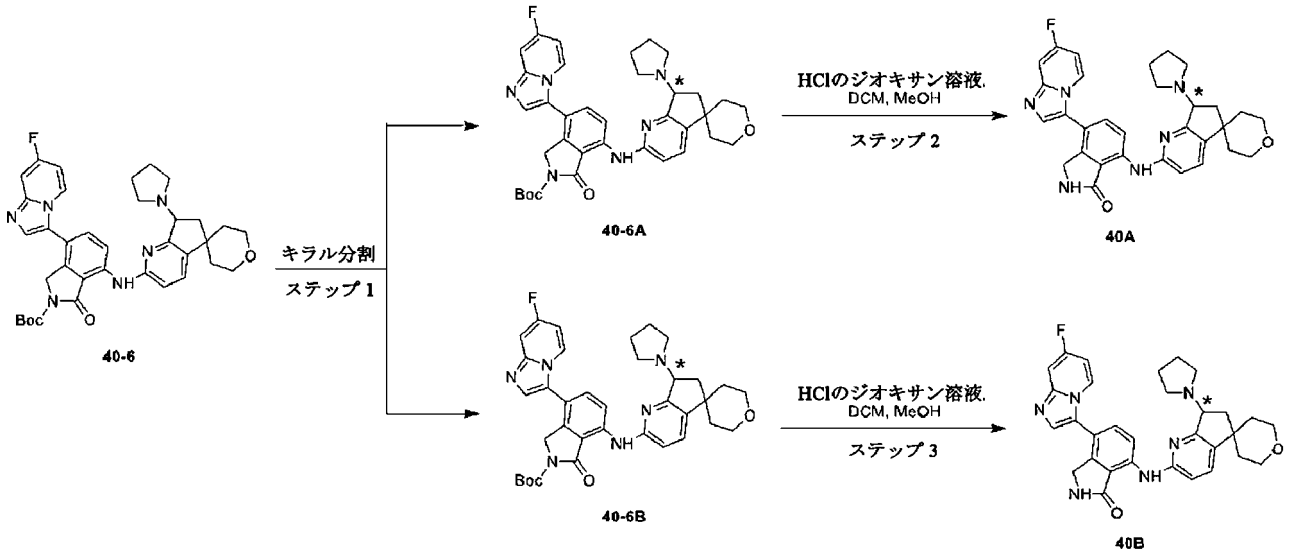
ステップ７：化合物４０の合成

化合物４０－６（１００ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（１．５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーで分離して精製し、目的生成物４０（１６．７ｍｇ、純度９９．６０％、収率２８．２９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３９（ｓ，１Ｈ），１０．２４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．１、８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７６】

化合物４０Ａおよび４０Ｂの合成：

【化５３】



*は、R配置またはS配置を表し、40-6Aまたは40-6BはそれぞれR配置またはS配置のうちの1つである

【０２７７】

ステップ１：化合物４０－６Ａおよび４０－６Ｂの合成

４０－６サンプルの調製：７０ｍｇのサンプル４０－６を６ｍｌのエタノール：ｎ－ヘキサン（２：１）溶液に溶解した。クロマトグラフィーの条件：１、キラル分割カラムＹＭＣ　ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｏｓｅ－ＳＢ２５０×２０．０ｍｍＳ－５ｕｍ；２、装置型式ＧＩＬＳＯＮＧＸ－２７１；３、移動相、移動相Ａをｎ－ヘキサンとし、移動相Ｂを０．１％ジヘキシルアミンのエタノール溶液とし、移動相Ａ：移動相Ｂが７：３であるアイソクラティック溶出とし、流速を２０ｍｌ／ｍｉｎとし、波長を２５４ｎｍとして室温で分離した。化合物４０－６Ａ（ピーク１）：保持時間＝１３．０３５ｍｉｎ、回収量３５ｍｇ；化合物４０－６Ｂ（ピーク２）：保持時間＝１７．６４５ｍｉｎ、回収量３６ｍｇ。

【０２７８】

ステップ２：化合物４０Ａの合成

化合物４０－６Ａ（３６ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（１．５ｍＬ）およびメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（３ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して有機溶媒を除去し、目的生成物４０Ａ（２１．１ｍｇ、純度９９．７４％、収率６９．４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．６４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７３－８．６５（ｍ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．５、３．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４、８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－１．８４（ｍ，７Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，１Ｈ）．

【０２８０】

ステップ３：化合物４０Ｂの合成

化合物４０－６Ｂ（３５ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（１．５ｍＬ）およびメタノ

ール（１．５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、ＨＣｌ溶液（３ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。有機溶媒を濃縮して除去し、目的生成物４０Ｂ（２２．２ｍｇ、純度９９．１０％、収率７５．２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

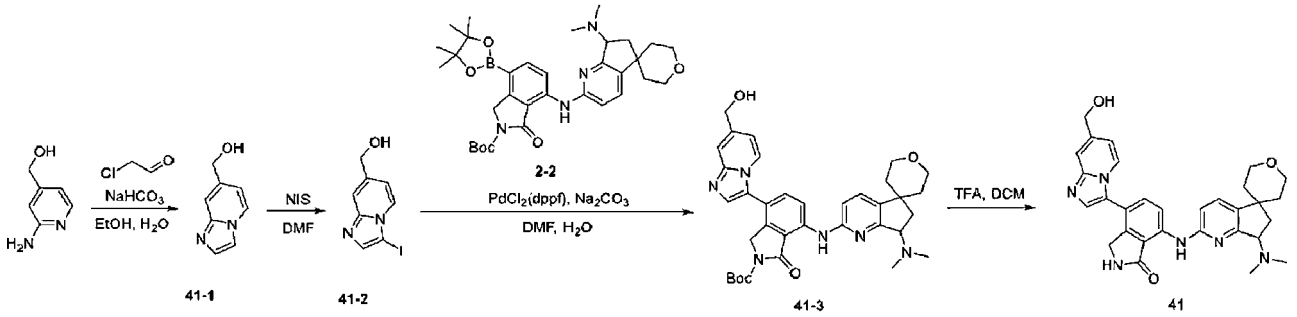
【０２８１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．６５（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７５－８．６２（ｍ，２Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４、７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．５７－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３．０、６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｔｄｄ，Ｊ＝２３．７、１５．１、９．６Ｈｚ、７Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２８２】

実施例４１：化合物７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－（ヒドロキシメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化５４】



【０２８３】

ステップ１：化合物４１－１の合成

室温で化合物２－アミノピリジン－４－メタノール（２．００ｇ）、２－クロロアセトアルデヒド（６．３２ｇ、４０％／Ｈ$_{2}$Ｏ）、およびＮａＨＣＯ$_{3}$（２．７１ｇ）をエタノール（２０．００ｍＬ）および水（４．００ｍＬ）に溶解し、７０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で分離し、目的生成物４１－１（２．３４ｇ、収率９８．０３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１４９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８４】

ステップ２：化合物４１－２の合成

室温で化合物４１－１（２．３４ｇ）をＤＭＦ（２０．００ｍＬ）に溶解し、Ｎ$_{2}$で置換し、氷浴下で、ＮＩＳ（３．９１ｇ）を加え、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。ＥＡ／ＴＨＦおよび水を加えて３回抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的生成物４１－２（３．２６ｇ、収率７５．３２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８５】

ステップ３：化合物４１－３の合成

室温で化合物２－２（８０．００ｍｇ）、４１－２（４４．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_{2}$

（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１１．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４２．００ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝７：１）で分離し、目的生成物４１－３（４４．００ｍｇ、収率５３．０６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２５．５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８６】

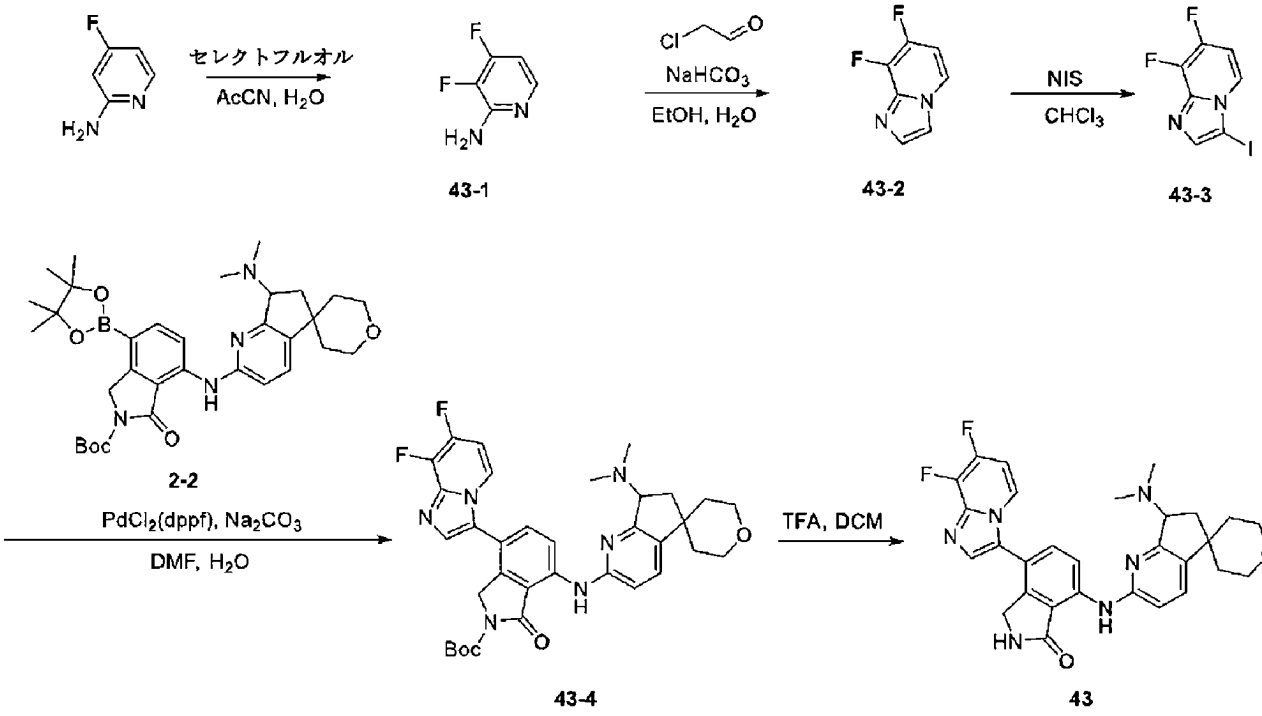
ステップ４：化合物４１の合成

室温で化合物４１－３（４４．００ｍｇ）をジクロロメタン（１．５０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．４０ｍＬ）を加え、室温で１０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製し、目的生成物４１（１５．７０ｍｇ、純度９７．１６％、収率４１．２６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２５．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．９１－６．８３（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８４ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０２８７】

実施例４３：化合物４－（７，８－ジフルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化５５】



【０２８８】

ステップ１：化合物４３－１の合成
２－アミノ－４－フルオロピリジン（２．００ｇ）、およびセレクトフルオル（７．５８ｇ）をアセトニトリル（２０．００ｍＬ）および水（１０．００ｍＬ）に溶解し、N_2で置換し、６０℃で１２ｈ反応させ、反応を停止した。濃縮してＤＣＭで溶解し、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１６：１）で分離し、目的生成物４３－１（５６．００ｍｇ、収率２．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３１．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８９】
ステップ２：化合物４３－２の合成
室温で化合物４３－１（５６．００ｍｇ）、２－クロロアセトアルデヒド（１６９．００ｍｇ、４０％／H_2O）、および$NaHCO_3$（７２．００ｍｇ）をエタノール（３．００ｍＬ）および水（０．６０ｍＬ）に溶解し、７０℃で１２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して、サンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物４３－２（５３．００ｍｇ、収率７８．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１５５．０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９０】
ステップ３：化合物４３－３の合成
室温で化合物４３－２（５３．００ｍｇ）をクロロホルム（２．００ｍＬ）に溶解し、N_2で置換し、氷浴下で、ＮＩＳ（８４．０３ｍｇ）を加え、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。サンプルを混合してカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で分離し、目的生成物４３－３（７５．００ｍｇ、収率７８．３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８０．９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９１】
ステップ４：化合物４３－４の合成
室温で化合物２－２（７０．００ｍｇ）、４３－３（６５．００ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（９．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．００ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で分離し、目的生成物４３－４（１７．００ｍｇ、収率２３．２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３０．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

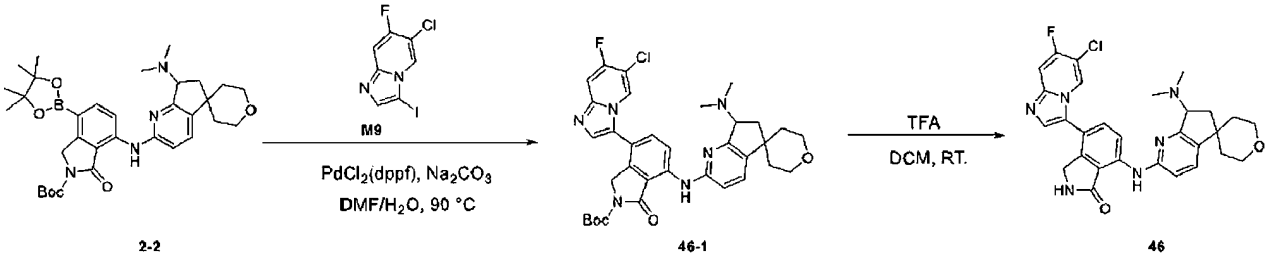
【０２９２】
ステップ５：化合物４３の合成
室温で化合物４３－４（１７．００ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．５０ｍＬ）を加え、室温で１０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製し、目的生成物４３（６．８４ｍｇ、純度９７．４０％、収率４６．５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３１．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．９６（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ），２．７７－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，１Ｈ）。

【０２９４】

実施例４６：化合物４－（６－クロロ－７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オンの合成

【化５６】



【０２９５】

ステップ１：化合物４６－１の合成

室温で化合物２－２（７０．００ｍｇ）、Ｍ９（４０．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１１．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．００ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、８５℃で４０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的生成物４６－１（３０．００ｍｇ、収率６０．０５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９６】

ステップ２：化合物４６の合成

室温で化合物４６－１（３０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、スラリー化し、目的生成物４６（２７．３０ｍｇ、純度９８．４５％、収率７０．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

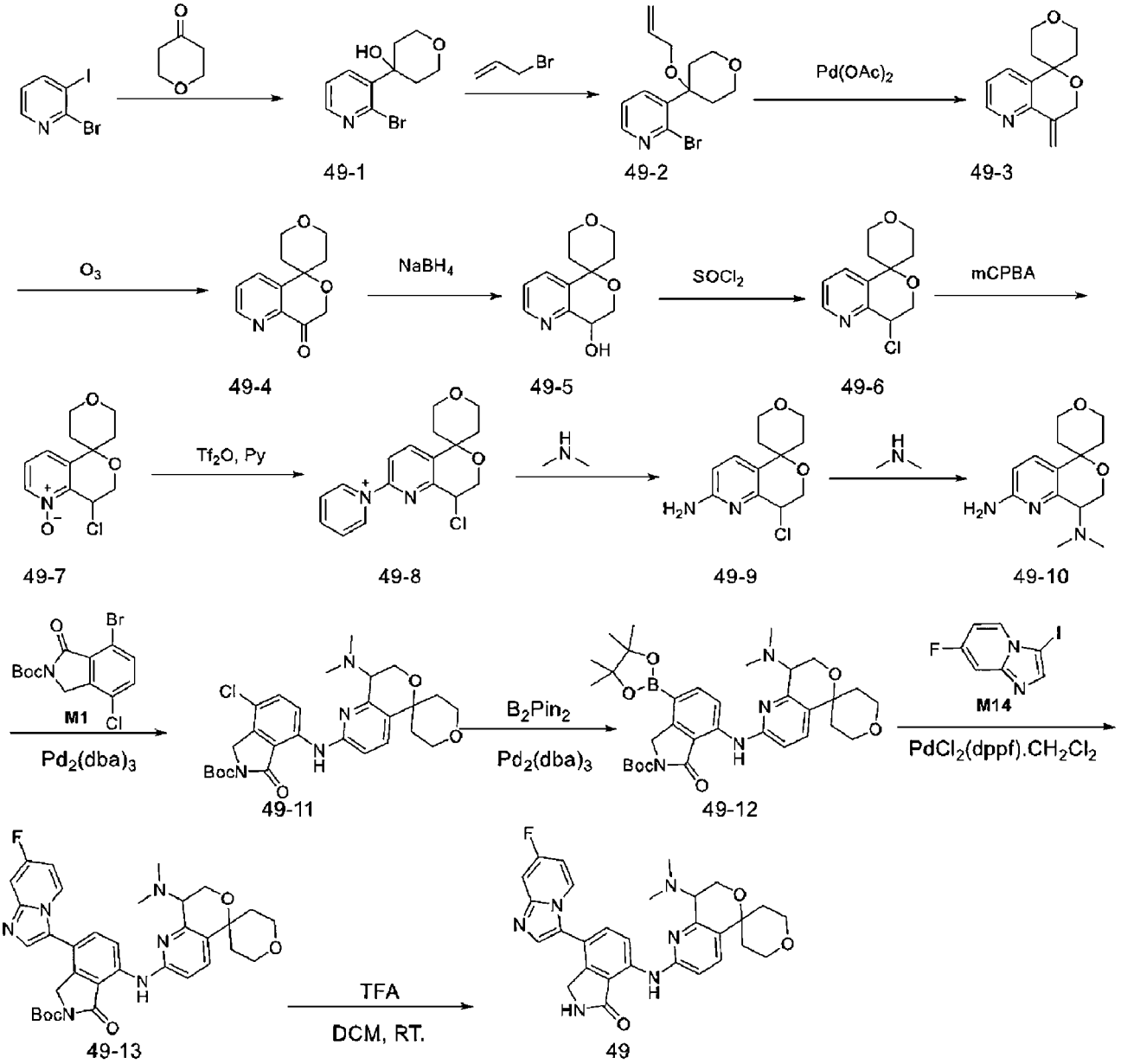
【０２９７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１５（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０２９８】

実施例４９：化合物７－（（８’－（ジメチルアミノ）－２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，５’－ピラン［４，３－ｂ］ピリジン］－２’－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オン

【化５７】



【０２９９】

ステップ１：化合物４９－１の合成

２－ブロモ－３ヨードピリジン（１０ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶解し、そして反応系を－２０℃に置き、窒素ガス保護下で、イソプロピルマグネシウムクロリド（４．４ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）を徐々に滴下した後、この温度で２ｈ反応させた後、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（５．３ｇ、５２．８ｍｍｏｌ）を加え、そして室温で一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、順次に１ＭのＨＣｌ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物４９－１（３．２ｇ、収率３５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３００】

ステップ２：化合物４９－２の合成

化合物４９－１（３．０ｇ、９．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＮａＨ（０．７４ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加えた後、常温で攪拌して３０ｍｉｎ反応させた。その後、臭化アリル（１．６ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（０．３

４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液を滴下し、そして室温で一晩撹拌して反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物４９－２（２．８ｇ、収率８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０１】

ステップ３：化合物４９－３の合成

化合物４９－２（１．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．１７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｘ（０．４４ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（２．１ｍｌ、１５ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、９０℃で６ｈ反応させた。反応が終了した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物４９－３（０．８４ｇ、収率７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０２】

ステップ４：化合物４９－４の合成

化合物４９－３（０．３４ｇ、５．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、－５０℃でオゾンを通気し、３０ｍｉｎ反応させた後、ジメチルスルフィド（０．３４ｇ、５．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応が終了した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：４０－５０：５０）し、化合物４９－４（０．２４ｇ、収率８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０３】

ステップ５：化合物４９－５の合成

氷浴下で、４９－４（０．１５ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（３８．８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物４９－５（１１２ｍｇ、収率７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０４】

ステップ６：化合物４９－６の合成

氷浴下で、４９－５（０．１１ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に塩化チオニル（０．１８ｍＬ）を滴下し、氷浴を外し、４０℃まで昇温して１時間反応させた。減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝２０：８０）し、化合物４９－６（１１５ｍｇ、収率９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０５】

ステップ７：化合物４９－７の合成

常温で４９－６（４１０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、常温でｍＣＰＢＡ（５９０ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を加え、そして常温で３ｈ反応させた後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応したことを確認した。飽和重炭酸ナトリウムを溶液（１０ｍＬ）に加え、常温で３０ｍｉｎ撹拌した後、ＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－７（４２８ｍｇ、収率９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０６】

ステップ８：化合物４９－８の合成

４９－７（４００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ピリジン（１．２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ

）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、Tf_2O（１．３ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）を加え、そして常温で０．５ｈ反応させた後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応したことを確認した。減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－８（４７２ｍｇ、収率９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１７．１［Ｍ］$^+$。

【０３０７】

ステップ９：化合物４９－９の合成

４９－８（２５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）をジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液（１５ｍＬ）に常温で溶解し、常温で０．５ｈ撹拌した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－９（１７５ｍｇ、収率８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０８】

ステップ１０：化合物４９－１０の合成

４９－９（１５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５７５ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、およびジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液（２．４ｍＬ）をＤＭＡ（５．０ｍＬ）に溶解し、１００℃で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－１０（１５０ｍｇ、収率９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０９】

ステップ１１：化合物４９－１１の合成

４９－１０（３００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、中間体Ｍ１（４３４ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１３２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１．１１ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で４ｈ撹拌して反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－１１（４８０ｍｇ、収率８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１０】

ステップ１２：化合物４９－１２の合成

４９－１１（２５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８６．５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（２４０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（７７．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、およびＡｃＯＫ（１３９ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で１６ｈ撹拌して反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物４９－１２（２９３ｍｇ、収率７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１１】

ステップ１３：化合物４９－１３の合成

４９－１２（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、Ｍ１４（５４．９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$（８６．５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、および$Na_2CO_3$（５１．２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で０．５ｈ撹拌して反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）し、化合物４９－１３（６０ｍｇ、収率５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１２】

ステップ１４：化合物４９の合成

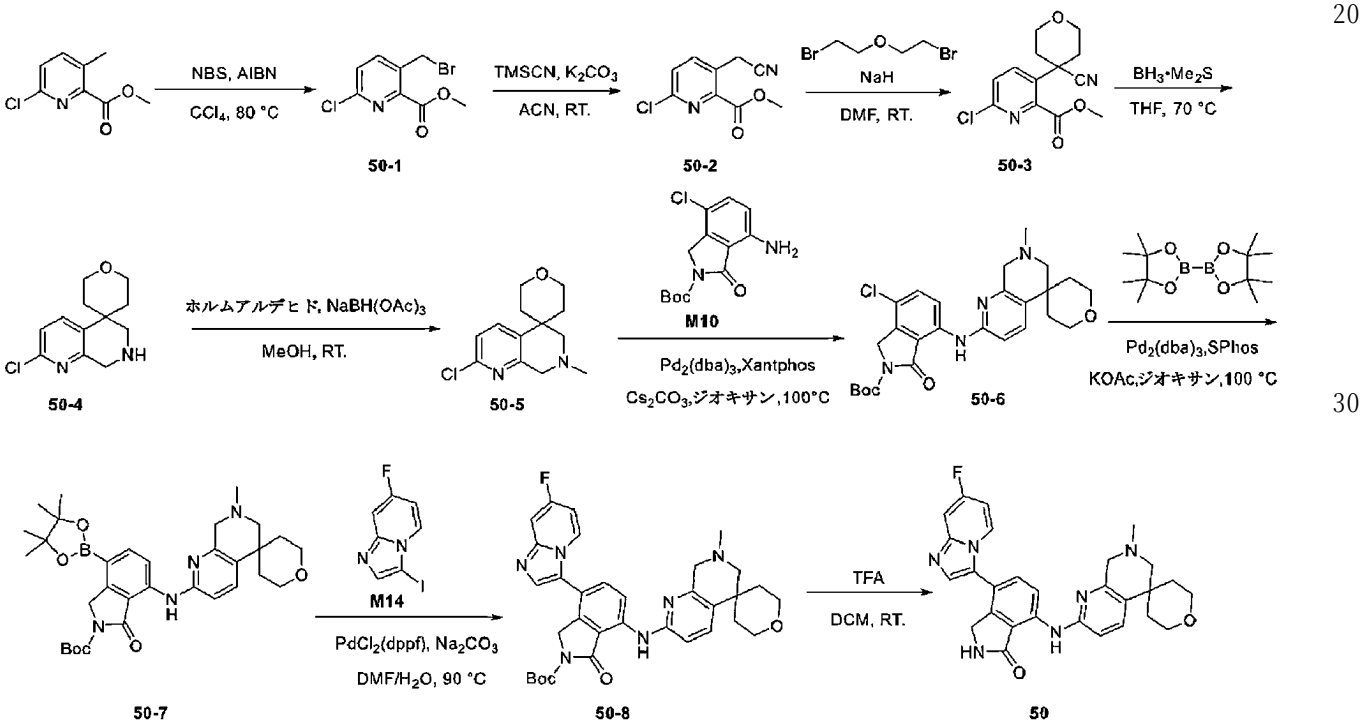
４９－１３（５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５．０ｍＬ）に溶解し、そして常温でＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えて１５分間撹拌して反応させた後、反応が完全

になった。飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、そしてジクロロメタンで抽出し、粗生成物を酢酸エチルおよびｎ－ヘキサンでスラリー化し、化合物４９（２５ｍｇ、収率６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２９．５［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．４、１８．８、８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３１３】

実施例５０：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７’－メチル－２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化５８】



【０３１４】

ステップ１：化合物５０－１の合成

室温で６－クロロ－３－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（５．００ｇ）を四塩化炭素（６０．００ｍＬ）に溶解し、そしてＮＢＳ（５．００ｇ）、およびＡＩＢＮ（４４０．００ｍｇ）を加え、窒素ガス保護条件下で、８０℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物５０－１（５．４３ｇ、収率８０．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８６．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１５】

ステップ２：化合物５０－２の合成

室温で化合物５０－１（５．００ｇ）、およびK_2CO_3（５．２３ｇ）をＡＣＮ（７０．００ｍＬ）に溶解し、そして氷浴の条件下で、ＴＭＳＣＮ（３．００ｇ）を徐々に滴下し、室温で１３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物５０－２（２．１５ｇ、収率５４．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１６】

ステップ３：化合物５０－３の合成

室温で化合物ＮａＨ（５２０．００ｍｇ）をＤＭＦ（３０．００ｍＬ）に溶解し、そして氷浴の条件下で、窒素ガス保護下で５０－２（２．００ｇ）を徐々に加え、温度を維持しながら０．５ｈ反応させた後、２，２’－ジブロモジエチルエーテル（３．５２ｇ）を徐々に滴下し、室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。氷浴の条件下で、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物５０－３（１．２０ｇ、収率４５．０２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１７】

ステップ４：化合物５０－４の合成

室温で化合物５０－３（１．２０ｇ）をＴＨＦ（３０．００ｍＬ）に溶解し、そして氷浴の条件下で、ボランジメチルスルフィド溶液（１．６ｍＬ、１０Ｍ）を徐々に滴下し、窒素ガス保護条件下で、７０℃で１６ｈ反応させ、反応を停止した。１ＭのＨＣｌ溶液でＰＨを１～２に調整し、７０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。２ＭのＮａＯＨ溶液でＰＨを８～９に調整し、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物５０－４（２５０．００ｍｇ、収率３０．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１８】

ステップ５：化合物５０－５の合成

室温で化合物５０－４（２５０．００ｍｇ）をＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）に溶解し、氷酢酸（１．００ｍＬ）を加え、そして氷浴の条件下で、窒素ガス保護条件下でホルムアルデヒド水溶液（１２７．００ｍｇ、３７％水溶液）を徐々に加え、１ｈ温度を維持しながら反応させた後、$NaBH(OAc)_3$（６６５．００ｍｇ）を徐々に滴下し、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨを８～９に調整し、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物５０－５（２０８．００ｍｇ、収率７９．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１９】

ステップ６：化合物５０－６の合成

室温で化合物５０－５（２０８．００ｍｇ）、Ｍ１０（２６７．００ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（７６．００ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（９４．００ｍｇ）、および炭酸セシウム（８００．００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的生成物５０－６（２００．００ｍｇ、収率４９．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２０】

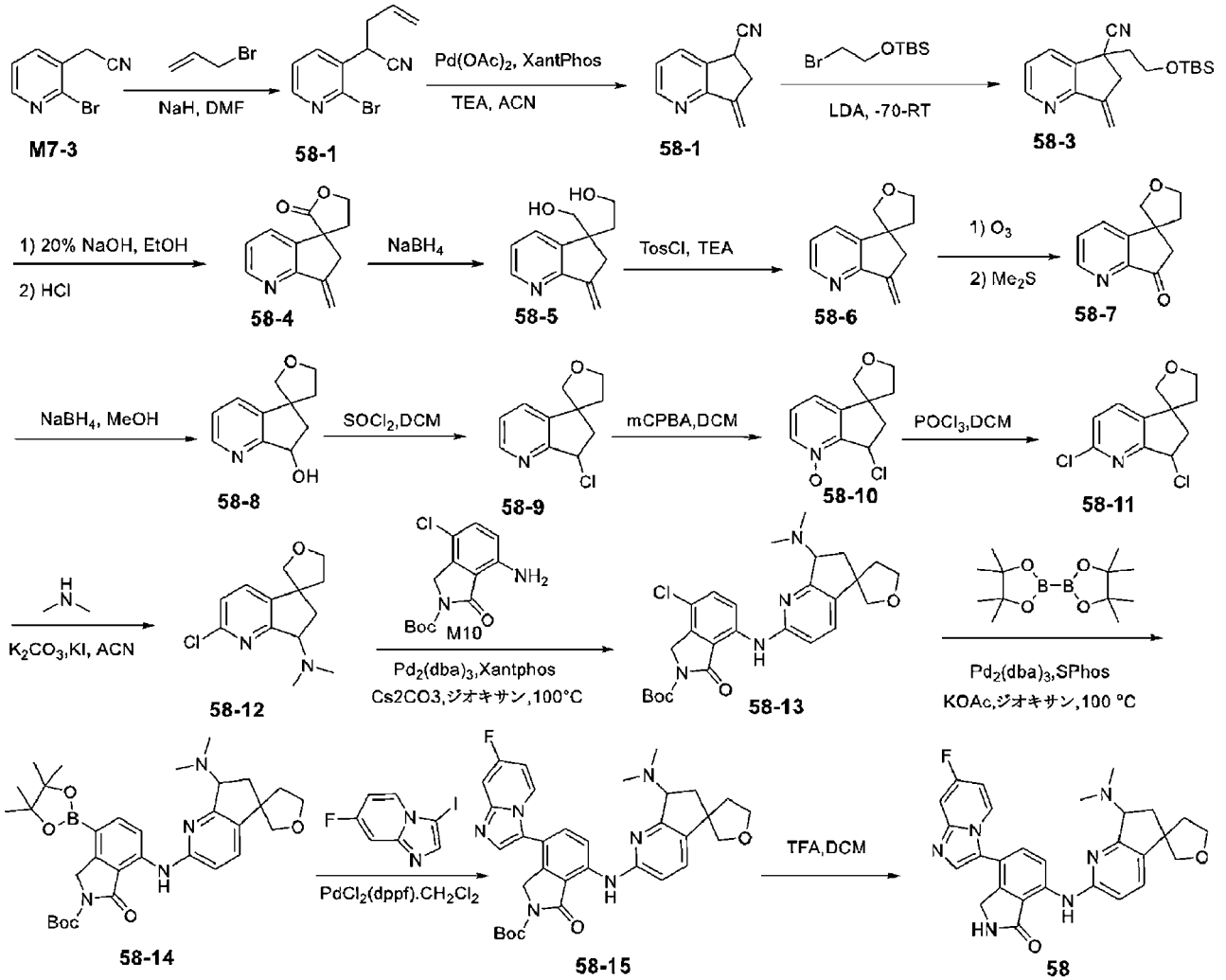
次の合成ステップは実施例２の合成調製方法を参照して化合物５０を得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ）

，８．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，２Ｈ）。

【０３２１】

実施例５８：化合物７－（（７－（ジメチルアミノ）－４’，５’，６，７－テトラヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，３’－フラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化５９】



【０３２２】

ステップ１：化合物５８－１の合成

ＮａＨ（２．０３ｇ、６０％、５０．７５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８０ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、化合物２－（２－ブロモピリジン－３－イル）アセトニトリル（１０．００ｇ、５０．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液１０ｍＬを加えた後、０℃で攪拌して３０ｍｉｎ反応させた。その後、２０ｍＬの臭化アリル（６．１４ｇ、５０．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液を滴下し、そして室温で一晩攪拌して反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：

ＥＡ＝８：１－３：１）し、化合物５８－１（９．６ｇ、収率８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２３】

ステップ２：化合物５８－２の合成

化合物５８－１（９．４６ｇ、３９．９０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．１８ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｘ（０．４６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１６．６４ｍＬ、１１９．７０ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１５０ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、９０℃で１６ｈ反応させた。反応が終了した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０－６５：３５）し、化合物５８－２（４．１ｇ、収率６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２４】

ステップ３：化合物５８－３の合成

化合物５８－２（４．１２ｇ、２６．３８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２００ｍＬ）に溶解し、－７８℃でＬＤＡ（１９．７８ｍＬ、２．００ｍｏｌ／Ｌ、３９．５７ｍｍｏｌ）を加えた後、０℃で攪拌して１５ｍｉｎ反応させた。その後、－７８℃で（２－ブロモエトキシ）－ｔ－ブチルジメチルシラン（９．４７ｇ、３９．５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液１０ｍＬを加え、そして室温で攪拌して８時間反応させた。飽和塩化アンモニウムを加えてクエンチし、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１－５：１）し、化合物５８－３（９．６ｇ、収率８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１５．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２５】

ステップ４：化合物５８－４の合成

化合物５８－３（４．０ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、５０ｍＬの２０％水酸化ナトリウム水溶液を加え、そして１００℃で加熱して１時間反応させ、原料反応が終了した後、４Ｎ塩酸でｐＨ＝２－３に調整し、その後、反応を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを加えてｐＨ＝７－８に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１－３：１）し、化合物５８－４（２．０ｇ、収率７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０２．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２６】

ステップ５：化合物５８－５の合成

氷浴下で、５８－４（２．０ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（９０ｍＬ）およびＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１．１３ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水および飽和塩化アンモニウムを加えてクエンチし、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）し、化合物５８－５（２．０ｇ、収率９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２７】

ステップ６：化合物５８－６の合成

化合物５８－５（２．００ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１．６３ｍＬ、１１．６９ｍｍｏｌ）を５０ｍＬのＤＣＭに溶解し、０℃でｐ－トルエンスルホニルクロリド（１．８６ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）を加え、そして常温で一晩反応させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１－３：１）し、化合物５８－６（０．７０ｇ、収率３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８８．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２８】

ステップ７：化合物５８－７の合成

化合物５８－６（０．９ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）とＤＣＭ（４０ｍＬ）との混合溶媒に溶解し、そして－４０℃～－２０℃でオゾンを通気し、反応が終

了した後にMe_2S（１．４９ｇ、２４．０３ｍｍｏｌ）を加え、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝４：１－１：１）し、化合物５８－７（０．７２ｇ、収率７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１９０．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２９】

ステップ８：化合物５８－８の合成

氷浴下で、５８－７（０．７１ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、氷浴を外し、常温で１時間反応させた。水を加えてクエンチし、減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、化合物５８－８（０．６９ｇ、収率９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１９２．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３３０】

ステップ９：化合物５８－９の合成

氷浴下で、５８－８（０．６９ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に塩化チオニル（１．３ｍＬ）を滴下し、氷浴を外し、４０℃まで昇温して１時間反応させた。減圧下で濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＰＥ：ＥＡ＝２０：８０）し、化合物５８－９（０．６９ｇ、収率９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３１】

ステップ１０：化合物５８－１０の合成

常温で５８－９（０．６０ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、常温でｍＣＰＢＡ（０．９８ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）を加え、そして常温で３ｈ反応させた後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応したことを確認した。飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）を加えて、常温で３０ｍｉｎ撹拌した後、ＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物５８－１０（４５０ｍｇ、収率６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２２５．１［Ｍ］$^+$。

【０３３２】

ステップ１１：化合物５８－１１の合成

５８－１０（４５０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、$POCl_3$（１．５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を加え、そして常温で１６ｈ反応させ後、ＬＣ－ＭＳにより、原料が完全に反応したことを確認した。飽和重炭酸ナトリウムを加えてｐＨ＝７－８に調整し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物５８－１１（３００ｍｇ、収率６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２４４．１［Ｍ］$^+$。

【０３３３】

ステップ１２：化合物５８－１２の合成

５８－１１（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５０９ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）、およびメチルアミンテトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）をＡＣＮ（５．０ｍＬ）に溶解し、８０℃で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物５８－１２（２００ｍｇ、収率６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３４】

ステップ１３：化合物５８－１３の合成

５８－１２（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、化合物Ｍ１０（２５７ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７２．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏ

ｓ（９４．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．７０ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で４ｈ撹拌反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物５８－１３（３００ｍｇ、収率７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３５】

ステップ１４：化合物５８－１４の合成

５８－１３（３００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１１０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（３０５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（９８．７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、およびＡｃＯＫ（１７７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で１６ｈ撹拌反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）し、化合物５８－１４（３００ｍｇ、収率８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３６】

ステップ１５：化合物５８－１５の合成

５８－１４（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、７－フルオロ－３－ヨードイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（４８．６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$（５４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）に溶解し、そして、窒素ガス保護下で、チューブを封止し、９０℃で０．５ｈ撹拌反応させた後、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）し、化合物５８－１５（５８ｍｇ、収率５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５９９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３７】

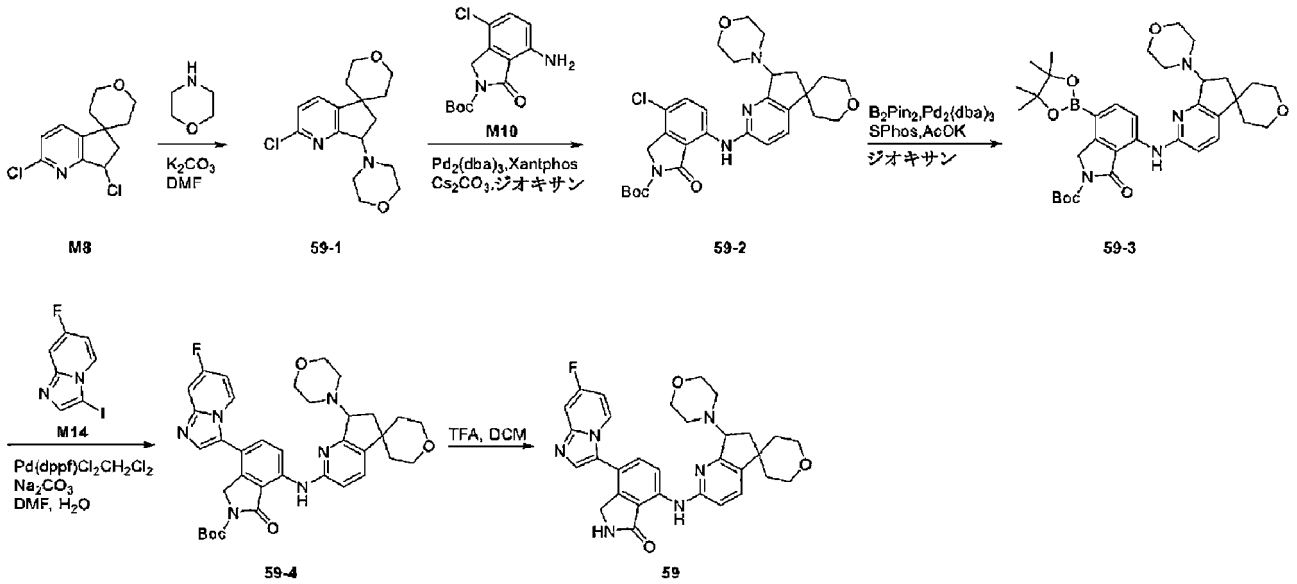
ステップ１６：化合物５８の合成

５８－１５（３５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）に溶解し、そして常温でＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えて１５分間撹拌して反応させた後、反応が完全になった。ロータリーエバポレーターで乾燥させ、逆相分取によって化合物５８（１６．２ｍｇ、収率５５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３２（ｓ，２Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝３０．７、２２．７Ｈｚ、４Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ）．

【０３３８】

実施例５９：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（７－モルホリン－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化６０】



【０３３９】

ステップ１：化合物５９－１の合成

中間体Ｍ８（２００．００ｍｇ）、モルホリン（２０２．００ｍｇ）、および炭酸カリウム（３２１．００ｍｇ）をＤＭＦ（３．００ｍＬ）に溶解し、８０℃で４ｈ反応させた。反応が終了した後、酢酸エチルおよび水を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、サンプル混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：４）で分離し、目的生成物５９－１（１７３．００ｍｇ、収率７２．３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３０９．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４０】

ステップ２：化合物５９－２の合成

５９－１（１７３．００ｍｇ）、Ｍ１０（１９０．００ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（５１．００ｍｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６５．００ｍｇ）、およびCs_2CO_3（５４７ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に溶解し、１００℃で３ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過してフィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：４）で分離し、目的生成物５９－２（１６４．００ｍｇ、収率５２．７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５５．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４１】

ステップ３：化合物５９－３の合成

５９－２（１６４．００ｍｇ）、B_2Pin_2（１５０．００ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（５４．００ｍｇ）、Ｓｐｈｏｓ（４９．００ｍｇ）、およびＡｃＯＫ（８７．００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に溶解し、１００℃で１４ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過してフィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：５）で分離し、目的生成物５９－３（１４７．００ｍｇ、収率７６．９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４７．５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４２】

ステップ４：化合物５９－４の合成

室温で化合物５９－３（１４７．００ｍｇ）、Ｍ１４（７７．００ｍｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（１９．００ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７２．００ｍｇ）をＤＭＦ（５．００ｍＬ）および水（１．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８５℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出

し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的生成物５９－４（７７．００ｍｇ、収率５１．７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６５５．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４３】

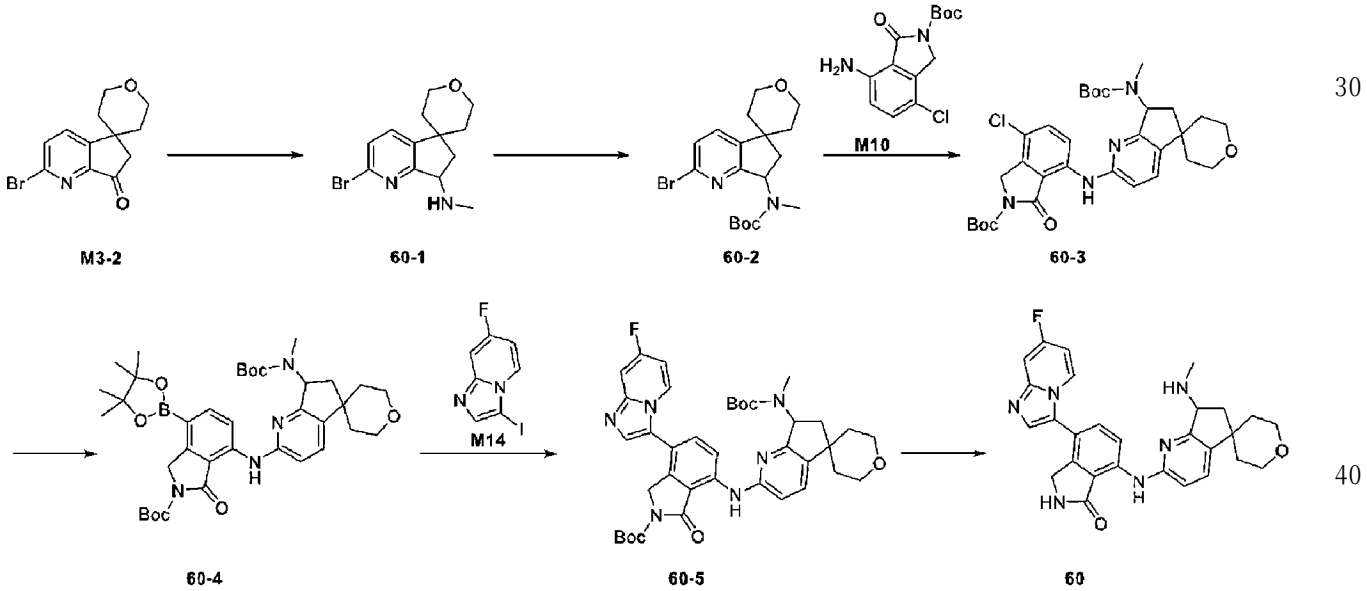
ステップ５：化合物５９の合成

室温で化合物５９－４（７７．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製し、目的生成物５９（２０．４０ｍｇ、純度９７．２９％、収率３０．４３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，４Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，２Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｓ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５５．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４４】

実施例６０：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（メチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化６１】



【０３４５】

ステップ１：化合物６０－１の合成

室温で中間体Ｍ３－２（３００．００ｍｇ）、メチルアミンテトラヒドロフラン溶液（１．５９ｍＬ、２．０ｍｏｌ／Ｌ）、およびチタン酸テトラエチル（２４２．５５ｍｇ）をＤＣＥ（１０．００ｍＬ）に加えた。室温で１ｈ反応させた後、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２００．４５ｍｇ）を加え、そして６０℃まで昇温して１ｈ反応させた

。反応液に５０ｍＬのＨ$_2$Ｏを加えて濾過し、フィルターケーキをＤＣＭで３回洗浄し、そして、３０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）で分離し、目的生成物６０－１（１６０．００ｍｇ、収率５０．６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４６】

ステップ２：化合物６０－２の合成

室温で６０－１（１６０．００ｍｇ）、ＤＭＡＰ（６．５７ｍｇ）をＤＣＭ（５．００ｍＬ）に加え、氷水浴下でＢｏｃ$_2$Ｏ（０．１９ｍＬ）を滴下し、そして室温で１ｈ反応させた。反応液を水（３０．００ｍＬ）に滴下し、さらに３０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝６０：４０）で分離し、目的生成物６０－２（１５５．００ｍｇ、収率７２．４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４７】

ステップ３：化合物６０－３の合成

室温で化合物６０－２（１２０．００ｍｇ）、Ｍ１０（８５．３８ｍｇ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２７．６５ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ／４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（３４．９５ｍｇ）、および炭酸セシウム（２９５．１９ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加えた。そして、Ｎ$_2$保護条件下で、１００℃で１ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝７０：３０）で分離し、目的生成物６０－３（１５０．００ｍｇ、収率８２．９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４８】

ステップ４：化合物６０－４の合成

室温で化合物６０－３（１８０．００ｍｇ）、Ｂ$_2$Ｐｉｎ$_2$（１５２．５７ｍｇ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（５５．０３ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（４９．３５ｍｇ）、および酢酸カリウム（８８．４４ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加えた。そして、Ｎ$_2$保護条件下で、１００℃で６ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝６７：３３）で分離し、目的生成物６０－４（１９０．００ｍｇ、収率９１．５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６９１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４９】

ステップ５：化合物６０－５の合成

室温で化合物６０－４（１８０．００ｍｇ）、Ｍ１４（８６．４９ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２２．４６ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（８７．４７ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、１００℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）で分離し、目的生成物６０－５（１５０．００ｍｇ、収率７８．０３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６９９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５０】

ステップ６：化合物６０の合成

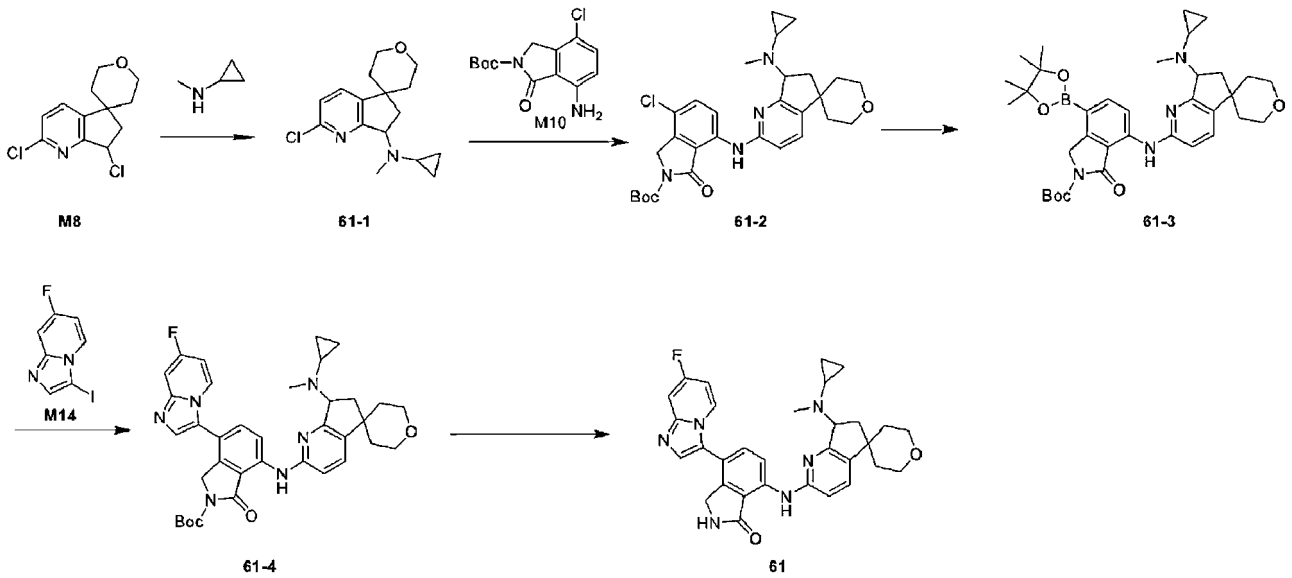
室温で化合物６０－５（１５０．００ｍｇ）、およびＴＦＡ（１．００ｍＬ）をＤＣＭ（２．００ｍＬ）に加え、そして室温で３０ｍｉｎ反応させた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でＰＨ＝９に調整し、さらに３０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９０：１０）で分離し、目的生成物６０（１９．５０ｍｇ、収率１７．３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１６（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（

ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄｄ，Ｊ＝４２．１、１２．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３５１】

実施例６１：化合物７－（（７－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オン

【化６２】



【０３５２】

ステップ１：化合物６１－１の合成

Ｍ８（３００ｍｇ）、Ｎ－メチルシクロプロピルアミン（２４８ｍｇ）、炭酸カリウム（４８２ｍｇ）、およびヨウ化カリウム（３９ｍｇ）を秤量して、ＡＣＮ（１０ｍＬ）を加え、８０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。不溶物を濾別し、残渣をＤＣＭで洗浄して濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物６１－１（２３０ｍｇ、収率６７．５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９３．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５３】

ステップ２：化合物６１－２の合成

６１－１（２６５ｍｇ）、Ｍ１０（３０７ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（８３ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１０５ｍｇ）、および炭酸セシウム（８８５ｍｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で４ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物６１－２（６７９ｍｇ、収率１３９．１８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５４】

ステップ３：化合物６１－３の合成

６１－２（６７０ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（６３１ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（３４１ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（３０６ｍｇ）、およびＫＯＡｃ（３６６ｍｇ）を秤量してジオキサン（１０ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で８ｈ反応させ、

反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物６１－３（２９０ｍｇ、３７．００％）、ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３１．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５５】

ステップ４：化合物６１－４の合成

６１－３（２９０ｍｇ）、Ｍ１４（１４５ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３８ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（１４６ｍｇ）を秤量してＤＭＦ（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。不溶物を濾別し、残渣をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）で分離し、目的生成物６１－４（１２０ｍｇ、収率４０．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３９．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５６】

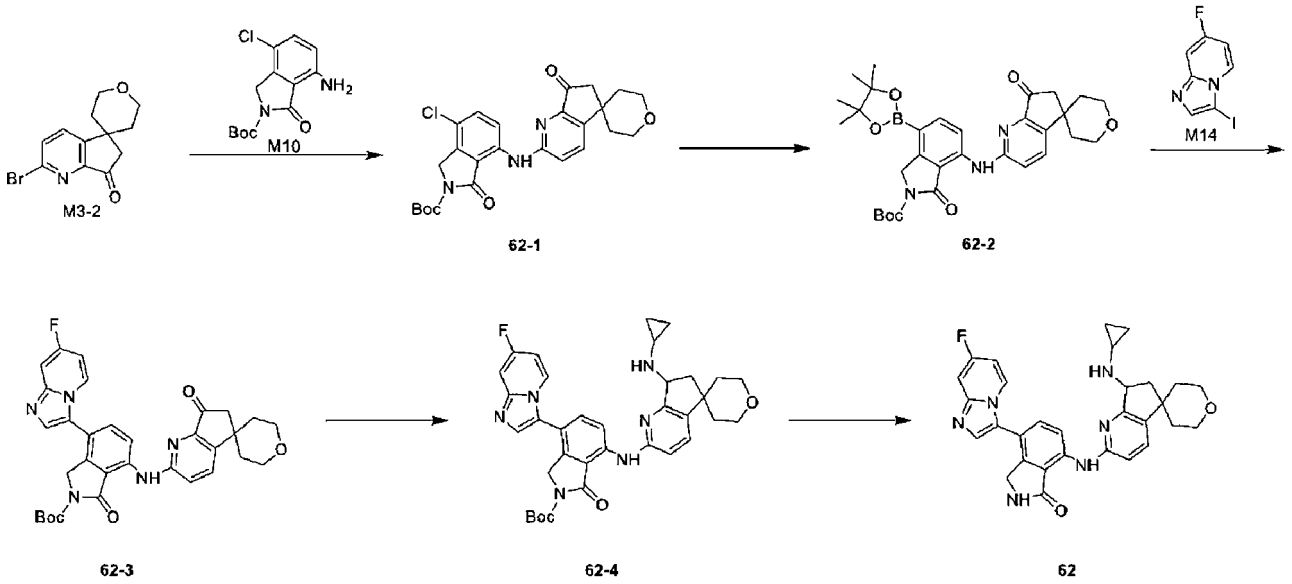
ステップ５：化合物６１の合成

化合物６１－４（１２０ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（１．５ｍＬ）およびメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（３ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離して精製し、目的生成物６１（４１．９ｍｇ、収率４１．４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３９．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．２４（ｓ，２Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．６３－８．５３（ｍ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝３９．３Ｈｚ，２Ｈ），０．８７（ｓ，２Ｈ）．

【０３５７】

実施例６２：化合物７－（（７－（シクロプロピルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オン

【化６３】



【０３５８】

ステップ１：化合物６２－１の合成

Ｍ３－２（７００ｍｇ）、Ｍ１０（８４２ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２２７ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２８７ｍｇ）、および炭酸セシウム（２．４３ｇ）を秤量してジオキサン（１５ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で４ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で分離し、目的生成物６２－１（１．２０ｇ、収率８４．１２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４８４．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５９】

ステップ２：化合物６２－２の合成

６２－１（１．０１ｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（１．０６ｇ）、$Pd_2(dba)_3$（５７３ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（５１４ｍｇ）、およびＫＯＡＣ（６１５ｍｇ）を秤量してジオキサン（２５ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で８ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物６２－２（１．１０ｇ、９１．５９％）、ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５７６．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６０】

ステップ３：化合物６２－３の合成

６２－２（２．２０ｇ）、Ｍ１４（１．２０ｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（３１２ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（１．２２ｇ）を秤量してＤＭＦ（４０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。不溶物を濾別し、残渣をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）で分離し、目的生成物６２－３（１．６３ｇ、収率７３．０６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５８４．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６１】

ステップ４：化合物６２－４の合成

６２－３（１５０ｍｇ）、シクロプロピルアミン（７３ｍｇ）、およびチタン酸テトラエチル（１７６ｍｇ）を秤量してＤＣＥ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）を加え、室温条件下で１ｈ反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４８ｍｇ）に徐々に加え、８

０℃まで昇温して２ｈ反応させ、反応を停止した。ＤＣＭで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物６２－４（１７５ｍｇ、収率１０９．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２５．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６２】

ステップ５：化合物６２の合成

化合物６２－４（３５０ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離して精製し、目的生成物６２（５１．４０ｍｇ、収率１７．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２５．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

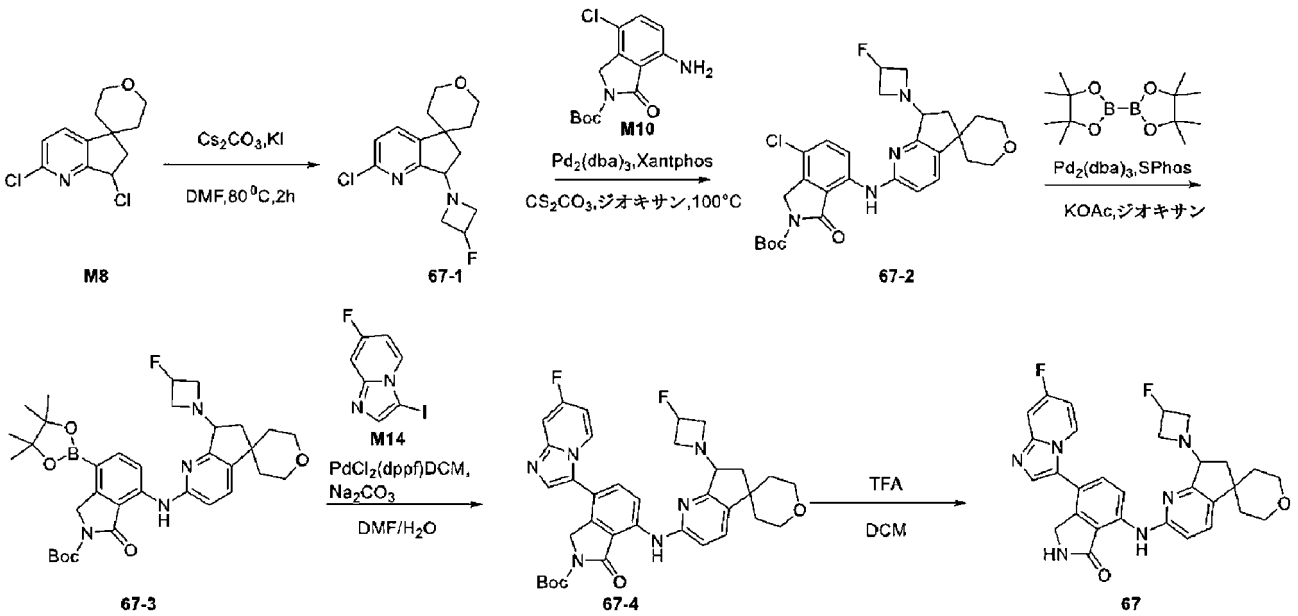
【０３６３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝１４．７、５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｄｔ，Ｊ＝３８．８、１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｔｄ，Ｊ＝１２．９、４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄｔ，Ｊ＝１５．９、７．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９６－０．８０（ｍ，３Ｈ）．

【０３６４】

実施例６７：化合物７－（７－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドリン－１－オンの合成

【化６４】



【０３６５】

ステップ１：中間体６７－１の合成

室温で化合物Ｍ８（３００．００ｍｇ）、ＫＩ（３９．６０ｍｇ）、炭酸カリウム（９

６３．７０ｍｇ）、および３－フルオロアゼチジン塩酸塩（６４８．１０ｍｇ）をＤＭＦ（６．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、温度を８０℃に維持しながら、２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５～６５：３５）で分離し、目的生成物６７－１（２５０．００ｍｇ、収率７２．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９７．７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６６】

ステップ２：中間体６７－２の合成

室温で化合物６７－１（２５０．００ｍｇ）、中間体Ｍ１０（２７４．３５ｍｇ）、$Ｐｄ_2$（ｄｂａ）$_3$（７４．０８ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（９３．５６ｍｇ）、および炭酸セシウム（７９０．４７ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物６７－２（２５０．００ｍｇ、収率５６．９３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４４．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６７】

ステップ３：中間体６７－３の合成

室温で化合物６７－２（２５０．００ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（２３３．８３ｍｇ）、$Ｐｄ_2$（ｄｂａ）$_3$（８４．３４ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（７５．６２ｍｇ）、および酢酸カリウム（１３５．５５ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、１００℃で１２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物６７－３（１６０．００ｍｇ、収率５４．７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３４．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６８】

ステップ４：中間体６７－４の合成

室温で化合物６７－３（１００．００ｍｇ）、Ｍ１４（４９．５７ｍｇ）、［$ＰｄＣｌ_2$（ｄｐｐｆ）］$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（１２．８２ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５０．１１ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．８０ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物６７－４（８０．００ｍｇ、収率７８．９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４３．７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６９】

ステップ５：化合物６７の合成

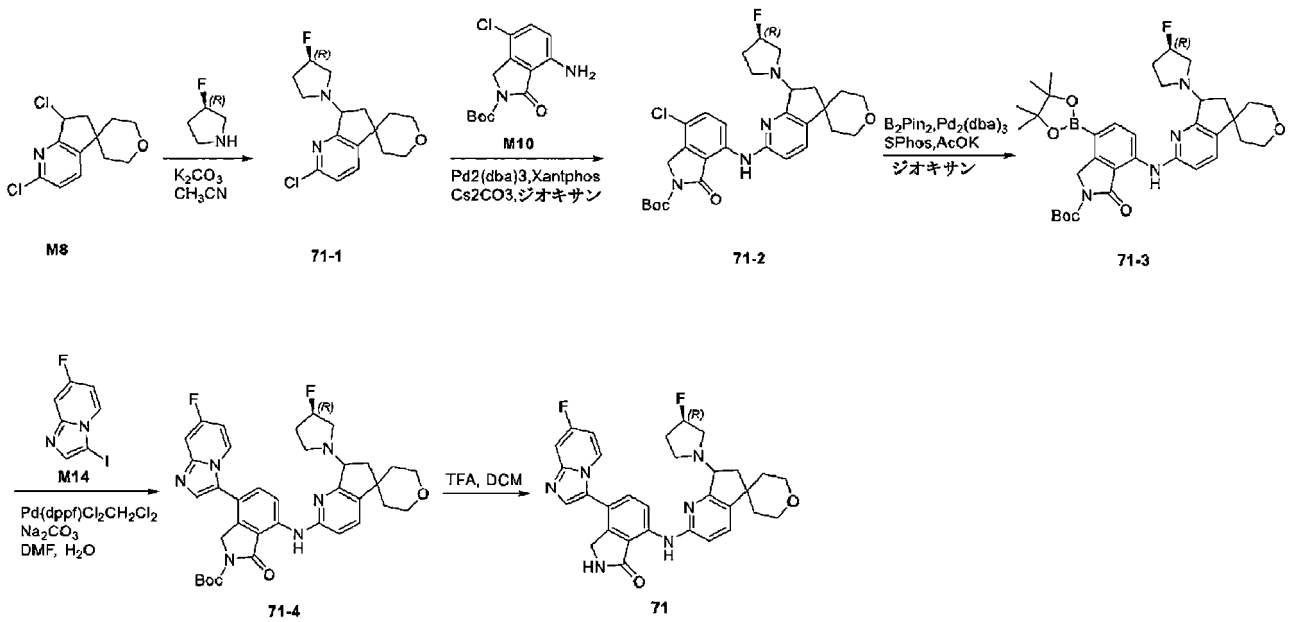
室温で化合物６７－４（８０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、$Ｎ_2$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（０．８０ｍＬ）を加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、反応液に５ｍＬ$Ｈ_2Ｏ$および５ｍＬのＤＣＭを加え、そしてＮａＯＨを加えてＰＨ＞１２に調整し、そして、１５ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、粗生成物を得て５．００ｍＬのメタノールに加えてスラリー化し、濾過して乾燥し、目的生成物６７（３７．５０ｍｇ、収率５５．５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４３．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１０．１４（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），

３．８９－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ）。

【０３７０】

実施例７１：４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オン

【化６５】



【０３７１】

ステップ１：化合物７１－１の合成

Ｍ８（３００．００ｍｇ）、３（Ｒ）－フルオロピロリジン塩酸塩（３１０ｍｇ）、および炭酸カリウム（４８１ｍｇ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）に溶解し、８０℃で１２ｈ反応させた。反応が終了した後、酢酸エチルおよび水を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）で分離し、目的生成物７１－１（２８０ｍｇ、収率７７．５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１１．１４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７２】

ステップ２：化合物７１－２の合成

７１－１（２８０ｍｇ）、Ｍ１０（３０６ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（８２ｍｇ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１０４ｍｇ）、およびCs_2CO_3（８８０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、１１０℃で５ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過してフィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）で分離し、目的生成物７１－２（２００ｍｇ、収率３９．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５７．３７［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７３】

ステップ３：化合物７１－３の合成

７１－２（２００ｍｇ）、B_2Pin_2（１８２ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（６５ｍｇ）、Ｓｐｈｏｓ（５９ｍｇ）、およびＡｃＯＫ（１０５ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、１００℃で６ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過してフィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）で分離し、目的生成物７１－３（１７１ｍｇ、収率７３．４４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４９．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７４】

ステップ４：化合物７１－４の合成

室温で化合物７１－３（１７１ｍｇ）、Ｍ１４（１０４ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２１ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（８３ｍｇ）をＤＭＦ（４．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物７１－４（１３８ｍｇ、収率７９．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６５７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７５】

ステップ５：化合物７１の合成

室温で化合物７１－４（１３８ｍｇ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１７：１）で分離して生成物を得て、２ＭのＨＣｌ水で溶解して塩となり、目的生成物の塩酸塩７１（４７．６０ｍｇ、収率３９．８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５７．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

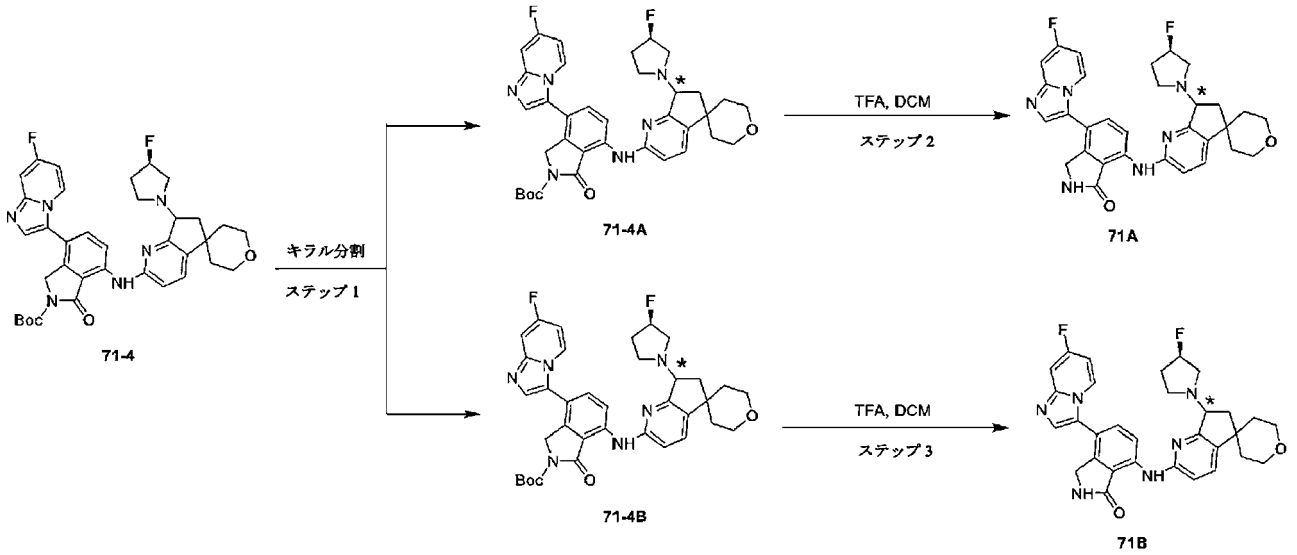
【０３７６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．２７（ｓ，１Ｈ），１０．３１－１０．１５（ｍ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），８．８４－８．４７（ｍ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．３５（ｍ，１Ｈ），５．１８－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．００－３．７９（ｍ，７Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，１Ｈ）．

【０３７７】

化合物７１Ａおよび７１Ｂの合成：

【化６６】



＊は、R配置またはＳ配置を表し、71-4Aまたは71-4BはそれぞれR配置またはS配置のうちの1つである。

【０３７８】

ステップ１：化合物７１－４Ａおよび７１－４Ｂの合成

７１－４サンプルの調製：２００ｍｇのサンプル７１－４を６ｍｌのジクロロメタン：メタノール（３：２）溶液に溶解した。クロマトグラフィー条件：１、キラル分割カラムＹＭＣ　ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｏｓｅ－ＳＢ２５０×２０．０ｍｍＳ－５ｕｍ；２、装置型式ＧＩＬＳＯＮＧＸ－２７１；３、移動相、移動相Ａをｎ－ヘキサンとし、移動相Ｂを０．１％ジヘキシルアミンのエタノール溶液とし、移動相Ａ：移動相Ｂが６：４であるアイソクラティック溶出とし、流速を２０ｍｌ／ｍｉｎとし、波長を２５４ｎｍとして室温で分離した。化合物７１－４Ａ（ピーク１）：保持時間＝１３．５６６ｍｉｎ、回収量７０ｍｇ；化合物７１－４Ｂ（ピーク２）：保持時間＝２０．６４５ｍｉｎ、回収量５５ｍｇ。

【０３７９】

ステップ２：化合物７１Ａの合成

室温で化合物７１－４Ａ（７０ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）し、分離して生成物７１Ａ（２５．９０ｍｇ、純度９８．０９％、収率４２．８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５７．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８０】

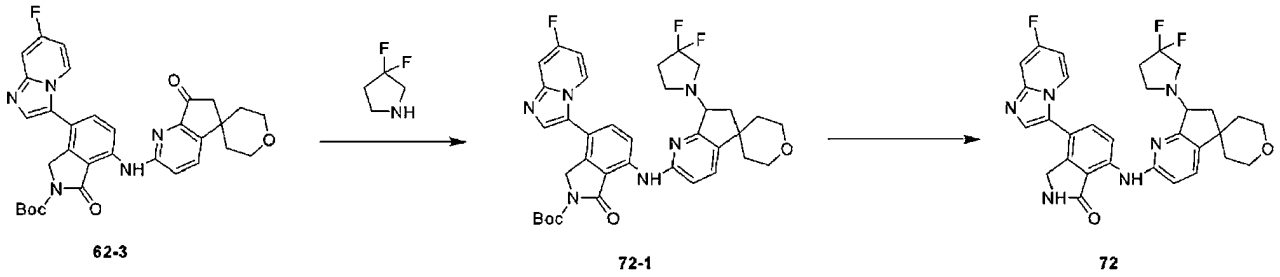
ステップ３：化合物７１Ｂの合成

室温で化合物７１－４Ｂ（５５ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）し、分離して生成物７１Ｂ（２１．８０ｍｇ、純度９９．４４％、収率４６．５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５５７．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８１】

実施例７２：化合物７－（（７－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オン

【化６７】



【０３８２】

ステップ１：化合物７２－１の合成

化合物６２－３（３００ｍｇ）、３，３－ジフルオロピロリジン（１６５ｍｇ）、およびチタン酸テトラエチル（１１７ｍｇ）を秤量してＤＣＥ（５ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）を加え、室温条件下で１ｈ反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９７ｍｇ）を徐々に加え、８０℃まで昇温して２ｈ反応させ、反応を停止した。ＤＣＭで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物７２－１（２９０ｍｇ、収率８３．６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６７５．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８３】

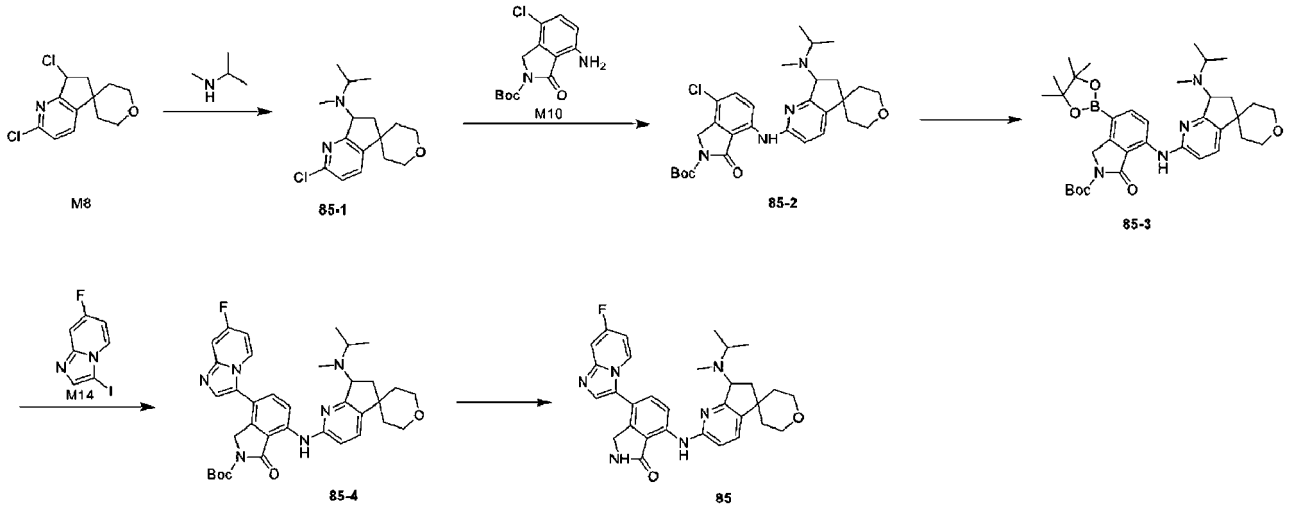
ステップ２：化合物７２の合成

化合物７２－１（１００ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離し、精製し、目的生成物７２（２６．２０ｍｇ、収率３０．７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５７５．４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１４．８、８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝３３．７、１８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－３．４７（ｍ，１１Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３８４】

実施例８５：４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（イソプロピル（メチル）アミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オン

【化６８】



【０３８５】

ステップ１：化合物８５－１の合成

Ｍ８（３００ｍｇ）、Ｎ－メチルイソプロピル（２５５ｍｇ）、炭酸カリウム（４８２ｍｇ）、およびヨウ化カリウム（３９ｍｇ）を秤量してＡＣＮ（１０ｍＬ）に加え、８０℃の条件下で１２ｈ反応させ、反応を停止した。不溶物を濾別し、残渣をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）で分離し、目的生成物８５－１（４００ｍｇ、収率１１６．７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９５．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８６】

ステップ２：化合物８５－２の合成

８５－１（３８０ｍｇ）、Ｍ１０（４３７ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（１１８ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１４９ｍｇ）、および炭酸セシウム（１．２６ｇ）を秤量してジオキサン（１５ｍＬ）に加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で４ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３３：１）で分離し、目的生成物８５－２（７２９ｍｇ、収率１０４．５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４１．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８７】

ステップ３：化合物８５－３の合成

８５－２（７１９ｍｇ）、ビス(ピナコラト)ジボロン（６７５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（３６５ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（３２７ｍｇ）、およびＫＯＡＣ（３９１ｍｇ）を秤量してジオキサン（１５ｍＬ）を加え、窒素ガス保護、１２０℃の条件下で８ｈ反応させ、反応を停止した。珪藻土で吸引ろ過し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で分離し、目的生成物８５－３（３２４ｍｇ、３８．５４％）、ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３３．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８８】

ステップ４：化合物８５－４の合成

８５－３（３２４ｍｇ）、Ｍ１４（１６１ｍｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（４２ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（１６３ｍｇ）を秤量してＤＭＦ（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で２ｈ反応させ、反応を停止した。不溶物を濾別し、残渣をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）で分離し、目的生成物８５－４（３００ｍｇ、収率９１．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４１．３６［Ｍ＋Ｈ

］＋。

【０３８９】

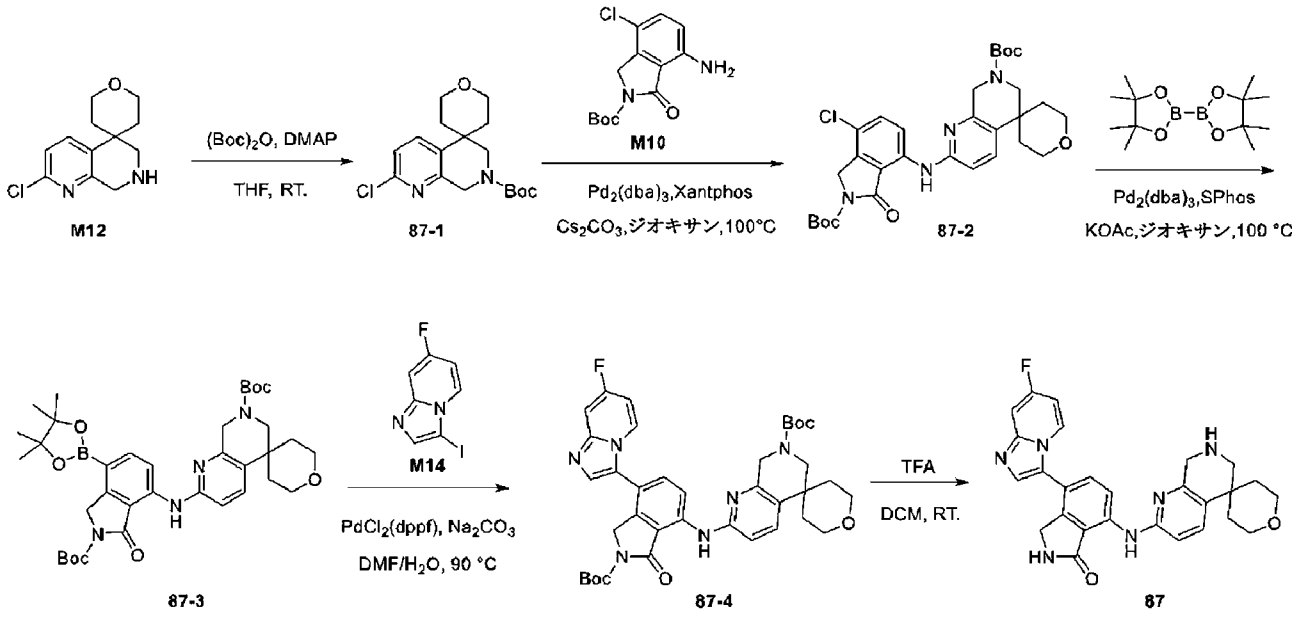
ステップ５：化合物８５の合成

化合物８５－４（３００ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離し、精製し、目的生成物８５（１３３．６０ｍｇ、収率５２．７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４１．５０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），９．９７（ｄ，Ｊ＝３９．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝１４．５、８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．４、１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝６．８、４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２４－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．０１（ｍ，３Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄｄ，Ｊ＝１２．１、８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．３３（ｍ，８Ｈ）．

【０３９０】

実施例８７：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オン

【化６９】



【０３９１】

ステップ１：化合物８７－１の合成

室温で化合物Ｍ１２（２５０．００ｍｇ）、およびＤＭＡＰ（６４．００ｍｇ）をＴＨＦ（６．００ｍＬ）に加え、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（４５７．００ｍｇ）を徐々に滴下した。室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物８７－１（１３６．００ｍｇ、収率３８．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３３９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３９２】

ステップ２：化合物８７－２の合成
室温で化合物８７－１（１３０．００ｍｇ）、Ｍ１０（１３０．１７ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（３５．１６ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（４４．３８ｍｇ）、および炭酸セシウム（３７５．０５ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１．５：１）で分離し、目的生成物８７－２（８５．００ｍｇ、収率３７．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５８５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３９３】
ステップ３：化合物８７－３の合成
室温で化合物８７－２（８５．００ｍｇ）、B_2Pin_2（７３．７９ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２６．６５ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ（２３．８５ｍｇ）、および酢酸カリウム（４２．７８ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で６ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２４：１）で分離し、目的生成物８７－３（８０．００ｍｇ、収率８１．３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６７７．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

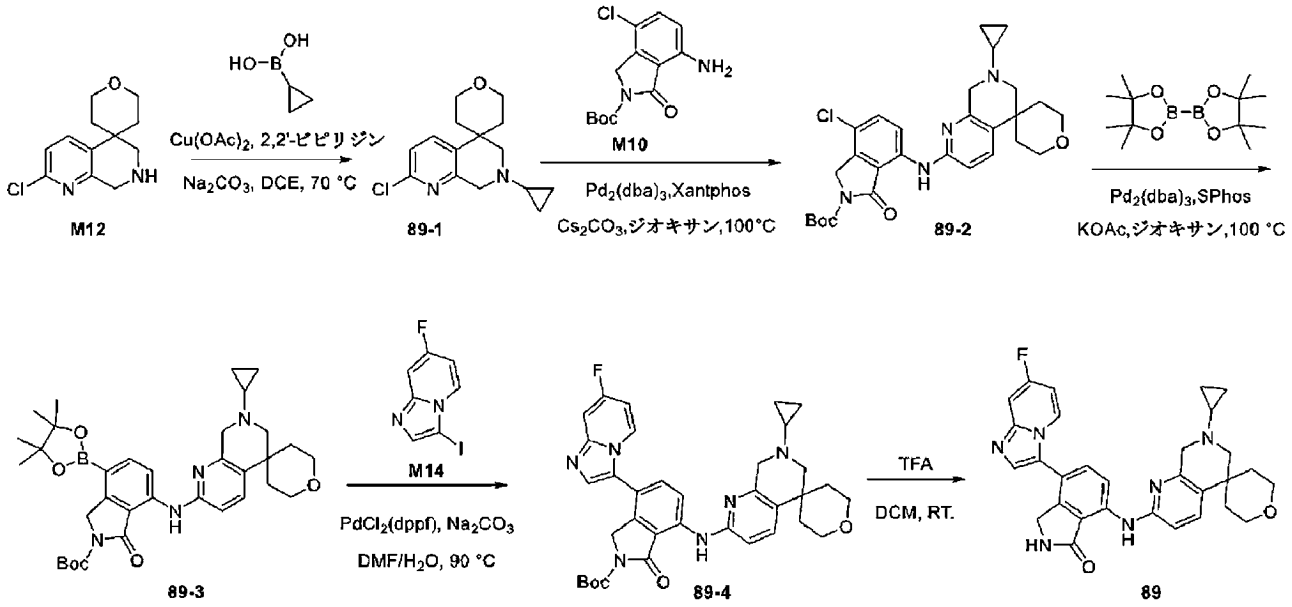
【０３９４】
ステップ４：化合物８７－４の合成
室温で化合物８７－３（８０．００ｍｇ）、Ｍ１４（３７．１８ｍｇ）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（１０．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．５８ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８５℃で４０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２４：１）で分離し、目的生成物８７－４（５０．００ｍｇ、収率６１．７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６８５．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３９５】
ステップ５：化合物８７の合成
室温で化合物８７－４（５０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、スラリー化し、目的生成物８７（３０．４０ｍｇ、純度９９．４０％、収率８５．９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），１．９５－３．８６（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ）．

【０３９７】
実施例８９：７－（（７’－シクロプロピル－２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オン

【化７０】



【０３９８】

ステップ１：化合物８９－１の合成

室温で化合物Ｍ１２（２５０．００ｍｇ）、シクロプロピルボロン酸（１８０．００ｍｇ）、酢酸銅（１９０．００ｍｇ）、２，２’－ビピリジン（１６３．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（２２２．００ｍｇ）をＤＣＥ（６．００ｍＬ）に加え、７０℃で４ｈ反応させ、反応を停止した。一定量のアンモニア水を加え、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で分離し、目的生成物８９－１（１３０．００ｍｇ、収率４５．４４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９９】

ステップ２：化合物８９－２の合成

室温で化合物８９－１（１３０．００ｍｇ）、Ｍ１０（１４５．１７ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．０２ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ／４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（５１．９０ｍｇ）、および炭酸セシウム（４３８．２９ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）で分離し、目的生成物８９－２（６７．００ｍｇ、収率２８．４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４００】

ステップ３：化合物８９－３の合成

室温で化合物８９－２（６７．００ｍｇ）、B_2Pin_2／ビス(ピナコラト)ジボロン（６２．８８ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（２２．７１ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（２０．３２ｍｇ）、酢酸カリウム（３６．４５ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で６ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物８９－３（７０．００ｍｇ、収率９１．７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１７．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０１】

ステップ４：化合物８９－４の合成

室温で化合物８９－３（７０．００ｍｇ）、Ｍ１４（３５．６９ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１０．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．５８ｍ

ｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８５℃で４０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２４：１）で分離し、目的生成物８９－４（５０．００ｍｇ、収率７０．５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２５．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０２】

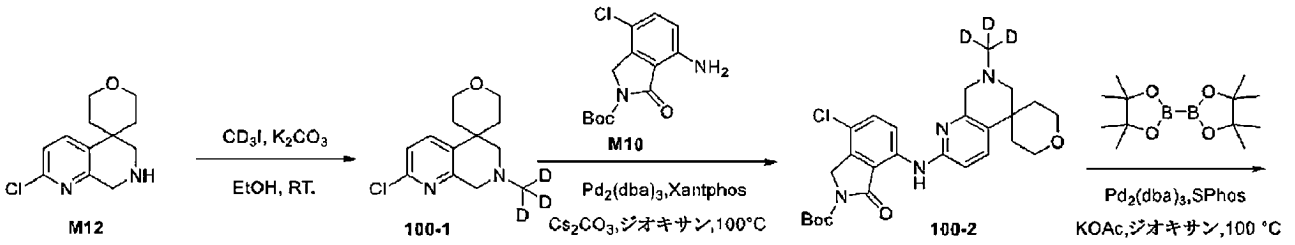
ステップ５：化合物８９の合成

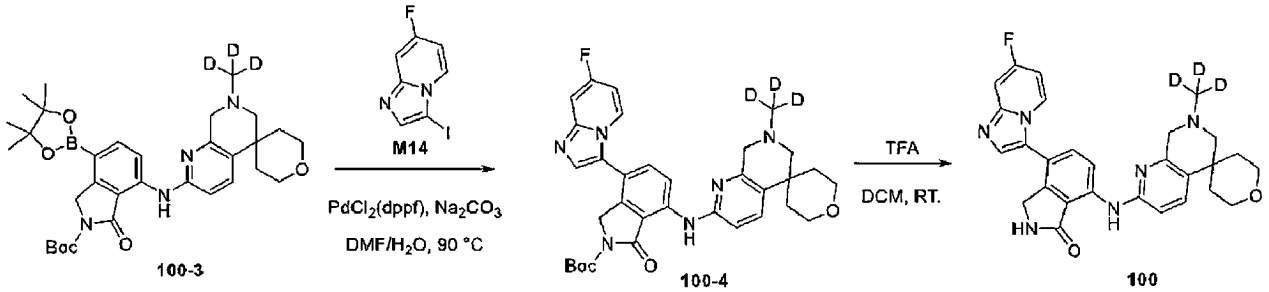
室温で化合物８９－４（５０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、スラリー化し、目的生成物８９（２８．００ｍｇ、純度９９．２２％、収率５５．１７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０３】

実施例１００：化合物４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７’－（メチル－ｄ３）－２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オン

【化７１】





【０４０４】

ステップ１：化合物１００－１の合成

室温で化合物Ｍ１２（２５０．００ｍｇ）、および炭酸カリウム（２８３．６９ｍｇ）をエタノール（１０．００ｍＬ）に加え、重水素化ヨードメタン（２２３．１７ｍｇ）を徐々にを滴下した。室温で１６ｈ反応させ、反応を停止した。一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１００－１（２０７．００ｍｇ、収率７８．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０５】

ステップ２：化合物１００－２の合成

室温で化合物１００－１（２０７．００ｍｇ）、Ｍ１０（２５６．１７ｍｇ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（７２．０２ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ／４，５－ビス（ジフェニルホスフ

ィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（９１．９０ｍｇ）、および炭酸セシウム（７７２．２９ｍｇ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１００－２（１４９．００ｍｇ、収率３６．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５０２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０６】

ステップ３：化合物１００－３の合成

室温で化合物１００－２（１４９．００ｍｇ）、B_2Pin_2／ビス(ピナコラト)ジボロン（１５１．８８ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（５５．７１ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（４９．３２ｍｇ）、および酢酸カリウム（８７．４５ｍｇ）を１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で６ｈ反応させた。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１００－３（７６．００ｍｇ、収率４３．１８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５９４．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０７】

ステップ４：化合物１００－４の合成

室温で化合物１００－３（７６．００ｍｇ）、Ｍ１４（４０．６９ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１１．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４１．５８ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８５℃で４０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液に一定量の水を加え、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１００－４（５０．００ｍｇ、収率６４．９３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６０２．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４０８】

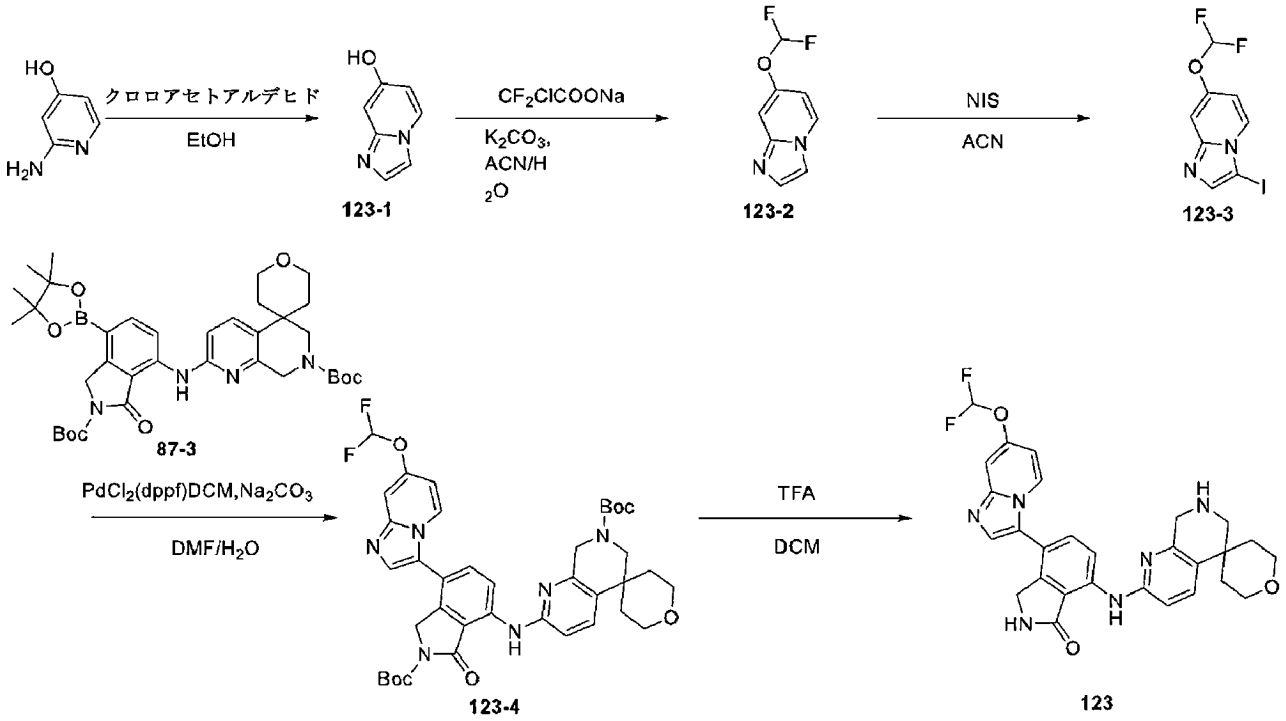
ステップ５：化合物１００の合成

室温で化合物１００－４（５０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、スラリー化し、目的生成物１００（３０．７．００ｍｇ、純度９６．４６％、収率５９．２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，２Ｈ），３６３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，２Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５４（ｍ，２Ｈ）．

【０４０９】

実施例１２３：化合物４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化７２】



【０４１０】

ステップ１：化合物１２３－１の合成

室温で化合物２－アミノ－４－ヒドロキシピリジン（２．００ｇ）、クロロアセトアルデヒド（１０．６９ｇ、４０％水溶液）をエタノール（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８０℃で温度を維持しながら、１８ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物１２３－１（２．２ｇ、収率９０．３０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１１】

ステップ２：化合物１２３－２の合成

室温で化合物１２３－１（１．００ｇ）、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（５．６８ｇ）、および炭酸カリウム（２．０６ｇ）を水（７．５ｍＬ）およびアセトニトリル（３７．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、１１０℃で温度を維持しながら、２４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液についてそのまま固形物を濾別し、さらに１０ｍＬの（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で固形物を洗浄し、３回繰り返し、母液を合わせ、濃縮して乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３～９０：１０）で分離し、目的粗生成物１２３－２（１．４ｇ、収率１０１．９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１２】

ステップ３：化合物１２３－３の合成

室温で化合物粗生成物１２３－２（５００．００ｍｇ）をアセトニトリル（１０．００ｍＬ）に加え、そして氷水浴の条件下で、ＮＩＳ（７３３．１０ｍｇ）を徐々に数回に分けて加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま５０ｍＬの水に加えてクエンチし、さらに１０ｍＬのＤＣＭで３回抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮して乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３～９０：１０）で分離し、目的生成物１２３－３（７５ｍｇ、収率８．９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１３】

ステップ４：化合物１２３－４の合成

室温で化合物１２３－３（２５．２０ｍｇ）、化合物８７－３（５０．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６．０４ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（２３．５０ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９０℃で４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物１２３－４（３０．００ｍｇ、収率５５．４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：７３３．７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１４】

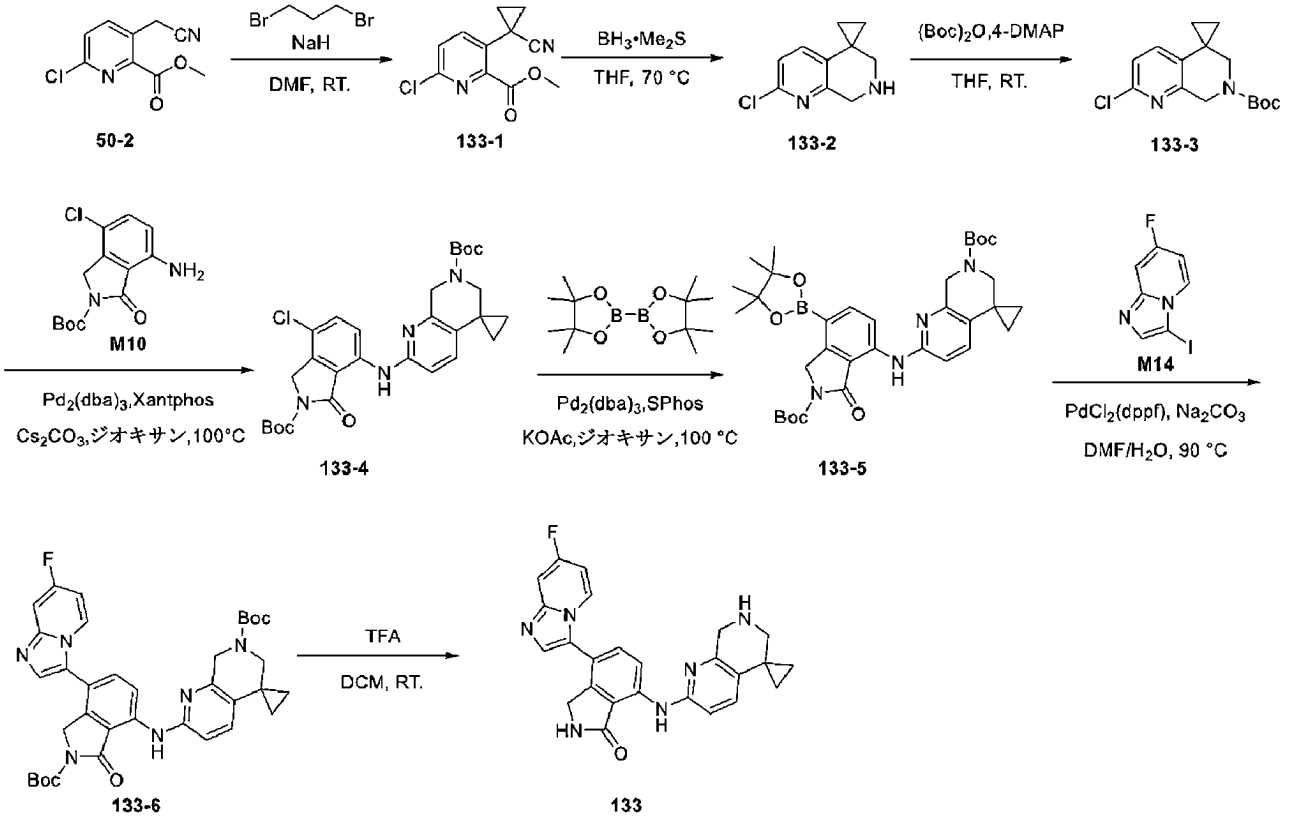
ステップ５：化合物１２３の合成

室温で化合物１２３－４（３０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１２３（２．２０ｍｇ、純度９９．４２％、収率１０．０４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３３．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２７（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，２Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．４、２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４、４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、４Ｈ），２．０２（ｔｄ，Ｊ＝１３．６、４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４１５】

実施例１３３：化合物７－（（７’，８’－ジヒドロ－６’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）－４－（７－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化７３】



【０４１６】
ステップ１：化合物１３３－１の合成
室温で化合物ＮａＨ（２．１８ｇ）をＤＭＦ（４０．００ｍＬ）に溶解し、そして氷浴の条件下で、窒素ガス保護条件下で、ＤＭＦ（１０．００ｍＬ）に溶解した５０－２（５．００ｇ）を徐々に加え、０．５ｈ温度を維持しながら反応させた後、１，２－ジブロモエタン（３．５２ｇ）を徐々に滴下し、室温で３ｈ反応させ、反応を停止した。氷浴の条件下で、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物１３３－１（１．２８ｇ、収率２２．７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３６．７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４１７】
ステップ２：化合物１３３－２の合成
室温で化合物１３３－１（１．２８ｇ）をＴＨＦ（２０．００ｍＬ）に溶解し、そして氷浴の条件下で、ボランジメチルスルフィド溶液（２．１６ｍＬ、１０Ｍ）を徐々に滴下し、窒素ガス保護条件下で、７０℃で２０ｈ反応させ、反応を停止した。１ＭのＨＣｌ溶液でＰＨを１～２に調整し、７０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。２ＭのＮａＯＨ溶液でＰＨを８～９に調整し、ＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１３３－２（２４０．００ｍｇ、収率２２．７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２３７．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４１８】
ステップ３：化合物１３３－３の合成
室温で化合物１３３－２（２４０．００ｍｇ）、および４－ＤＭＡＰ（１５０．００ｍｇ）をＴＨＦ（８．００ｍＬ）に加え、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（６７０．００ｍｇ）を徐々に滴下した。室温で５ｈ反応させ、反応を停止した。８ｍｌの水を加えてＥＡで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）で分離し、目的生成物１３３－３（３１０．００ｍｇ、収率８５．３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９５．８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４１９】
ステップ４：化合物１３３－４の合成
室温で化合物１３３－３（３１０．００ｍｇ）、Ｍ１０（３２７．０５ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（９６．３３ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ／４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１２１．６３ｍｇ）、および炭酸セシウム（１０２７．９０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で８ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１．５：１）で分離し、目的生成物１３３－４（３３０．００ｍｇ、収率３７．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４２．０８［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０４２０】
ステップ５：化合物１３３－５の合成
室温で化合物１３３－４（３３０．００ｍｇ）、B_2Pin_2／ビス(ピナコラト)ジボロン（３０９．８０ｍｇ）、$Pd_2(dba)_3$（１１１．７０ｍｇ）、ＳＰｈｏｓ／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（１００．２０ｍｇ）、および酢酸カリウム（１７９．６０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（８．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１００℃で８ｈ反応させ。反応液を濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ：ＤＣＭ＝１０：１：１～５：１：１～３：１：１）で分離し、目的生成物１３３－５（１５０．００ｍｇ、収率３８．８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３３．６２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０４２１】

ステップ６：化合物１３３－６の合成

室温で化合物１３３－５（８０．００ｍｇ）、Ｍ１４（４１．０１ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１１．６０ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４５．２５ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、８５℃で３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液をそのままロータリーエバポレーターで乾燥させて粗生成物を得た。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３～８８：１２）で分離し、目的生成物１３３－６（７０．００ｍｇ、収率７６．７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４１．６３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４２２】

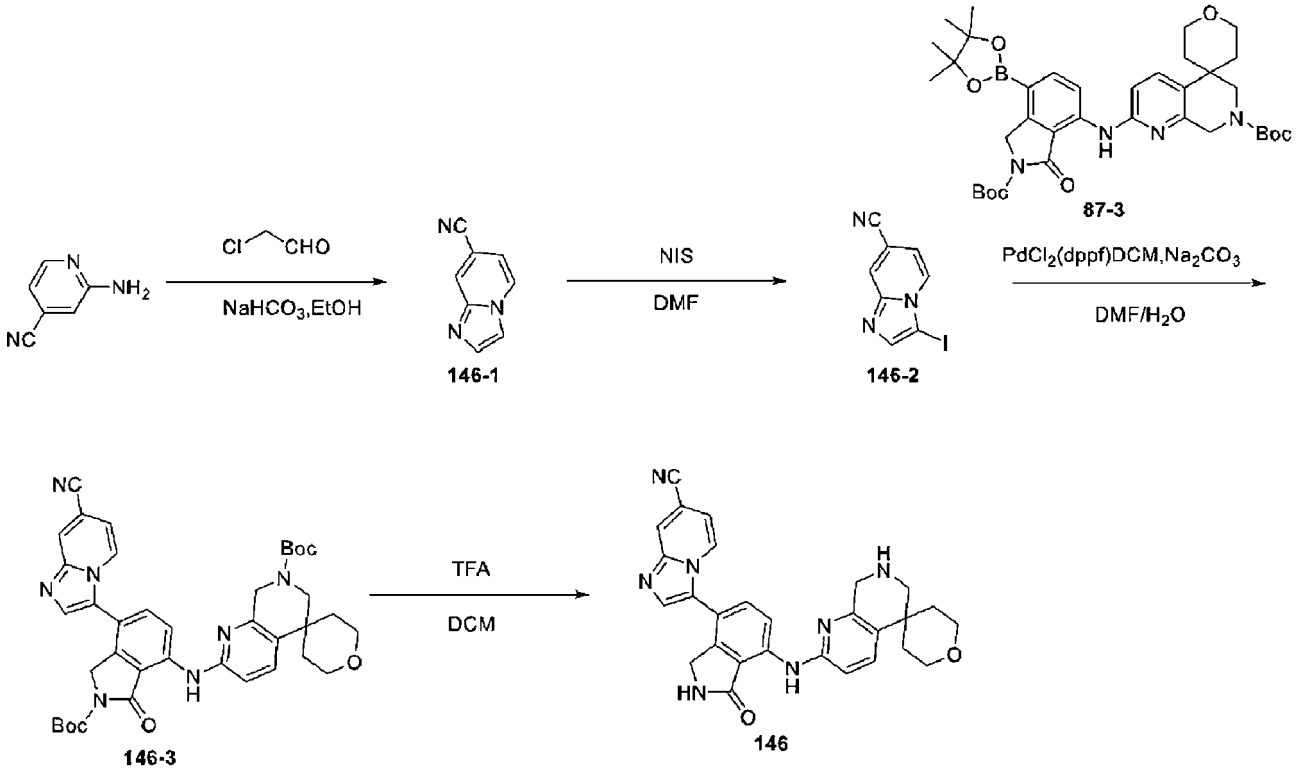
ステップ７：化合物１３３の合成

室温で化合物１３３－６（７０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１３３（３４．１０ｍｇ、純度９９．８０％、収率７０．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４４１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．１９（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，２Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝８．５，１Ｈ），８．６８－８．６０（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．７，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．０，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝５１．０，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．６，１Ｈ），４．４１（ｓ，４Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝４８．０，２Ｈ），１．１０（ｓ，４Ｈ）．

【０４２３】

実施例１４６：化合物３－（７－（（２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’－Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）－１－オキソイソインドール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－カルボニトリルの合成

【化７４】



【０４２４】

ステップ１：中間体１４６－１の合成

室温で化合物２－アミノ－４－シアノピリジン（２．００ｇ）、クロロアセトアルデヒド（６．５９ｇ、４０％水溶液）、および重炭酸ナトリウム（４．２３ｇ）をエタノール（３０．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８０℃で温度を維持しながら、８ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、目的生成物１４６－１（１．６４ｇ、収率６８．２４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１４４．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２５】

ステップ２：中間体１４６－２の合成

室温で化合物１４６－１（１．６４ｇ）をＤＭＦ（４０．００ｍＬ）に加え、そして氷水浴の条件下で、ＮＩＳ（３．０９ｇ）を徐々に数回に分けて加え、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬの氷水にそのまま加えてクエンチし、大量の白色固形物を析出し、濾過して乾燥し、目的生成物１４６－２（２．３０ｇ、収率７４．６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７０．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２６】

ステップ３：中間体１４６－３の合成

室温で化合物１４６－２（４３．８０ｍｇ）、中間体８７－３（１００．００ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１２．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４７．００ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物１４６－３（８０．００ｍｇ、収率７８．２４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６９２．７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２７】

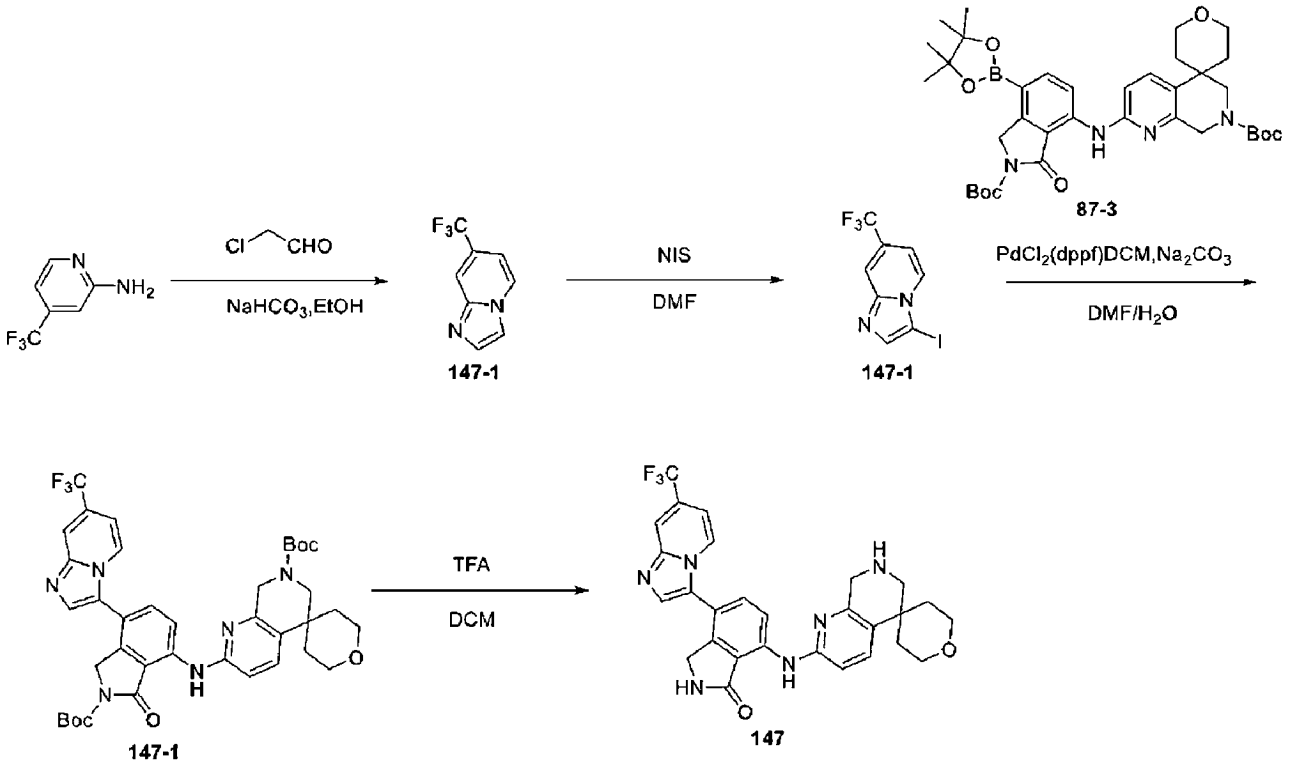
ステップ４：化合物１４６の合成

室温で化合物１４６－３（８０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１４６（５５．５０ｍｇ、純度９９．６７％、収率９７．６７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９１．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２７（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，２Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．２、１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６８（ｍ，２Ｈ）．

【０４２８】

実施例１４７：化合物７－（（２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’－Ｈ－ピラン［４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）－４－（７－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化７５】



【０４２９】

ステップ１：中間体１４７－１の合成

室温で化合物２－アミノ－４－トリフルオロメチルピリジン（１．００ｇ）、クロロアセトアルデヒド（２．４２ｇ、４０％水溶液）、重炭酸ナトリウム（１．５５ｇ）をエタノール（１５．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、８０℃で温度を維持しながら、４ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）で分離し、目的生成物１４７－１（１．００ｇ、収率８７．０９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１８７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３０】

ステップ２：中間体１４７－２の合成

室温で化合物１４７－１（１．００ｇ）をＤＭＦ（１５．００ｍＬ）に加え、そして氷水浴の条件下で、ＮＩＳ（１．０５ｇ）を徐々に数回に分けて加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬの氷水にそのまま加えてクエンチし、大量の淡黄色固形物を析出し、濾過して乾燥し、目的生成物１４７－２（０．７０ｇ、収率４１．７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：３１３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３１】

ステップ３：中間体１４７－３の合成

室温で化合物１４７－２（４０．５６ｍｇ）、中間体８７－３（８０．００ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（９．６０ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．６０ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５～５０：５０）で分離し、目的生成物１４７－３（７０．００ｍｇ、収率８０．６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：７３５．７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３２】

ステップ４：化合物１４７の合成

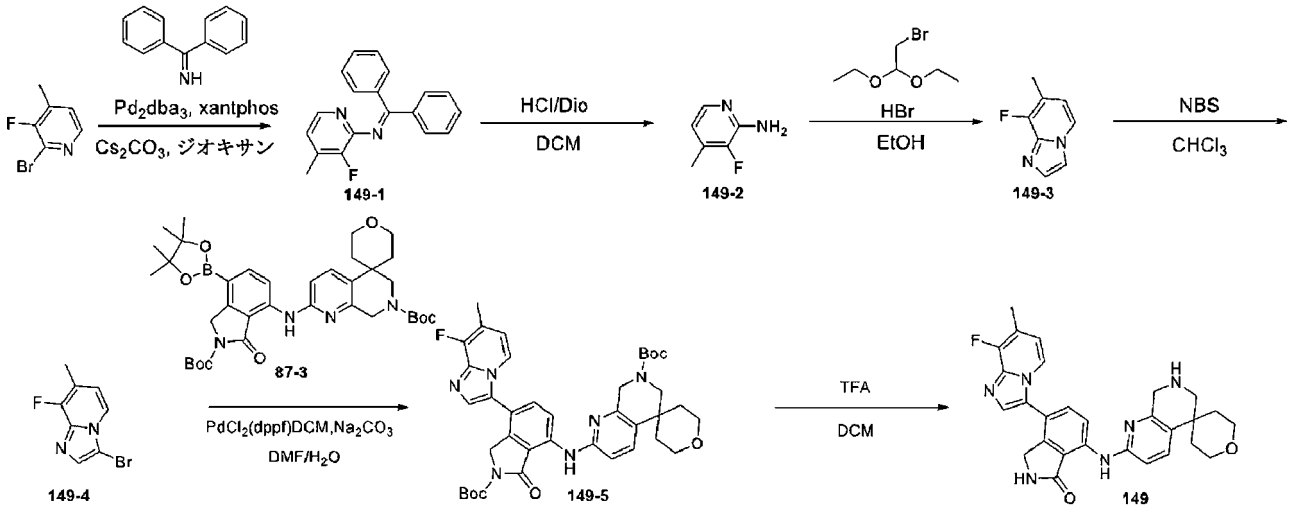
室温で化合物１４７－３（７０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え

、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１４７（５０．８０ｍｇ、純度９９．７７％、収率９９．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３４．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，２Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．３、１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６１（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，２Ｈ）．

【０４３３】

実施例１４９：化合物４－（８－フルオロ－７－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（２，３，５，６，７’，８’－ヘキサヒドロ－６’Ｈ－スピロ［ピラン－４，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化７６】



【０４３４】

ステップ１：化合物１４９－１の合成

室温で化合物２－ブロモ－３－フルオロ－４－メチルピリジン（３．００ｇ）、ベンゾフェノンイミン（４．２９ｇ）、$Pd_2(dba)_3$（１．４５ｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１．８３ｇ）、および炭酸セシウム（１５．４３ｇ）を１，４－ジオキサン（４０．００ｍＬ）に加えた。そして、N_2保護条件下で、１１０℃で２０ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濾過して塩を除去し、ＥＡでフィルターケーキを３回洗浄し、毎回３０ｍＬとし、濾液を合わせて濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９０：１０～７５：２５）で分離し、目的生成物１４９－１（４．２０ｇ、収率９１．６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９１．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３５】

ステップ２：化合物１４９－２の合成

室温で化合物１４９－１（４．２０ｍｇ）をジクロロメタン（１５．００ｍＬ）に加え、そして氷水浴でＨＣｌ（１０．００ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗生成物を得て、そして３０ｍＬのH_2Oおよび３０ｍＬのＥＡを加え、ＥＡで抽出して不純物を除去し、残りの水相を飽和重炭酸ナトリウムに加えてアルカリ性をＰＨ＝８～９に調整し、

そしてＤＣＭで３回抽出し、毎回５０ｍＬとし、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９０：１０～５０：５０）で分離し、淡黄色固体である目的生成物１４９－２（１．２０ｇ、収率６５．７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１２７．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３６】

ステップ３：中間体１４９－３の合成

室温で化合物１４９－２（１．２４ｇ）、および２－ブロモ－１，１－ジエトキシエタン（３．７５ｇ）をエタノール（８．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴の条件下でＨＢｒ（１．５ｍＬ、４０％H_2O）を徐々に加え、８０℃で温度を維持しながら、３６ｈ反応させ、反応を停止した。反応液にＮａＯＨ水溶液を加えてアルカリ性をＰＨ＞１０に調整し、そしてＤＣＭで４回抽出し、毎回５０ｍＬとし、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝９０：１０～５０：５０）で分離し、淡黄色固形状の目的生成物１４９－３（０．６２ｇ、収率４３．４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１５１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３７】

ステップ４：中間体１４９－４の合成

室温で化合物１４９－３（０．６２ｇ）をＤＭＦ（１０．００ｍＬ）に加え、そして氷水浴の条件下で、ＮＩＳ（１．１１ｇ）を徐々に数回に分けて加え、室温で２ｈ反応させ、反応を停止した。５０ｍＬの氷水に反応液をそのまま加えてクエンチし、大量の淡黄色固形物を析出し、濾過して乾燥し、淡黄色固形物である目的生成物１４９－４（０．９０ｇ、収率７８．９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２７７．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３８】

ステップ５：中間体１４９－５の合成

室温で化合物１４９－４（３５．９０ｍｇ）、中間体８７－３（８０．００ｍｇ）、［$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（９．６０ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３７．６０ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、９０℃で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＥＡ＝９５：５～５０：５０）で分離し、淡黄色固形状の目的生成物１４９－５（７０．００ｍｇ、収率８４．７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６９９．８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３９】

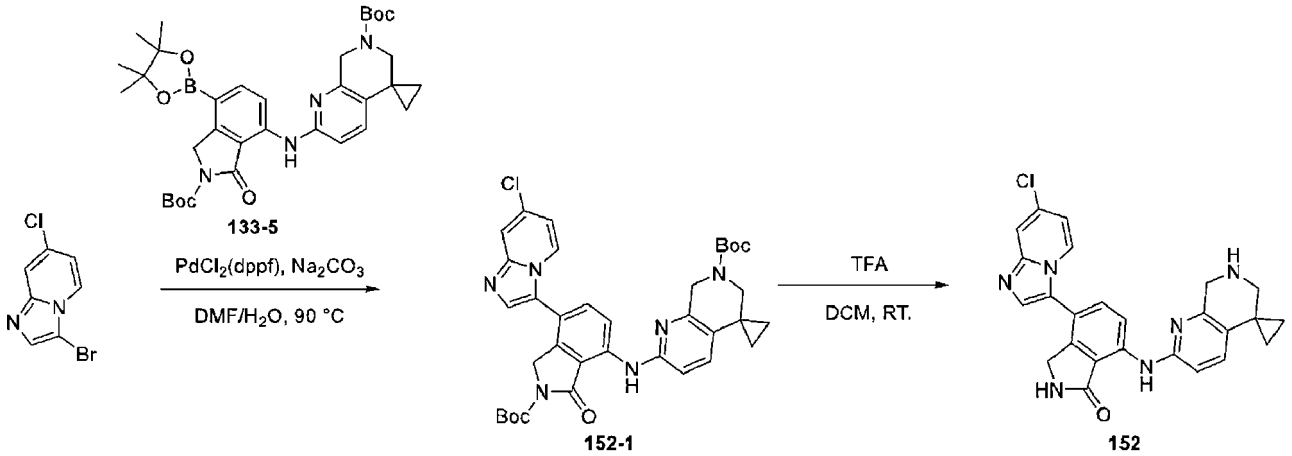
ステップ６：化合物１４９の合成

室温で化合物１４９－５（７０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、白色固形状の目的生成物１４９（４．５０ｍｇ、純度９９．８６％、収率９．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２４（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，２Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ、４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，２Ｈ）．

【０４４０】

実施例１５２：化合物４－（７－クロロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７’，８’－ジヒドロ－６’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，５’－［１，７］ナフチリジン］－２’－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化７７】



【０４４１】

ステップ１：中間体１５２－１の合成

室温で化合物３－ブロモ－７－クロロイミダゾ［１，２－Ａ］ピリジン（１８．１０ｍｇ）、中間体１３３－５（４５．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．８０ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（２２．６１ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９０℃で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、白色固形状の目的生成物１５２－１（４０．００ｍｇ、収率８５．６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６５７．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４２】

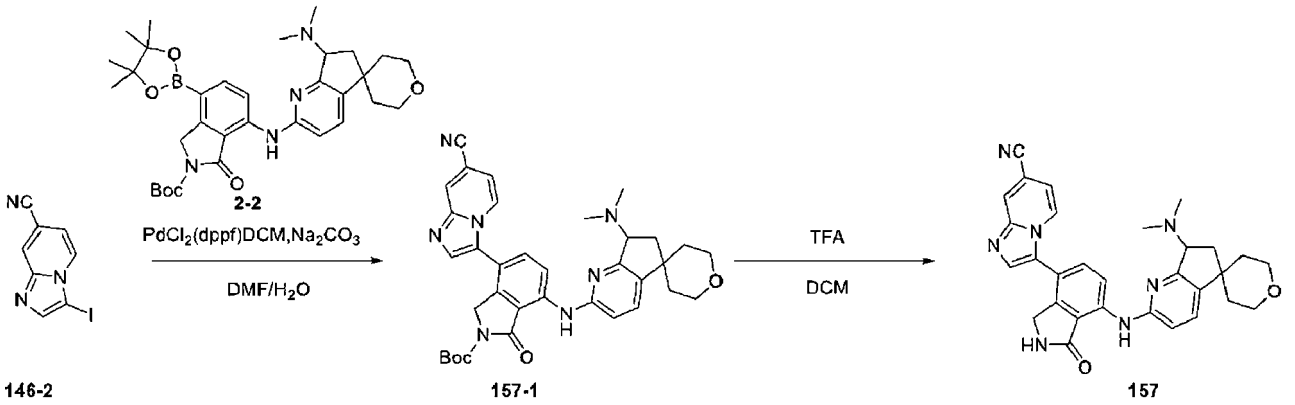
ステップ２：化合物１５２の合成

室温で化合物１５２－１（４０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、白色固形状の目的生成物１５２（３１．６０ｍｇ、純度９９．５７％、収率９０．４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４５７．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１８（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，２Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，４Ｈ），１．１０（ｓ，４Ｈ）．

【０４４３】

実施例１５７：化合物３－（７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－１－オキソイソインドール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－カルボニトリルの合成

【化７８】



【０４４４】

ステップ１：中間体１５７－１の合成

室温で化合物１４６－２（４８．９４ｍｇ）、中間体２－２（１００．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３．５０ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５２．６０ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９０℃で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物１５７－１（９０．００ｍｇ、収率８７．８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６２０．７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４５】

ステップ２：化合物１５７の合成

室温で化合物１５７－１（９０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗生成物を１０ｍＬのＨ$_2$Ｏに加え、さらに飽和重炭酸ナトリウムを加えてＰＨを８～９に調整し、淡黄色固形物を析出した後、濾過してフィルターケーキを１０ｍＬのメタノールに加えてスラリー化し、濾過して乾燥し、目的生成物１５７（４６．８０ｍｇ、純度９９．２８％、収率６１．５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２０．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

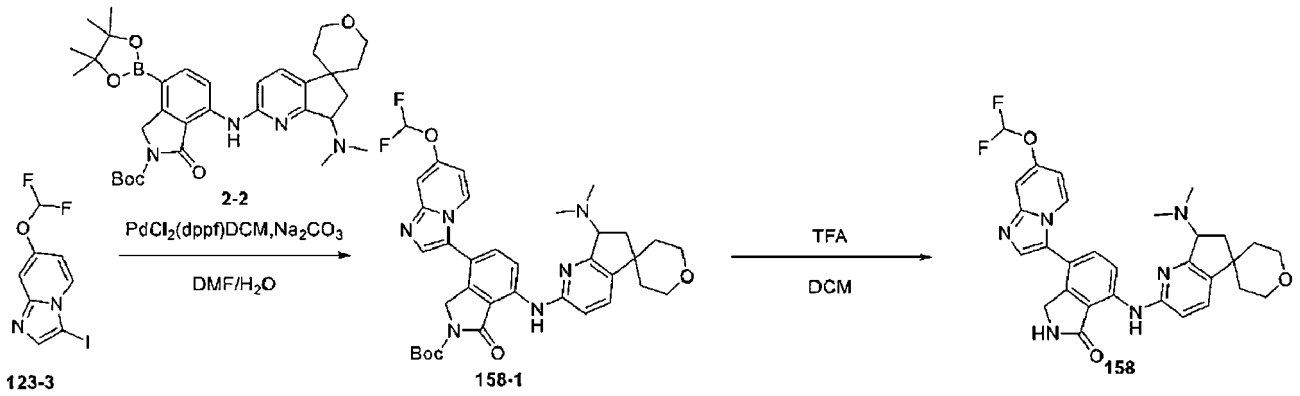
【０４４６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．２、１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２ｍ，１Ｈ）．

【０４４７】

実施例１５８：化合物４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（メチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化７９】



【０４４８】

ステップ１：中間体１５８－１の合成

室温で化合物１２３－３（５６．４０ｍｇ）、中間体２－２（１００．００ｍｇ）、[ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）]ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３．４７ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５２．５９ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、８０℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～８５：１５）で分離し、目的生成物１５８－１（８０．００ｍｇ、収率７３．２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６６１．７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４９】

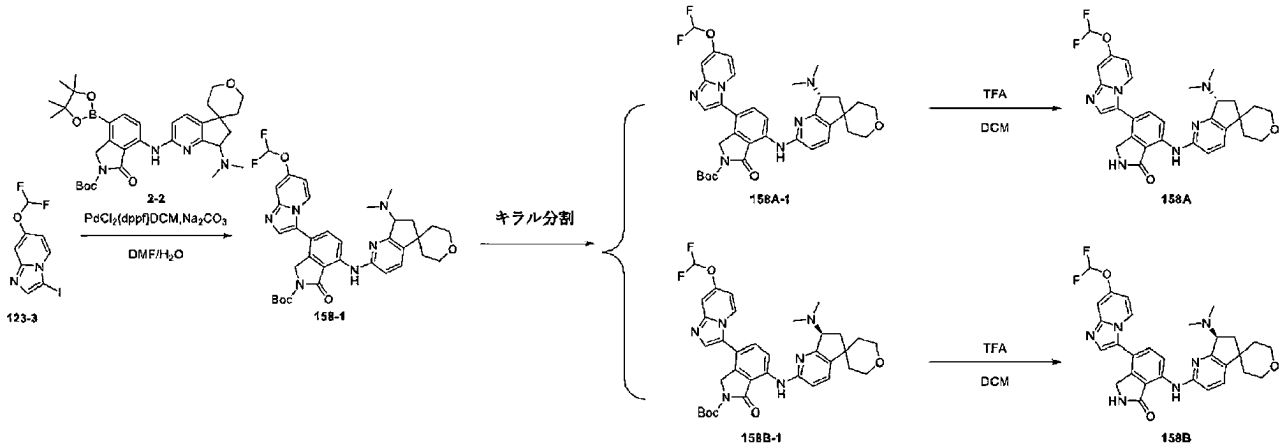
ステップ２：化合物１５８の合成

室温で化合物１５８－１（８０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（１．００ｍＬ）を加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１５８（４３．７０ｍｇ、純度９９．５９％、収率６４．１１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５６１．５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。トリフルオロ酢酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３４（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，２Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ），２．７７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４５０】

実施例１５８のキラル分割：

【化８０】



【０４５１】

化合物１５８－１（２８００ｍｇ）のラセミ混合物をＤＣＭ（２２ｍｌ）とエタノール（１０ｍｌ）との混合溶液に溶解し、分取キラルカラム［ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　ＩＣ（ＹＭＣ）３０×２５０ｍｍ　５ｕｍ、型式：ＧＸ－２７１（ＧＩＬＳＯＮ）；移動性Ａ：ｎ－ヘキサン（ＡＲ、双林化学、０．１％ジエチルアミンを加える。）、移動相Ｂ：エタノール（ＡＲ、双林化学、０．１％ジエチルアミンを加える。）；アイソクラティック（６５％移動相Ｂ）；流速：４０ｍｌ／ｍｉｎ、室温］によって分離した。化合物１５８Ａ－１（ピーク１）：保持時間＝２１．００ｍｉｎ、回収量１２００ｍｇ；化合物１５８Ｂ－１（ピーク２）：保持時間＝２８．７０ｍｉｎ、回収量１０２０ｍｇ。

【０４５２】

ステップ２：化合物１５８Ａの合成

室温で化合物１５８Ａ－１（１２００．００ｍｇ）をジクロロメタン（４０．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（５．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、濃縮物を５ｍｌのＤＣＭで溶解した後、飽和重炭酸ナトリウムを徐々に加えてＰＨを８－９に調整し、淡黄色固形物を析出し、アンモニア水を加えてＰＨ＝１１－１２に調整し、水相を出し、そして４０ｍｌの水を加えてスラリー化し、静置して水相を出した。残りの固形物に２０ｍｌのメタノールを加えてスラリー化し、濾過して固形物をメタノールで洗浄し、乾燥し、目的生成物１５８Ａ（８７２．２ｍｇ、純度９９．２４％、収率８５．０１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５６１．５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５３】

ステップ３：化合物１５８Ｂの合成

室温で化合物１５８Ｂ－１（１０４０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４０．００ｍＬ）に加え、そして、N_2保護条件下で、氷水浴でトリフルオロ酢酸（５．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、濃縮物を５ｍｌのＤＣＭで溶解した後、飽和重炭酸ナトリウムを徐々に加えてＰＨを８－９に調整し、淡黄色固形物を析出し、アンモニア水を加えてＰＨ＝１１－１２に調整し、水相を出し、そして４０ｍｌの水を加えてスラリー化し、静置して水相を出した。残りの固形物を２０ｍｌのメタノールに加えてスラリー化し、濾過して固形物をメタノールで洗浄し、乾燥し、目的生成物１５８Ｂ（７９７．５０ｍｇ、純度９９．１２％、収率８９．６９％）を得た。

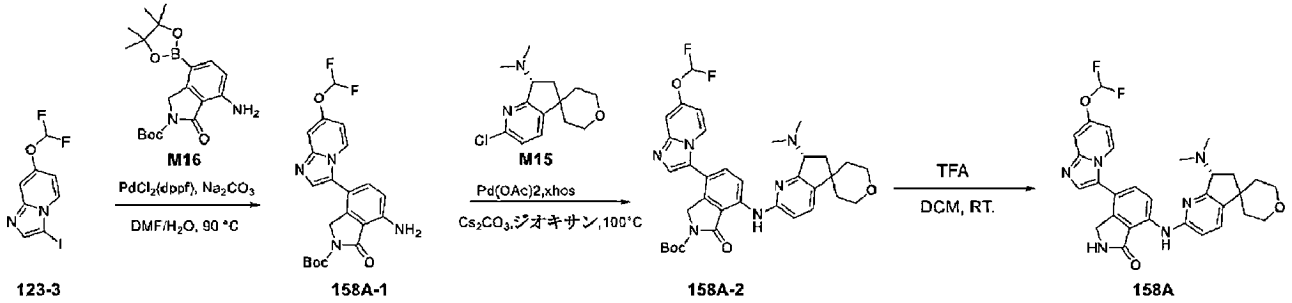
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５６１．５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５４】

実施例１５８Ａ：化合物（Ｒ）－４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’

，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オンの合成

【化８１】



【０４５５】

ステップ１：化合物１５８Ａ－１の合成

化合物１２３－３（６．７４ｇ）、１５８Ａ－１（７．４０ｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．６１ｇ）、および炭酸カリウム（８．２ｇ）を１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、１００℃まで昇温して、４時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、ＤＣＭで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＥＡ＝９５：５－５０：５０）し、化合物１５８Ａ－１（５．７５ｇ、収率６７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５６】

ステップ２：化合物１５８Ａ－２の合成

化合物１５８Ａ－１（３．７０ｇ）、Ｍ１５（２．４１ｇ）、酢酸パラジウム（９７．００ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（４９７ｍｇ）および炭酸セシウム（７．００ｇ）を１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、９０℃まで昇温し、４時間反応させた。冷却して吸引ろ過し、ＥＡで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７－９０：１０）し、化合物１５８Ａ－２（５．０５ｇ、収率８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５７】

ステップ３：化合物１５８Ａの合成

化合物１５８Ａ－２（４．３０ｇ）をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、Ｎ$_2$保護下で、室温でトリフルオロ酢酸（１０．００ｍｌ）を滴下し、引き続き、室温で１時間反応させた。反応液を乾固まで濃縮し、粗生成物をＤＣＭ（８ｍｌ）に加えて溶解した後、飽和重炭酸ナトリウムを徐々に加えてＰＨを８－９に調整し、淡黄色固形物を析出し、アンモニア水を加えてＰＨ＝１１－１２に調整し、水相を出し、そして水５０ｍｌを加えてスラリー化し、静置して水相を出した。残りの固形物に１００ｍｌのメタノールを加えてスラリー化し、濾過して固形物をメタノールで３回洗浄（５ｍｌ／回）し、乾燥し、目的生成物１５８Ａ（３．１５８ｇ、純度９９．２０％、収率８５．８８％、保持時間が実施例１５８における１５８Ａと同じであった。）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５６１．５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５８】

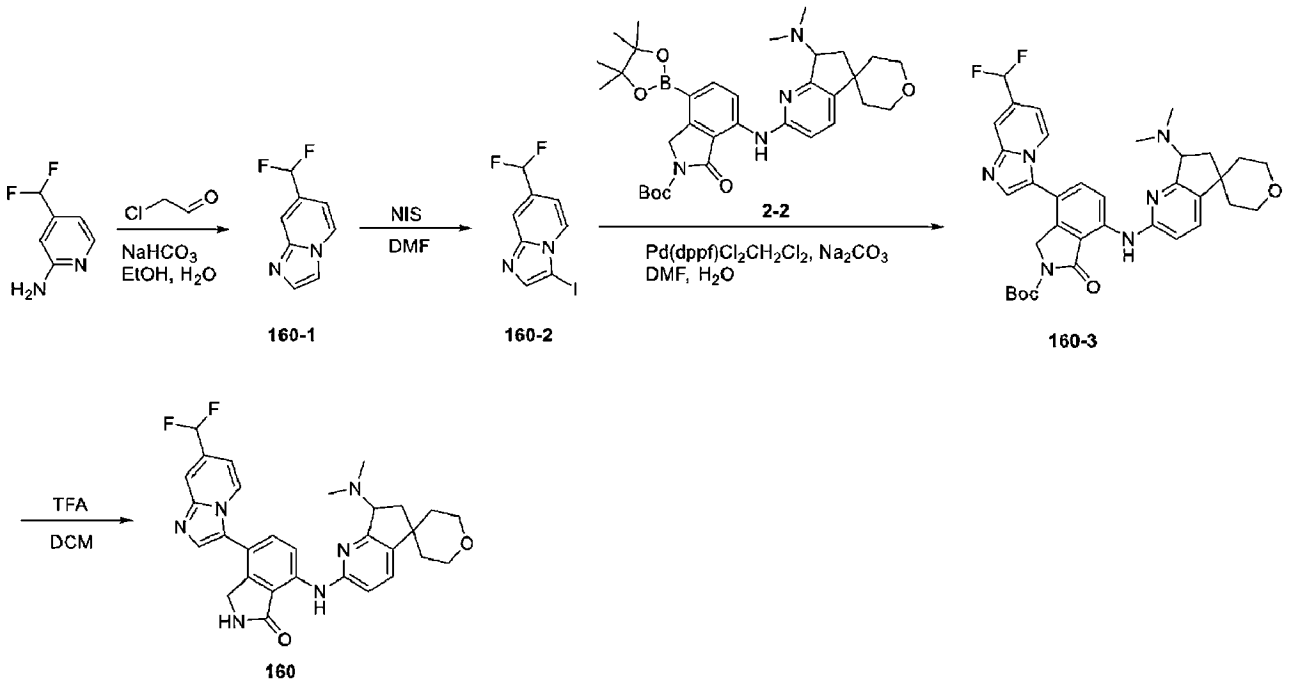
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ

，１Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０４５９】

実施例１６０：化合物４－（７－（ジフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（メチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化８２】



【０４６０】

ステップ１：化合物１６０－１の合成

４－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１００．００ｍｇ）、４０％クロロアセトアルデヒド水溶液（２７２．００ｍｇ）、重炭酸ナトリウム（１１６．００ｍｇ）をエタノール（５．００ｍＬ）および水（１．００ｍＬ）に溶解し、７０℃で２ｈ反応させた。反応が終了した後、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２４：１）で分離し、目的生成物１６０－１（１１０．００ｍｇ、収率９４．２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１６９．０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６１】

ステップ２：化合物１６０－２の合成

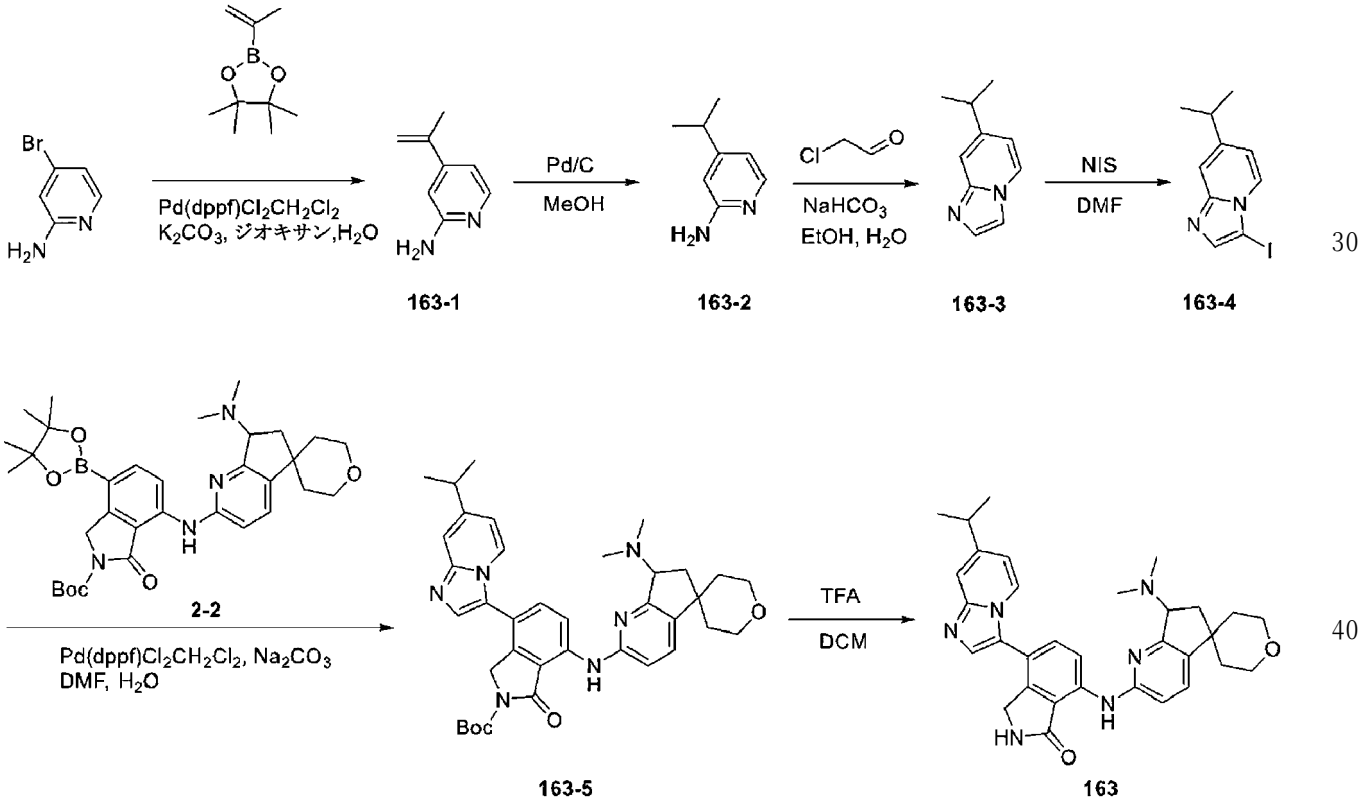
１６０－１（１１０．００ｍｇ）をＤＭＦ（５．００ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＮＩＳ（１６２．００ｍｇ）を加え、室温で２ｈ反応させた。反応が終了した後、ＥＡ／ＴＨＦおよび水を加えて抽出し、分離して有機相を飽和食塩水で洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２５：１）で分離し、目的生成物１６０－２（１５０．００ｍｇ、収率７７．９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２９５．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６２】

ステップ３：化合物１６０－３の合成

１６０－２（５８．００ｍｇ）、２－２（１００．００ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３．００ｍｇ）、炭酸ナトリウム（５２．００ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．３０ｍＬ）に溶解し、９０℃で１ｈ反応させた。反応が終了した後、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１６０－３（４９．００ｍｇ、収率４５．９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４５．４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６３】
ステップ４：化合物１６０の合成
室温で化合物１６０－３（４９．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。濃縮し、分取ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製し、生成物のトリフルオロ酢酸塩１６０（３２．６０ｍｇ、純度９９．９％、収率７８．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４６４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３６（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．０９（ｍ，３Ｈ），５．１６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，１Ｈ）．
【０４６５】
実施例１６３：化合物７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成
【化８３】



【０４６６】
ステップ１：化合物１６３－１の合成
４－ブロモピリジン－２－アミン（１．００ｇ），４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロピル－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボラン（１．１７ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４７０．００ｍｇ）、および炭酸カリウム（２．４

０ｇ）を１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）および水（２．００ｍＬ）に溶解し、９０℃で４ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過してジクロロメタンで洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）で分離し、目的生成物１６３－１（５１０．００ｍｇ、収率６５．７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３５．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６７】

ステップ２：化合物１６３－２の合成

１６３－１（５１０．００ｍｇ）、およびＰｄ／Ｃ（１６１．００ｍｇ）をメタノール（１０．００ｍＬ）に溶解し、H_2で置換、室温で一晩反応させた。反応が終了した後、濾過して濾液を混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で分離し、目的生成物１６３－２（２５２．００ｍｇ、収率４８．６８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１３７．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６８】

ステップ３：化合物１６３－３の合成

２－クロロアセトアルデヒド（２５２．００ｍｇ）、４０％クロロアセトアルデヒド水溶液（７２６．００ｍｇ）、および重炭酸ナトリウム（３１０．００ｍｇ）をエタノール（５．００ｍＬ）および水（１．００ｍＬ）に溶解し、７０℃で２ｈ反応させた。反応が終了した後、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１６３－３（２９０．００ｍｇ、収率９７．８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１６１．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６９】

ステップ４：化合物１６３－４の合成

１６３－３（２９０．００ｍｇ）をＤＭＦ（５．００ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＮＩＳ（４４８．００ｍｇ）を加え、室温で２ｈ反応させた。反応が終了した後、ＥＡ／ＴＨＦおよび水を加えて抽出し、分離して有機相を飽和食塩水で洗浄し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で分離し、目的生成物１６３－４（２９８．００ｍｇ、収率５７．５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８７．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７０】

ステップ５：化合物１６３－５の合成

１６３－４（５６．００ｍｇ）、２－２（１００．００ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（５２．００ｍｇ）をＤＭＦ（２．００ｍＬ）および水（０．３０ｍＬ）に溶解し、９０℃で１ｈ反応させた。反応が終了した後、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で分離し、目的生成物１６３－５（６５．００ｍｇ、収率６１．７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７１】

ステップ６：化合物１６３の合成

室温で化合物１６３－５（６５．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、分取用プレートで精製し（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１８：１）分離して生成物１６３（１１．５０ｍｇ、純度９８．７３％、収率２０．７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

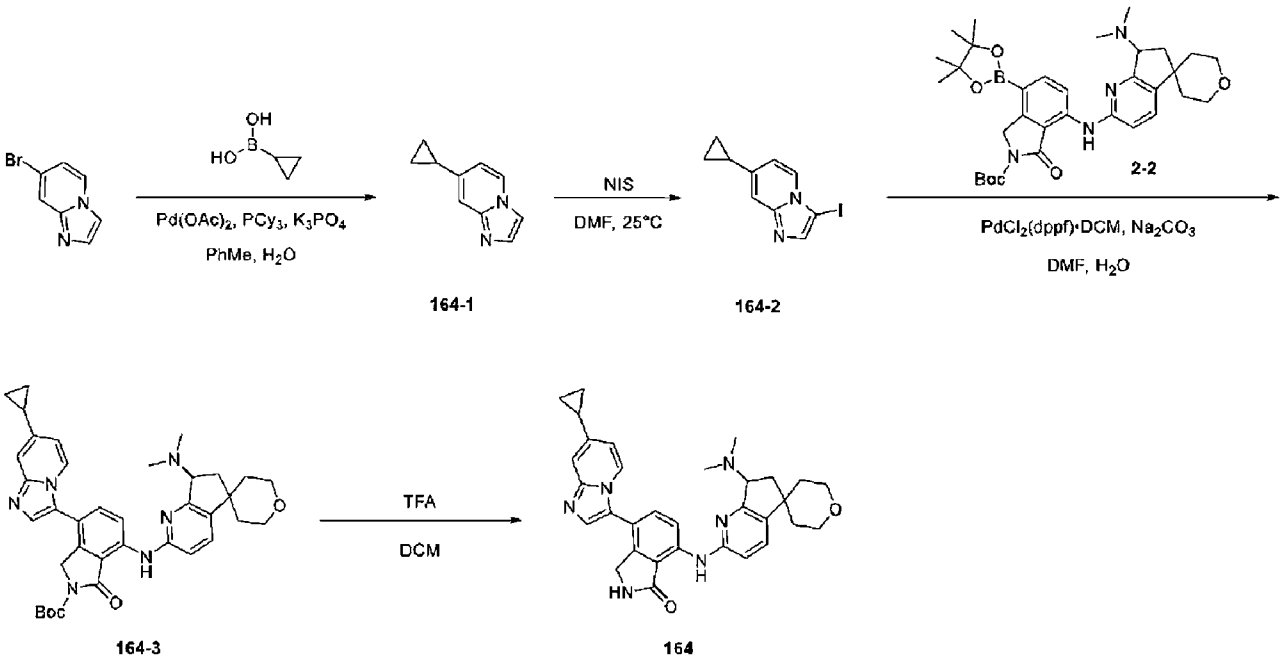
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．２、１．７Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７、８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、６Ｈ）．

【０４７３】

実施例１６４：化合物４－（７－シクロプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化８４】



【０４７４】

ステップ１：化合物１６４－１の合成

室温で７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１．００ｇ）、シクロプロピルボロン酸（５６６．７０ｍｇ）、酢酸パラジウム（１１３．９０ｍｇ）、トリシクロヘキシルホスフィン（２８４．７０ｍｇ）およびリン酸カリウム（３．２３ｇ）をトルエン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、１００℃まで昇温して１５時間反応した。反応液を冷却し、珪藻土で吸引ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）し、化合物１６４－１（７０７．００ｍｇ、収率８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７５】

ステップ２：化合物１６４－２の合成

室温で１６４－１（７０７．００ｍｇ）をＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解してＮＩＳ（１．２１ｇ）を加え、室温で３時間反応させ、水を加えて希釈し、ＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）し、化合物１６４－２（１．１５ｇ、収率９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７６】

ステップ３：化合物１６４－３の合成

室温で２－２（１００．００ｍｇ）、１６４－２（５６．３９ｍｇ）、［$PdCl_2$（

ｄｐｐｆ）］CH_2Cl_2（１３．４７ｍｇ）および炭酸カリウム（６８．５８ｍｇ）をＤＭＦ（４ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで置換し、９０℃まで昇温して２時間反応させた。冷却して珪藻土で吸引ろ過し、濾液に水を加えて希釈し、ＥＡで抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）し、化合物１６４－３（８６．００ｍｇ、収率８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７７】

ステップ４：化合物１６４の合成

室温で１６４－３（８６．００ｍｇ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解してトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を濃縮し、少量のメタノールを加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥して減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９２：８）し、化合物１６４（１６．２０ｍｇ、収率２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

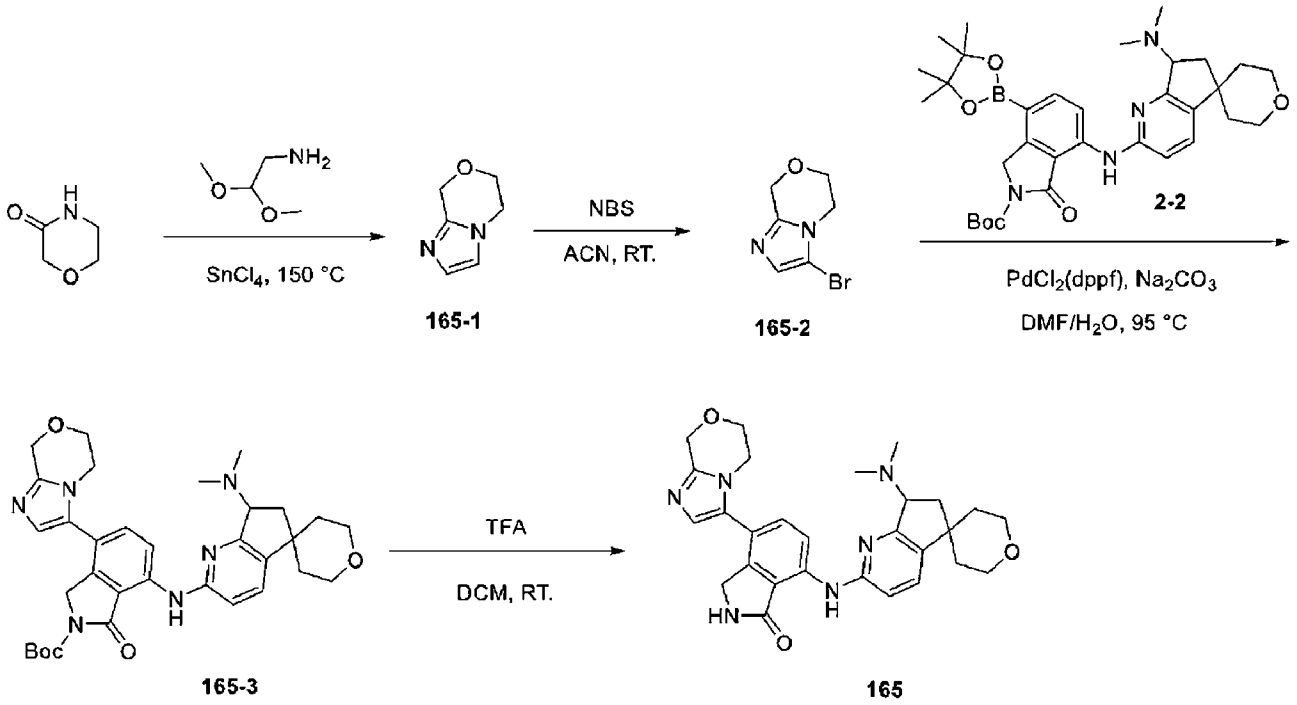
【０４７８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝７．３、１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｄｔ，Ｊ＝２４．２、１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，６Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｍ，２Ｈ），０．８０（ｍ，２Ｈ）

【０４７９】

実施例１６５：化合物４－（５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－３－イル）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化８５】



【０４８０】

ステップ１：化合物１６５－１の合成

室温で３－モルホリノン（１．００ｇ）、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（２．０８ｇ）を反応フラスコに加え、そして、ＳｎＣｌ$_4$（０．３５ｍＬ）を徐々に滴下し、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、１５０℃で３ｈ反応させ、反応を停止した。反応液に５０ｍＬの水を加えてクエンチし、そして珪藻土で濾過し、フィルターケーキを水で洗浄した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨを８～９に調整し、ＥＡで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１）で分離し、目的生成物１６５－１（８４０．００ｍｇ、収率６８．４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：１２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

ステップ２：化合物１６５－２の合成

室温で１６５－１（８４０．００ｍｇ）をＡＣＮ（１５．００ｍＬ）に溶解し、氷水浴の条件下で、ＮＢＳ（１．２０ｇ）を数回に分けて加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を５０ｍＬの水に注ぎ、ＥＡで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：８０）で分離し、目的生成物１６５－２（８４０．００ｍｇ、収率６１．１４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８２】

ステップ３：化合物１６５－３の合成

室温で化合物２－２（８０．００ｍｇ）、１６５－２（３１．００ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１１．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４２．００ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_2$保護条件下で、９５℃で６ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で分離し、目的生成物１６５－３（６０．００ｍｇ、収率７５．４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８３】

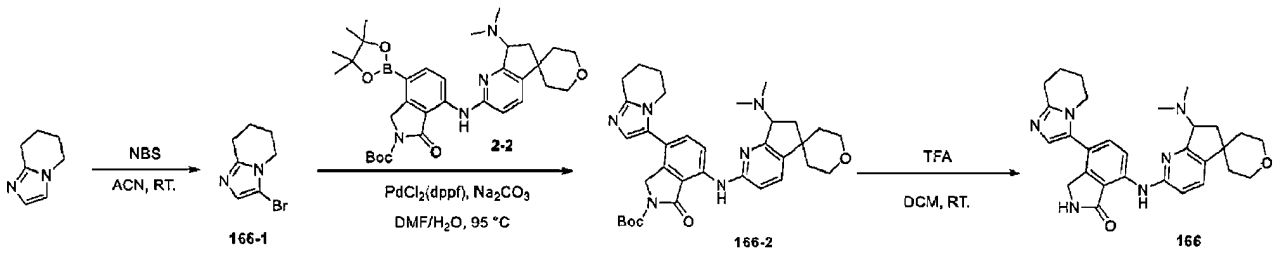
ステップ４：化合物１６５の合成

室温で化合物１６５－３（６０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮した。濃縮物を分取液体クロマトグラフィーによって分離し、目的生成物１６５（３１．５０ｍｇ、収率６３．００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，４Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝３２．３、１２．８、１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８、８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｔｄ，Ｊ＝１２．８、４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ）．

【０４８４】

実施例１６６：化合物７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドール－１－オンの合成

【化８６】



【０４８５】

ステップ１：化合物１６６－１の合成

室温で５，６，７，８－テトラヒドロ－イミダゾ［１，２－Ａ］ピリジン（３００．００ｍｇ）をＡＣＮ（８．００ｍＬ）に溶解し、そしてＮＢＳ（４８０．７６ｍｇ）を数回に分けて加え、室温で１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１９：１）で分離し、目的生成物１６６－１（２００．００ｍｇ、収率４０．５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：２０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８６】

ステップ２：化合物１６６－２の合成

室温で化合物２－２（８０．００ｍｇ）、１６６－１（３２．１８ｍｇ）、［ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）］ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１１．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（４２．００ｍｇ）をＤＭＦ（４．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に加え、そして、Ｎ$_{2}$保護条件下で、９５℃６ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で分離し、目的生成物１６６－２（６０．００ｍｇ、収率７５．５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８７】

ステップ３：化合物１６６の合成

室温で化合物１６６－２（６０．００ｍｇ）をジクロロメタン（５．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（３９６．２２ｍｇ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をそのまま濃縮した。濃縮物を分取液体クロマトグラフィーによって分離し、目的生

成物１６６（２２．４０ｍｇ、収率４４．８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：４９９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

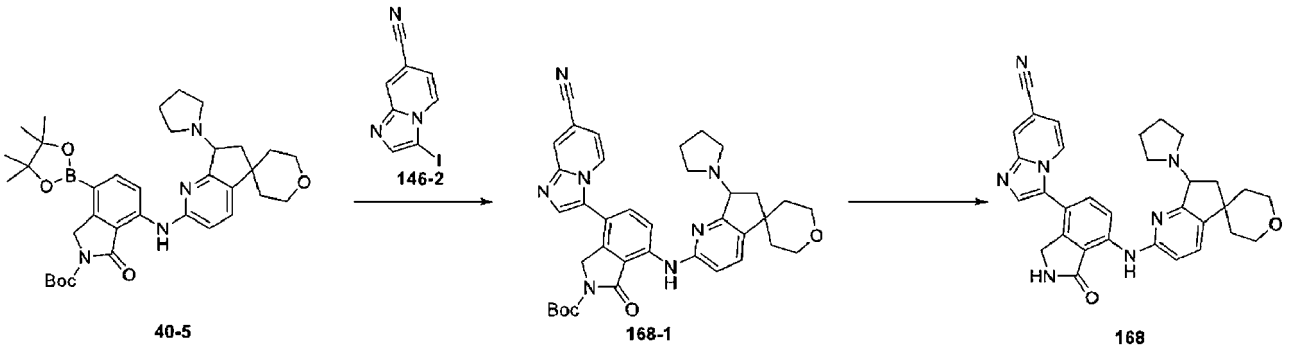
【０４８８】

１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８、８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１３．０、６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｓ，４Ｈ），１．６９（ｔｄ，Ｊ＝１２．９、４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，１Ｈ）．

【０４８９】

実施例１６８：化合物３－（１－オキソ－７－（（７－（ピロリジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－カルボニトリルの合成

【化８７】



【０４９０】

ステップ１：化合物１６８－１の合成

化合物４０－５（３００．００ｍｇ）、１４６－２（１２８．０１ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体（３８．８７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１５１．２９ｍｇ）、および水（１．００ｍＬ）を１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）に加え、窒素ガスで置換し、９０℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９０％：１０％）で分離し、目的生成物１６８－１（２００．００ｍｇ、収率６５．０９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４６．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４９１】

ステップ２：化合物１６８の合成

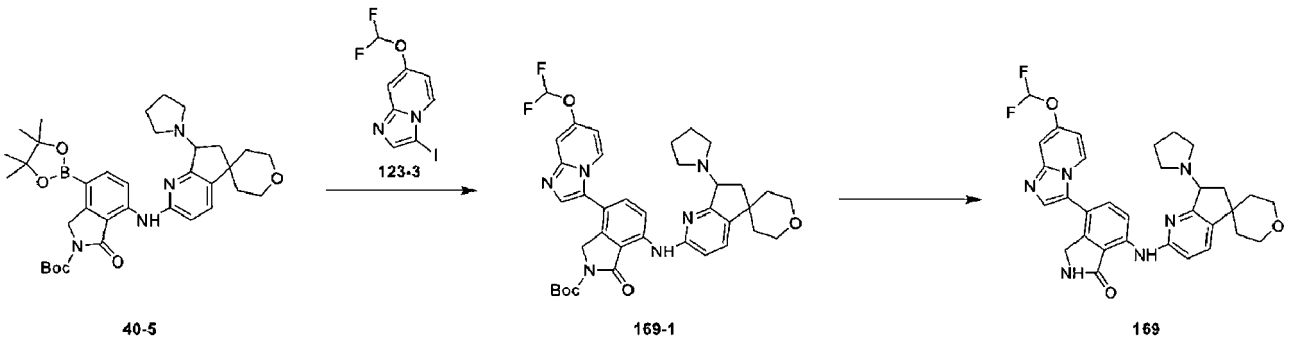
化合物１６８－１（２００．００ｍｇ）をＤＣＭ（５．００ｍＬ）に加え、さらにＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させた。反応液を濃縮して、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１６８（８１．３０ｍｇ、収率４６．７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４６．３［Ｍ＋Ｈ］＋。トリフルオロ酢酸塩１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．５０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．４６（ｍ，３Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１４．５、７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．３２（ｍ，６Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２、８．１Ｈｚ，１Ｈ）

，２．１０（ｄｔｄ，Ｊ＝２１．８、１３．２、６．６Ｈｚ、４Ｈ），１．９９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４９２】

実施例１６９：化合物４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ピロリジン－１－イル）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化８８】



【０４９３】

ステップ１：化合物１６９－１の合成

化合物４０－５（１５０ｍｇ）、１２３－３（８２ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体（１７．４ｍｇ）、および炭酸ナトリウム水溶液（０．３５７ｍＬ、２Ｍ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に加え、窒素ガスで置換し、９５℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９０／１０）で分離し、目的生成物１６９－１（１１０ｍｇ、収率６７．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６８７．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４９４】

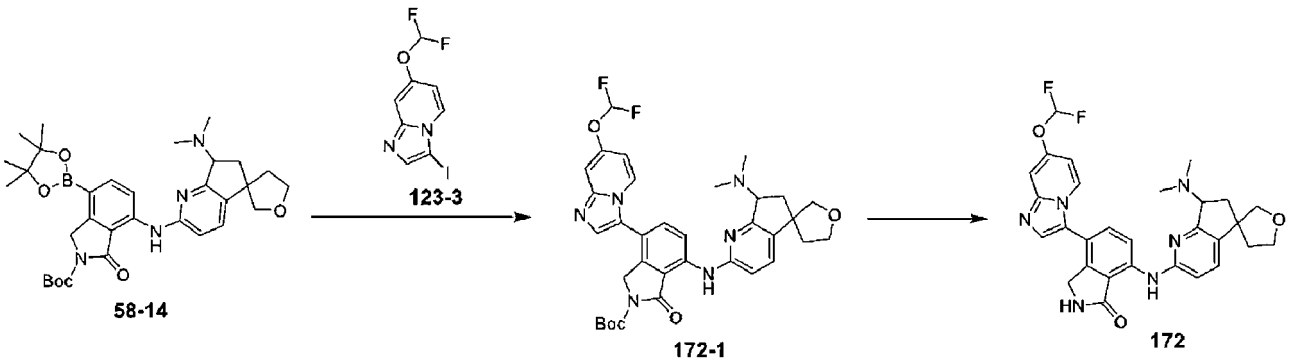
ステップ２：化合物１６９の合成

化合物１６９－１（１１０ｍｇ）をＤＣＭ（３ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３ｍＬ）に加え、さらに塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ）を加え、室温で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、分取クロマトグラフィーで分離し、目的生成物１６９（１７．８ｍｇ、収率２０．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。塩酸塩^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．２６（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．３、４．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．３０（ｍ，４Ｈ），３．００－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．２０（ｍ，１０Ｈ）．

【０４９５】

実施例１７２：化合物４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（メチルアミノ）－４’，５’，６，７－テトラヒドロ－２’－Ｈ－ピリジン［シクロペンチル［ｂ］ピリジン－５，３’－フラン］－２－イル）アミノ）イソインドリン－１－オンの合成

【化８９】



【０４９６】

ステップ１：化合物１７２－１の合成

化合物５８－１４（２６０ｍｇ）、１２３－３（１６４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体（３６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１４０ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）に加え、窒素ガスで置換し、９５℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９２／８）で分離し、目的生成物１７２－１（２２１ｍｇ、収率７７．６％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６４７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９７】

ステップ２：化合物１７２の塩酸塩の合成

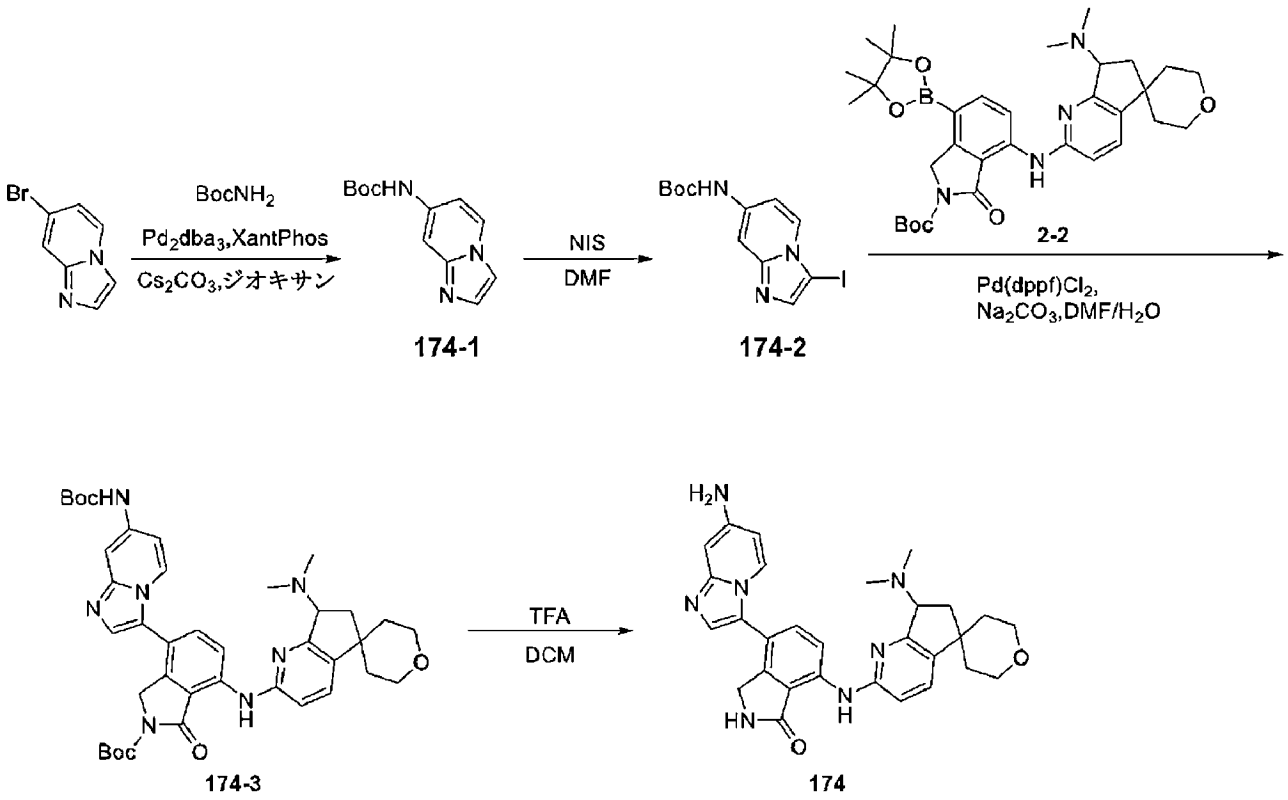
化合物１７２－１（２２１ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮して、分取液体クロマトグラフィーによって分離して精製し、目的生成物１７２の塩酸塩（８７．５０ｍｇ、純度９９．２７％、収率４６．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５４７．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．５８（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝４１．９Ｈｚ，２Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．１５－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ、６Ｈ），２．４５－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，１Ｈ）．

【０４９８】

実施例１７４：化合物１７４　４－（７－アミノイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－（ジメチルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成

【化９０】



【０４９９】

ステップ１：化合物１７４－１の合成

７－ブロモイミダゾ［１，２－Ａ］ピリジン（１．００ｇ）、ＢｏｃＮＨ$_2$（８９０．００ｍｇ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４６０．００ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（５９０．００ｍｇ）、および炭酸セシウム（４．９６ｇ）を１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）に溶解し、Ｎ$_2$で置換し、１００℃で８ｈ反応させた。反応が終了した後、反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３２：１）で分離し、目的生成物１７４－１（９８０．００ｍｇ、収率８２．７８％）を得た。

【０５００】

ステップ２：化合物１７４－２の合成

１７４－１（９６０．００ｍｇ）をＤＭＦ（１０．００ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＮＩＳ（１．１１ｇ）を加え、室温で５ｈ反応させた。反応が終了した後、反応系を氷水に注ぎ、生成物を析出して、吸引ろ過して乾燥し、目的生成物１７４－２（１．３２ｇ、収率８９．３０％）を得た。

【０５０１】

ステップ３：化合物１７４－３の合成

１７４－２（３００．００ｍｇ）、２－２（２１４．００ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４０．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（１５８．００ｍｇ）をＤＭＦ（３．００ｍＬ）および水（０．４０ｍＬ）に溶解し、１００℃で２ｈ反応させた。反応が終了した後、水を加え、ＥＡ／ＴＨＦ（１：１）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して分離し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的生成物１７４－３（１６０．００ｍｇ、収率４５．４３％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：７１０．４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０２】

ステップ４：化合物１７４の合成

室温で化合物１７４－３（１６０．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止し、反応液を濃縮し、分取ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製し、化合物１７４のトリフルオロ酢酸塩（８６．９０ｍｇ、純度９９．３２％、収率７５．１４％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１０．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

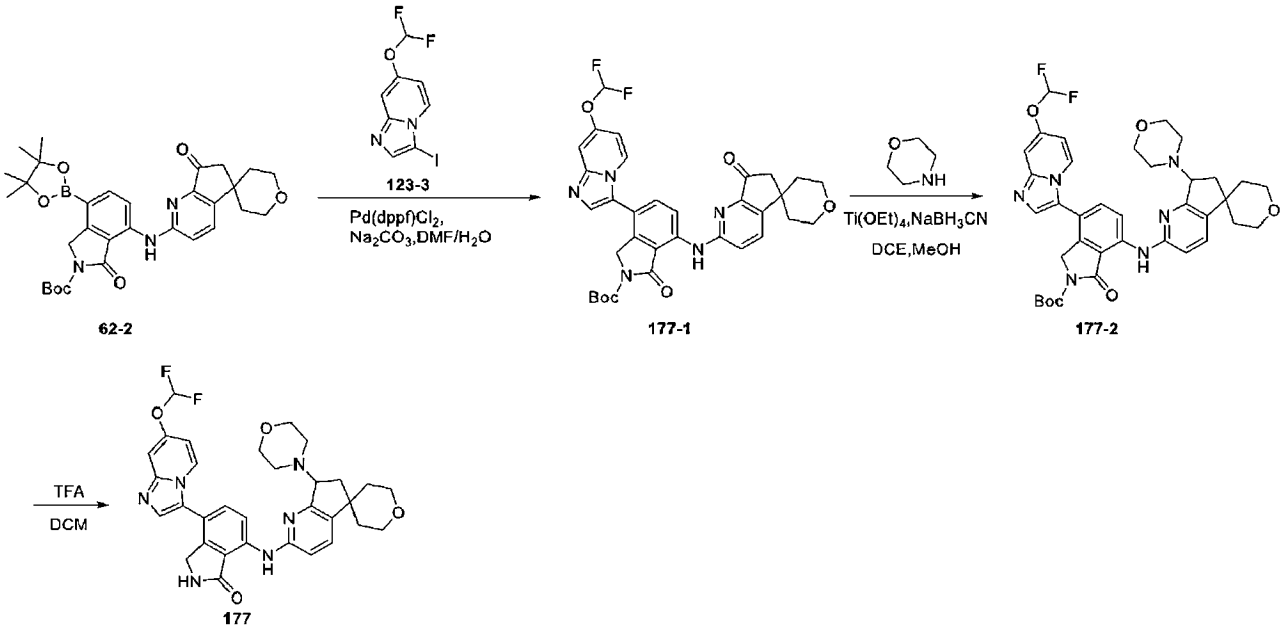
【０５０３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５０（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝７．５、２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，１Ｈ）．

【０５０４】

実施例１７７：化合物１７７　４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－７－（（７－モルホリン－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［ｂ］ピリジン－５４’－ピラン］－２－イル）アミノ）イソインドール－１－オンの合成：

【化９１】



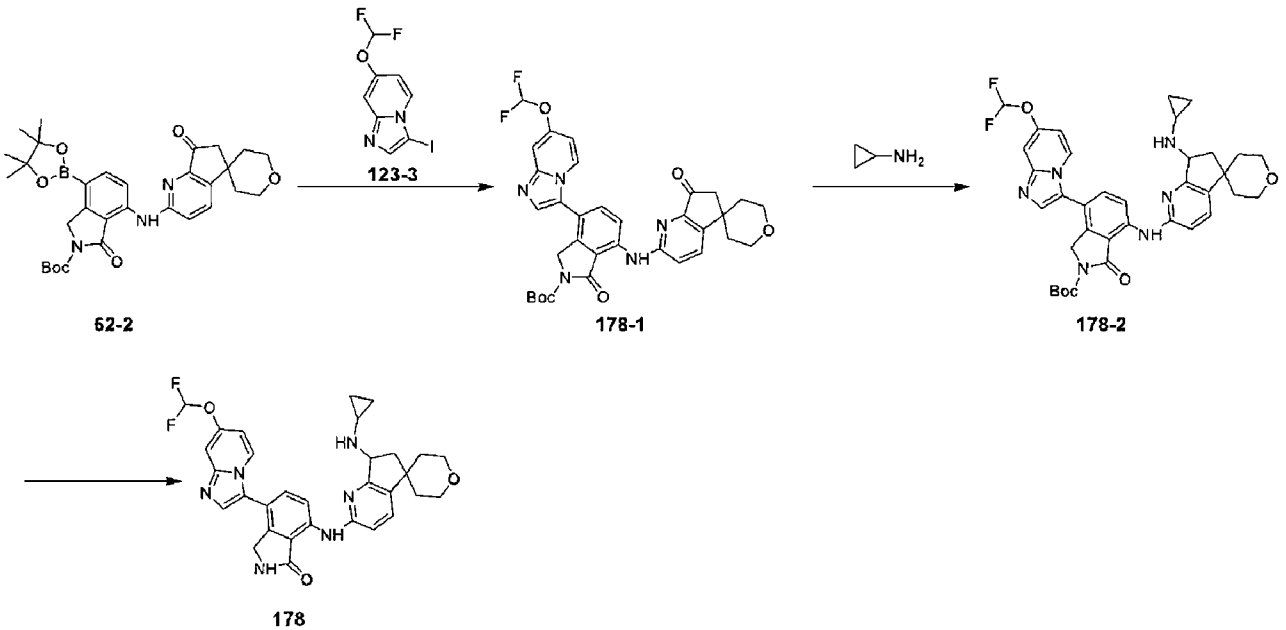
【０５０５】

ステップ１：化合物１７７－１の合成

化合物６２－２（８３５．００ｍｇ）、１２３－３（３００．００ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（７９．００ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３０７．００ｍｇ）をＤＭＦ（１０．００ｍＬ）および水（２．００ｍＬ）に溶解し、９５℃で２ｈ反応させた。反応が終了した後、濾過して不溶物を除去し、水を加えてＥＡ／ＴＨＦ（１：１）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄して分離し、濃縮して、サンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：９９）で分離し、目的化合物１７７－１（１７６．００ｍｇ、収率２８．８０％）を得た。

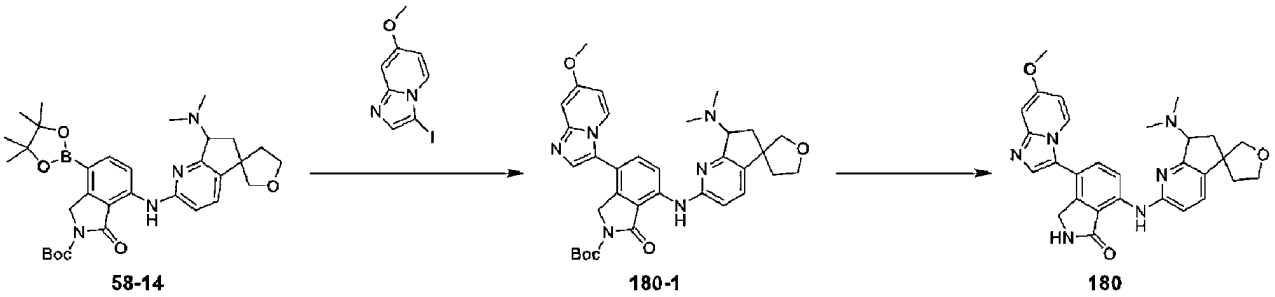
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３２．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０６】
ステップ２：化合物１７７－２の合成
化合物１７７－１（１７６．００ｍｇ）、モルホリン（１２１．００ｍｇ）、およびＴｉ（ＯＥｔ）$_4$（６３．００ｍｇ）をＤＣＥ（１０．００ｍＬ）およびメタノール（２．００ｍＬ）に溶解し、４０℃で一晩反応させた。さらにＮａＢＨ$_3$ＣＮ（６０．００ｍｇ）を加え、４０℃で２ｈ反応させた。反応が終了した後に水を加えてクエンチし、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で分離し、目的化合物１７７－２（３５．００ｍｇ、収率１７．８８％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：７０３．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５０７】
ステップ３：化合物１７７の合成
室温で化合物１７７－２（３５．００ｍｇ）をジクロロメタン（４．００ｍＬ）に溶解してＴＦＡ（１．００ｍＬ）を加え、室温で０．５ｈ反応させ、反応を停止した。反応液を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でＰＨをアルカリ性に調整し、ＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）して分離し、化合物１７７（２４．１０ｍｇ、純度９５．２３％、収率７６．４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６０３．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５０８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．４５（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．３７（ｍ３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．９１－３．８６（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，２Ｈ）．
【０５０９】
実施例１７８：化合物１７８　７－（（７－（シクロプロピルアミノ）－２’，３’，５’，６，６’，７－ヘキサヒドロスピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５４’－ピラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－（ジフルオロメトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドリン－１－オンの合成
【化９２】



【０５１０】
ステップ１：化合物１７８－１の合成
化合物６２－２（７００ｍｇ）、１２３－３（２４５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体（９９ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（３８７ｍｇ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）および水（４ｍｌ）に加え、窒素ガスで置換し、９５℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９５／５）で分離し、目的生成物１７８－１（６１５ｍｇ、収率８０．１％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６３２．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５１１】
ステップ２：化合物１７８－２の合成
化合物１７８－１（６１５ｍｇ）、シクロプロピルアミン（４０５ｍＬ）、およびチタン酸テトラエチル（２２２ｍｇ）を秤量してＤＣＥ（５ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）を加え、４０℃の条件下で４ｈ反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８４ｍｇ）を徐々に加え、８０℃まで昇温して１ｈ反応させ、反応を停止した。反応液をＤＣＭで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機相を収集してロータリーエバポレーターで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９０：１０）で分離し、目的化合物１７８－２（６５５ｍｇ、収率９９．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６７３．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５１２】
ステップ３：化合物１７８の塩酸塩の合成
化合物１７８－２（６５５ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（５ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（１０ｍＬ、４Ｍジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離し、精製し、目的生成物１７８の塩酸塩（８３．４０ｍｇ、純度９６．３７％、収率１４．９６％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５７３．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５１３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２９（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．４９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｔ，Ｊ＝３９．２、１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．１、８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝２３．２、７．１Ｈｚ，２Ｈ），０．６４－０．４９（ｍ，１Ｈ）．
【０５１４】
実施例１８０：化合物７－（（７－（ジメチルアミノ）－４’，５’，６，７－テトラヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５，３’－フラン］－２－イル）アミノ）－４－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）イソインドリン－１－オンの合成

【化９３】



【０５１５】

ステップ１：化合物１８０－１の合成

化合物５８－１４（３４７ｍｇ）、７－メトキシＨ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１９３ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体（４８ｍｇ）、および炭酸ナトリウム（１８７ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）および水（２ｍｌ）に加え、窒素ガスで置換し、９５℃で２ｈ反応させた。反応液を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９２／８）で分離し、目的化合物１８０－１（８５ｍｇ、収率２３．７％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：６１１．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１６】

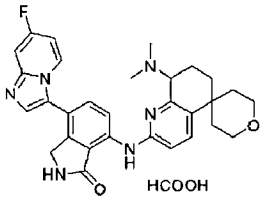
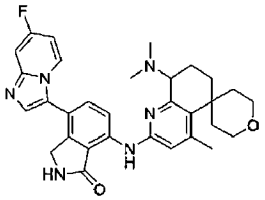
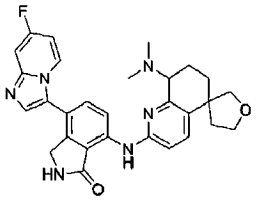
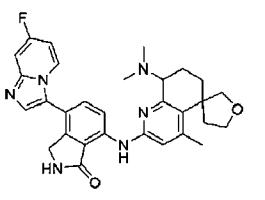
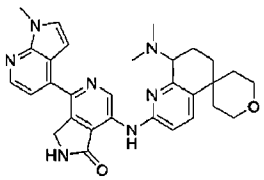
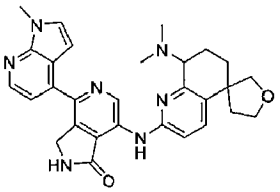
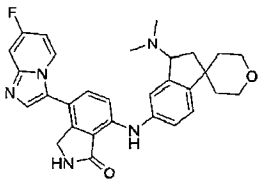
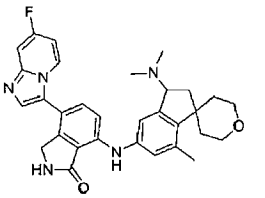
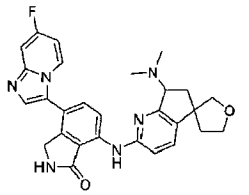
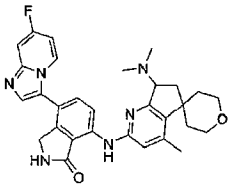
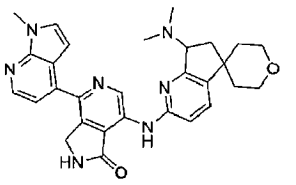
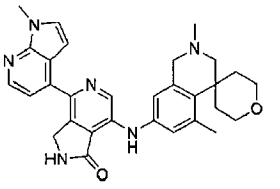
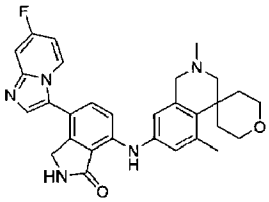
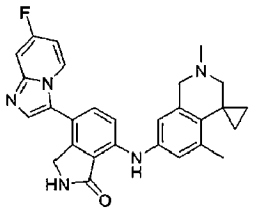
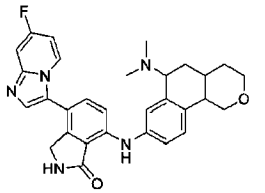
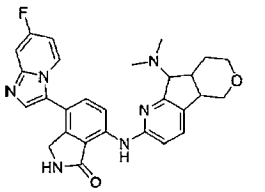
ステップ２：化合物１８０塩酸塩の合成

化合物１８０－１（８５ｍｇ）を秤量してジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、氷浴の条件下で、塩化水素のジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ　ジオキサン溶液）を徐々に滴下し、室温まで徐々に昇温して３０ｍｉｎ反応させ、反応を停止した。濃縮して分取液体クロマトグラフィーによって分離し、精製し、目的生成物１８０の塩酸塩（４．５０ｍｇ、純度９５．０１％、収率５．３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５１１．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１７】

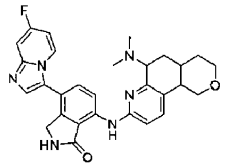
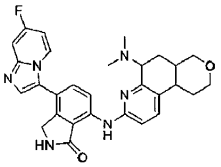
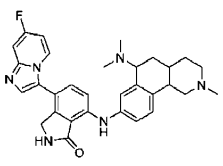
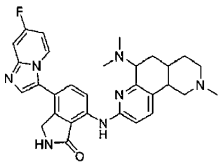
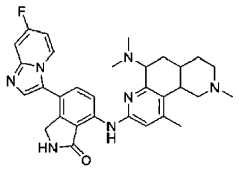
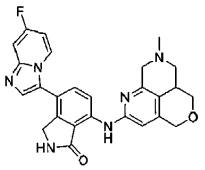
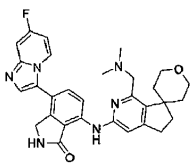
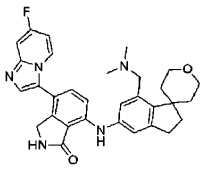
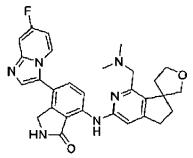
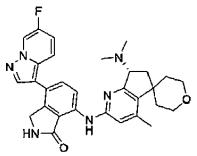
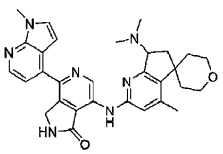
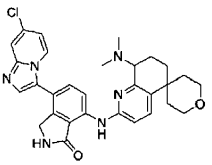
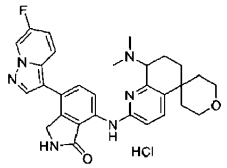
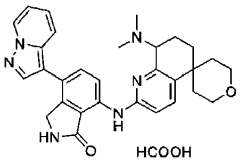
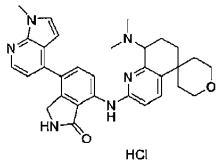
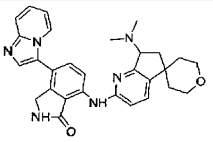
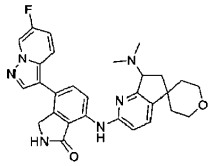
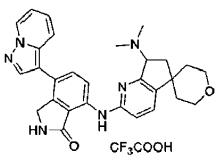
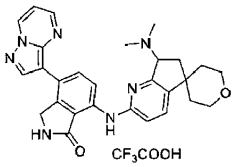
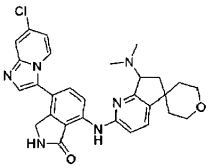
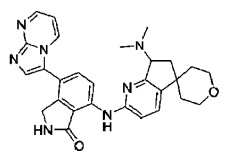
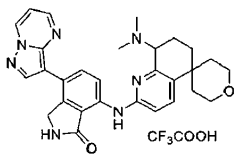
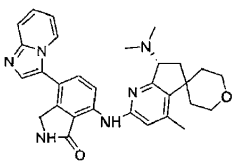
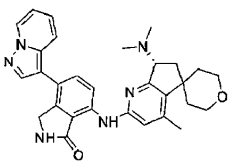
下記の化合物は上記の方法で合成するか、または対応する中間体の類似の方法で合成する。

【化９４】

 **3** $[M+H]^+$：573.3	 **4** $[M+H]^+$：541.3	 **5** $[M+H]^+$：513.2	 **6** $[M+H]^+$：527.3
 **7** $[M+H]^+$：524.3	 **8** $[M+H]^+$：510.3	 **9** $[M+H]^+$：512.3	 **10** $[M+H]^+$：526.3
 **11** $[M+H]^+$：499.2	 **12** $[M+H]^+$：527.3	 **13** $[M+H]^+$：510.3	 **14** $[M+H]^+$：509.3
 **15** $[M+H]^+$：512.2	 **16** $[M+H]^+$：468.2	 **17** $[M+H]^+$：512.2	 **18** $[M+H]^+$：499.2

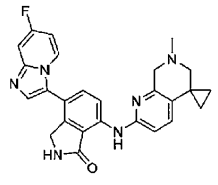
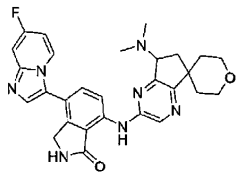
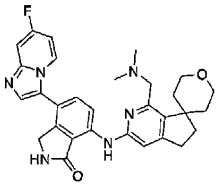
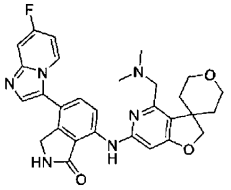
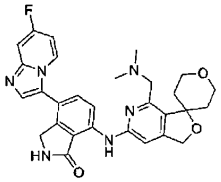
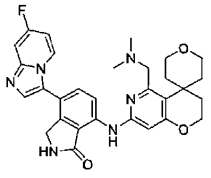
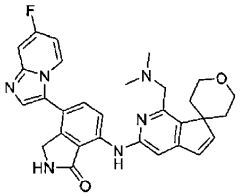
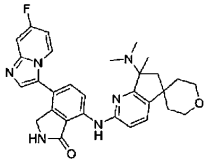
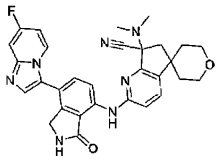
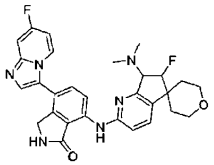
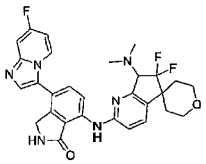
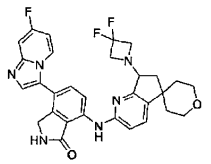
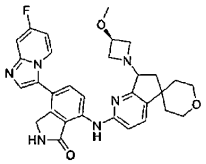
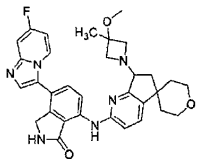
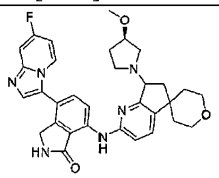
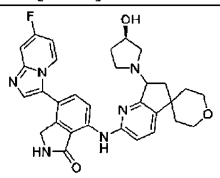
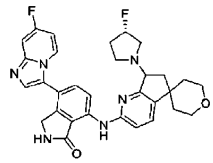
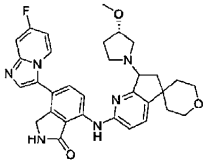
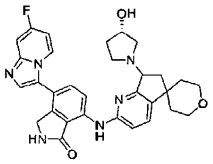
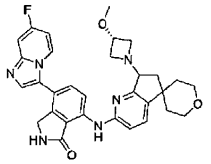
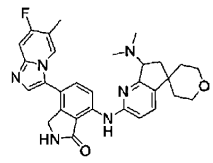
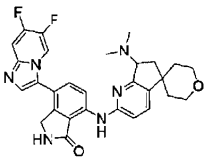
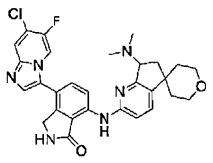
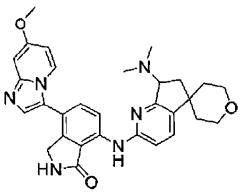
【０５１８】

【化９５】

 **19** [M+H]$^+$：513.2	 **20** [M+H]$^+$：513.2	 **21** [M+H]$^+$：525.3	 **22** [M+H]$^+$：526.3
 **23** [M+H]$^+$：540.3	 **24** [M+H]$^+$：471.2	 **25** [M+H]$^+$：527.3	 **26** [M+H]$^+$：526.3
 **27** [M+H]$^+$：513.2	 **29** [M+H]$^+$：527.3	 **30** [M+H]$^+$：524.3	 **31** [M+H]$^+$：543.2
 **32** [M+H]$^+$：563.2	 **33** [M+H]$^+$：554.3	 **34** [M+H]$^+$：559.3	 **35** [M+H]$^+$：595.2
 **36** [M+H]$^+$：513.2	 **37** [M+H]$^+$：609.2	 **38** [M+H]$^+$：609.2	 **42** [M+H]$^+$：529.2
 **44** [M+H]$^+$：496.2	 **45** [M+H]$^+$：624.3	 **47** [M+H]$^+$：509.3	 **48** [M+H]$^+$：509.3

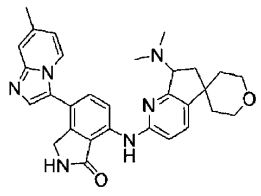
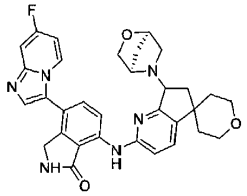
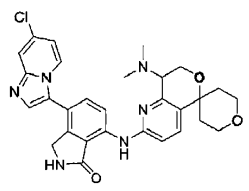
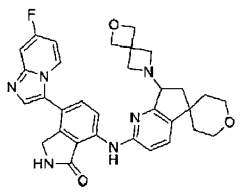
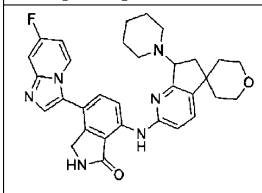
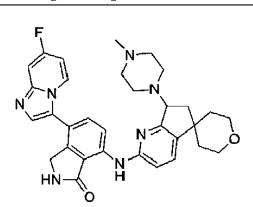
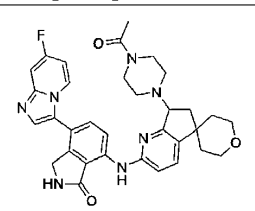
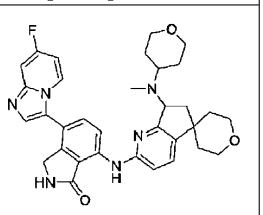
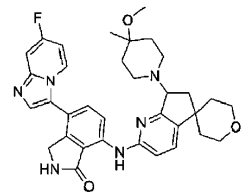
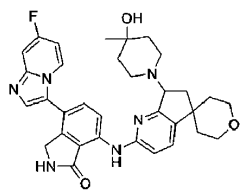
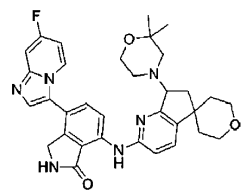
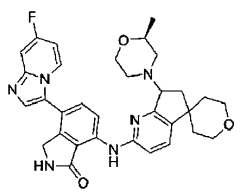
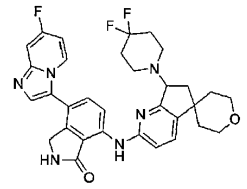
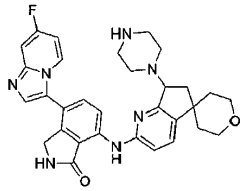
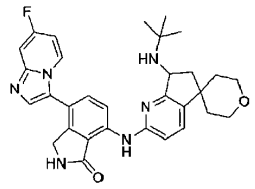
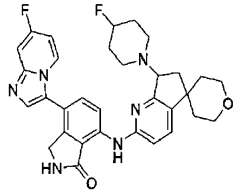
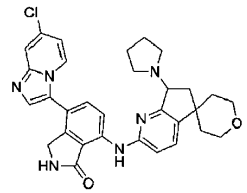
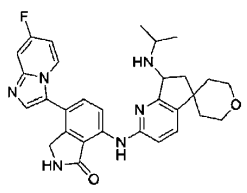
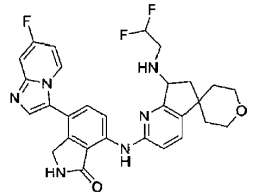
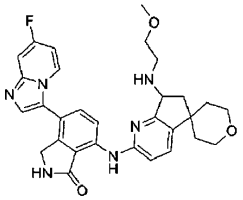
【０５１９】

【化９６】

 **51** [M+H]$^+$：455.2	 **52** [M+H]$^+$：514.2	 **53** [M+H]$^+$：527.3	 **54** [M+H]$^+$：529.3
 **55** [M+H]$^+$：529.2	 **56** [M+H]$^+$：543.2	 **57** [M+H]$^+$：525.2	 **63** [M+H]$^+$：527.3
 **64** [M+H]$^+$：538.2	 **65** [M+H]$^+$：531.2	 **66** [M+H]$^+$：549.2	 **68** [M+H]$^+$：561.2
 **69** [M+H]$^+$：555.2	 **70** [M+H]$^+$：569.3	 **73** [M+H]$^+$：569.3	 **74** [M+H]$^+$：555.2
 **75** [M+H]$^+$：557.2	 **76** [M+H]$^+$：569.3	 **77** [M+H]$^+$：555.2	 **78** [M+H]$^+$：555.2
 **79** [M+H]$^+$：527.3	 **80** [M+H]$^+$：531.2	 **81** [M+H]$^+$：547.2	 82

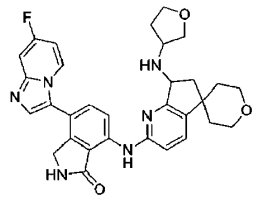
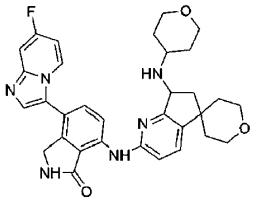
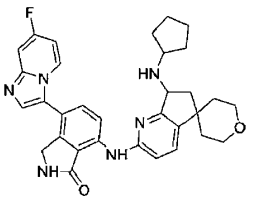
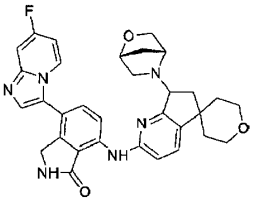
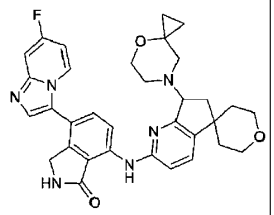
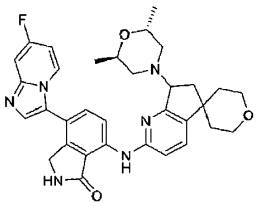
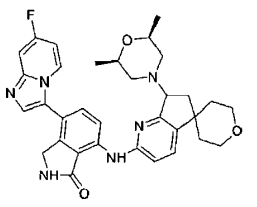
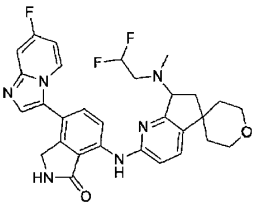
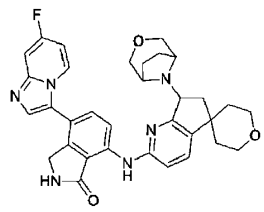
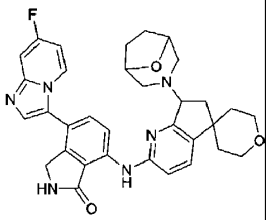
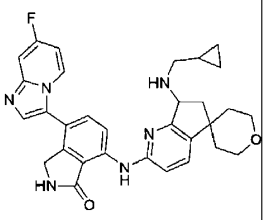
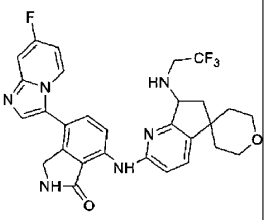
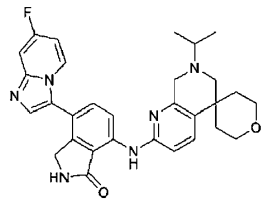
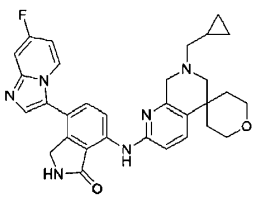
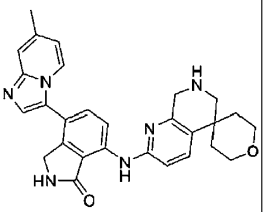
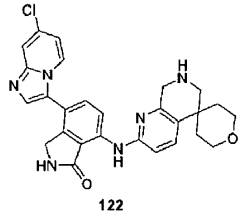
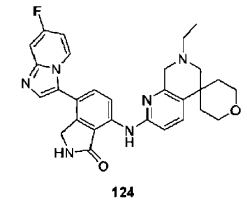
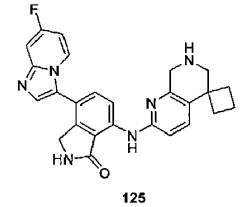
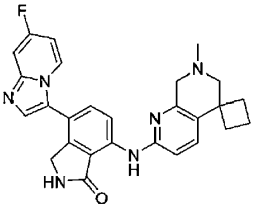
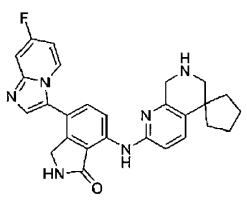
【０５２０】

【化９７】

			[M+H]+：525.3
 83 [M+H]+：509.3	 84 [M+H]+：567.2	 86 [M+H]+：545.2	 88 [M+H]+：567.2
 90 [M+H]+：553.2	 91 [M+H]+：568.3	 92 [M+H]+：596.3	 93 [M+H]+：583.3
 94 [M+H]+：597.3	 95 [M+H]+：583.2	 96 [M+H]+：583.2	 97 [M+H]+：569.2
 98 [M+H]+：589.2	 99 [M+H]+：554.2	 101 [M+H]+：541.2	 102 [M+H]+：571.2
 103 [M+H]+：555.2	 104 [M+H]+：527.2	 105 [M+H]+：549.2	 106 [M+H]+：543.2

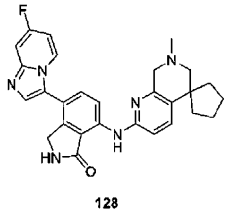
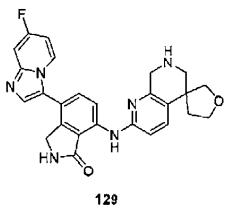
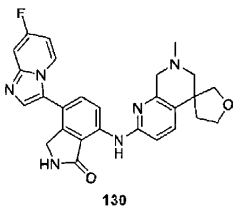
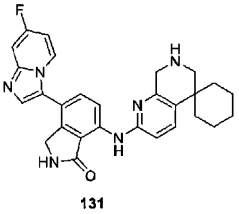
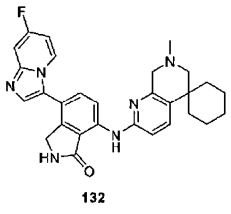
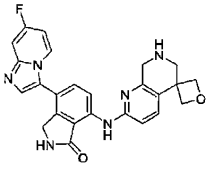
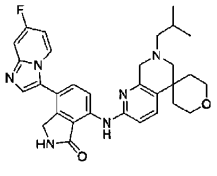
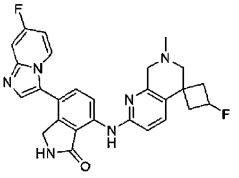
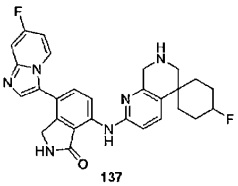
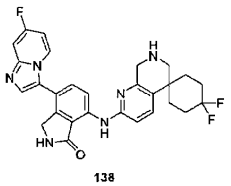
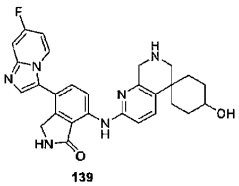
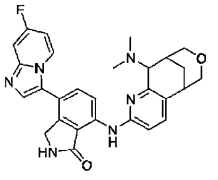
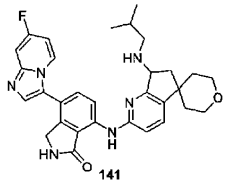
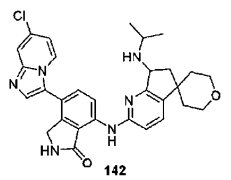
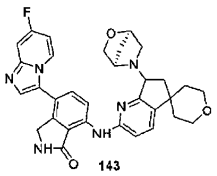
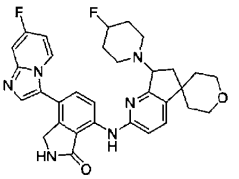
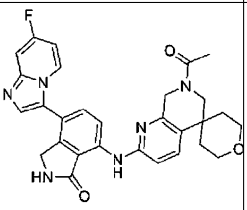
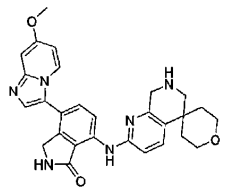
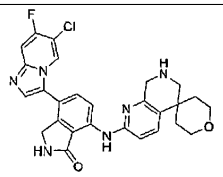
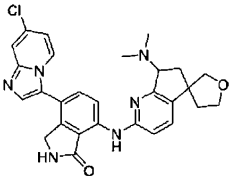
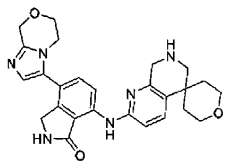
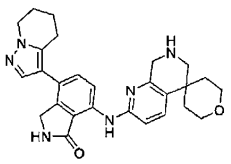
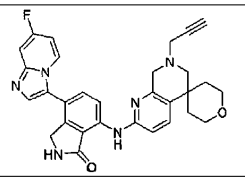
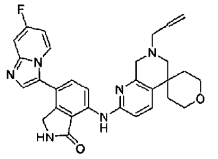
【０５２１】

【化９８】

 107 [M+H]$^+$：555.2	 108 [M+H]$^+$：569.2	 109 [M+H]$^+$：553.2	 110 [M+H]$^+$：567.2
 111 [M+H]$^+$：581.2	 112 [M+H]$^+$：583.2	 113 [M+H]$^+$：583.2	 114 [M+H]$^+$：563.2
 115 [M+H]$^+$：581.2	 116 [M+H]$^+$：581.2	 117 [M+H]$^+$：539.2	 118 [M+H]$^+$：567.2
 119 [M+H]$^+$：527.2	 120 [M+H]$^+$：539.2	 121 [M+H]$^+$：481.2	 122 [M+H]$^+$：501.2
 124 [M+H]$^+$：513.2	 125 [M+H]$^+$：455.2	 126 [M+H]$^+$：469.2	 127 [M+H]$^+$：469.2

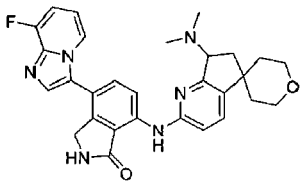
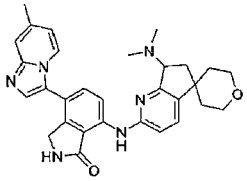
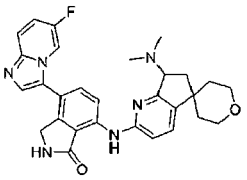
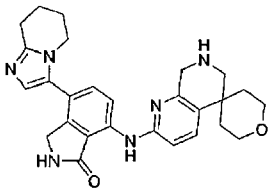
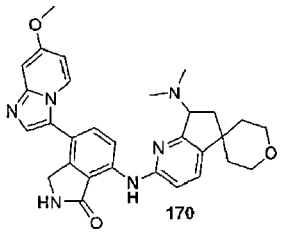
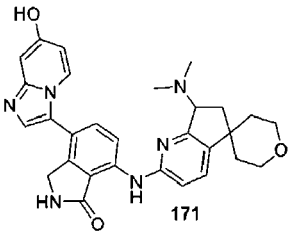
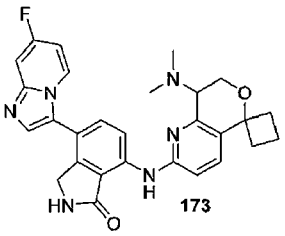
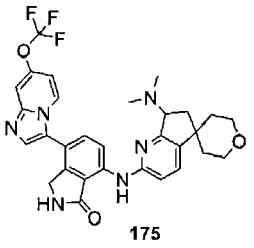
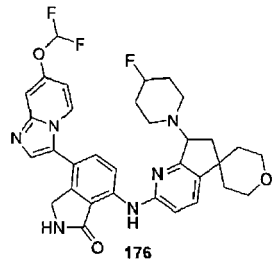
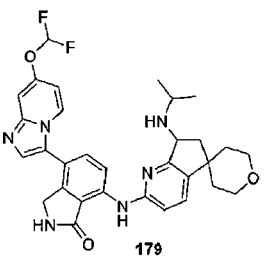
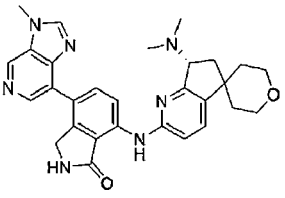
【０５２２】

【化９９】

 128 [M+H]+：483.2	 129 [M+H]+：471.2	 130 [M+H]+：485.2	 131 [M+H]+：483.2
 132 [M+H]+：497.2	 134 [M+H]+：457.2	 135 [M+H]+：541.2	 136 [M+H]+：487.2
 137 [M+H]+：501.2	 138 [M+H]+：519.2	 139 [M+H]+：499.2	 140 [M+H]+：499.2
 141 [M+H]+：541.3	 142 [M+H]+：543.2	 143 [M+H]+：567.2	 144 [M+H]+：571.3
 145 [M+H]+：527.2	 148 [M+H]+：497.2	 150 [M+H]+：519.2	 151 [M+H]+：515.2
			

【０５２３】

【化１００】

153 [M+H]+：473.2	154 [M+H]+：571.2	155 [M+H]+：523.2	156 [M+H]+：525.2
			
159 [M+H]+：513.2	161 [M+H]+：509.3	162 [M+H]+：513.3	167 [M+H]+：471.2
 170 [M+H]+：525.2	 171 [M+H]+：511.2	 173 [M+H]+：499.2	 175 [M+H]+：579.2
 176 [M+H]+：619.2	 179 [M+H]+：575.2	 181 [M+H]+：510.3	

【０５２４】

化合物３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．００（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０２（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０５２５】

化合物１４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０６（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５２６】

化合物１５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．２４（ｍ，６Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．５０－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，１Ｈ）．

【０５２７】

化合物１６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．６８－０．６４（ｍ，２Ｈ）．

【０５２８】

化合物２９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１７（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，２Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝２６．５、１７．３Ｈｚ、３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５２９】

化合物３１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．８０（ｍ，２Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０５３０】

化合物３２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．８９（ｓ，１Ｈ），９．６６（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．８、２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．８、５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８１－１７．５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．３０（ｍ，１Ｈ）．

【０５３１】

化合物３３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．９３（ｓ，１Ｈ）

，８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，２Ｈ），７．８３－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０５３２】

化合物３４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０５（ｓ，１Ｈ），９．７３（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ），２．５６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０５３３】

化合物３５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、３Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３８（ｍ，１Ｈ）．

【０５３４】

化合物３６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０７（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｄｄ，Ｊ＝４．８、２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．９、５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．２１－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０５３５】

化合物３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．１３－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、３Ｈ），２．７５－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ

，２Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３８（ｍ，１Ｈ）．

【０５３６】

化合物３８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２９（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６３（ｍ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、３Ｈ），２．７４－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，１Ｈ）．

【０５３７】

化合物４２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，６Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ）２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，１Ｈ）．

【０５３８】

化合物４４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１６（ｓ，１Ｈ），８．８９－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄｄ，Ｊ＝４．１、１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．９、４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｄｔ，Ｊ＝２４．０、１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０５３９】

化合物４５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９６（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），４．６６－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２８（ｍ，１Ｈ）．

【０５４０】

化合物４７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３７（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３

．５５（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４１】

化合物４８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１４（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ、３Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１４．４、６．８Ｈｚ、４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．６、１４．８、７．３Ｈｚ、３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４２】

化合物５４のトリフルオロ酢酸塩：δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．８７－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｓ，４Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５４３】

化合物６７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１４（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４４－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７５（ｍ，５Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０５４４】

化合物７０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝２５．２Ｈｚ、３Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．３３－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０５４５】

化合物７３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ

），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｔ，Ｊ＝３１．６、１１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝２２．１、１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、３Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝９８．３、４０．７Ｈｚ、４Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．７２（ｄｄ，Ｊ＝３４．０、２１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４６】

化合物７４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３４（ｍ，１Ｈ）．

【０５４７】

化合物７５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝１９．５、８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．８７（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３５（ｍ，１Ｈ）．

【０５４８】

化合物７６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｔ，Ｊ＝３１．６、１１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝２２．１、１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、３Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｓ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４９】

化合物８４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ、３Ｈ），４．１３－３．７０（ｄｔ，Ｊ＝１０８．１、２２．１Ｈｚ、５Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．２８－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．２、５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｓ，１Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．７０－１．５２

（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２８（ｍ，２Ｈ）．

【０５５０】

化合物８６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝２５．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２５．９、８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０６－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝３３．２，２０．１、８．７Ｈｚ、４Ｈ），３．４９（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．６、１８．６、８．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５１】

化合物８８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝２６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４８（ｍ，６Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２７（ｍ，１Ｈ）．

【０５５２】

化合物９０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．８４－８．８１（ｍ，２Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０５５３】

化合物９１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝２３．９、８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝２７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０５５４】

化合物９４のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２３（ｓ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５５－８．５０（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ

＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｓ，３Ｈ）．

【０５５５】

化合物９５のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、３Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝３０．３、１１．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．１、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄｄ，Ｊ＝３２．８、１５．９Ｈｚ、３Ｈ），１．６６（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｓ，３Ｈ）．

【０５５６】

化合物９６のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２３－９．９９（ｍ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、５Ｈ），３．７９（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝６２．４Ｈｚ、３Ｈ），２．７８（ｓ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝６１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｓ，３Ｈ）．

【０５５７】

化合物９７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４１－８．３８（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０２（ｍ，３Ｈ）．

【０５５８】

化合物９８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２４（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．４、２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．８６－

２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４０（ｍ，１Ｈ）．

【０５５９】

化合物９９のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝２０．７、８．４Ｈｚ、３Ｈ），７．２１（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、３Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５６０】

化合物１０１のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５２－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０５６１】

化合物１０２のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３２（ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），５．００（ｔ，Ｊ＝４３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝２３．５、１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｔ，Ｊ＝３９．７Ｈｚ、５Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．６、８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６２】

化合物１０３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），１０．２４（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．８、４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６、８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．８４（ｄｄ，Ｊ＝１２．８、６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｔｄ，Ｊ＝１２．８、４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６３】

化合物１０４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ

，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．

【０５６４】

化合物１０５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２４－５．９２（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２３－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６５】

化合物１０６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４４－８．３９（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２、８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８、５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８、７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｔｄ，Ｊ＝１２．８、４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６６】

化合物１０７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６、４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４４（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，２Ｈ）．

【０５６７】

化合物１０８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２７（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．７２－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝１５．５、８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．８２（ｍ，６Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．２４－１．８１（ｍ，７Ｈ），１．６８（ｓ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６８】
化合物１０９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．２４（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．２Ｈｚ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３、８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３、８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２、８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５６９】
化合物１１０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１９（ｄｄ，Ｊ＝２８．７、１８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．８、１６．１、８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝２９．３、８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝２７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．５４－１．３５（ｍ，２Ｈ）．

【０５７０】
化合物１１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．１３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．８５－８．８３（ｍ，１Ｈ），８．４４－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８３（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．８３－３．８１（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．１４（ｍ，６Ｈ）．

【０５７１】
化合物１１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８２（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），４．４８－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．８６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１６（ｄｄ，Ｊ＝１３．７、６．１Ｈｚ、６Ｈ）．

【０５７２】
化合物１１４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．５、２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９、８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４

７（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｔ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．４６－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１９．９、８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．３０（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｄｔ，Ｊ＝２７．２、１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．９、４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｔｄ，Ｊ＝１２．８、４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５７３】

化合物１１５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．６４－８．５７（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．７７（ｍ，６Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１８．０、６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．６、４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝２６．７、１２．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５７４】

化合物１１６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０、１１．５Ｈｚ，２Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ、４Ｈ），３．５４（ｄｔ，Ｊ＝３４．８、１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，４Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｔｄ，Ｊ＝１２．８、４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５７５】

化合物１１８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．９６－８．８５（ｍ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．３２（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．７０（ｄｄ，Ｊ＝１３．１、７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９、７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔｄ，Ｊ＝１２．９、４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５７６】

化合物１１９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．６、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３

．６１（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｔｄ，Ｊ＝１３．１、５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、６Ｈ）．

【０５７７】

化合物１２１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０２（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５７８】

化合物１２２のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，２Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝７．３、２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５７９】

化合物１２４のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）δ８．９３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．７、３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．４、６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．９、４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０５８０】

化合物１２５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔｄ，Ｊ＝１０．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，４Ｈ）．

【０５８１】

化合物１２７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０１（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．７、５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），２．７２（ｓ，２Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，４Ｈ）．

【０５８２】

化合物１４５のトリフルオロ酢酸塩：ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ：５２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１

Ｈ），８．７７（ｄｄ，Ｊ＝３６．３、２８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝３１．６、８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝３６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、３Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０５８３】

化合物１４８のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，２Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．８３－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５８４】

化合物１５０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４、７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５８５】

化合物１５１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３１（ｄ，Ｊ＝１９．７Ｈｚ，２Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝３３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．６、２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．１１－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、３Ｈ），２．５８－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄｄ，Ｊ＝３０．２、１４．０、８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０、６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，１Ｈ）．

【０５８６】

化合物１５３のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２３（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，２Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５８７】

化合物１５４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９５（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１

．８３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５８８】

化合物１６７のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２１（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，２Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１１．５、４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，６Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５８９】

化合物１７３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３０（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６１－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．０、３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｍ，６Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９３（ｍ，２Ｈ）．

【０５９０】

化合物１７６のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．５、２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝４７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝１５３．４、７６．４、６５．３Ｈｚ、４Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝６１．９、３１．９Ｈｚ、６Ｈ），１．６８（ｔｄ，Ｊ＝１２．９、４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝５３．７、１２．６Ｈｚ，２Ｈ）．

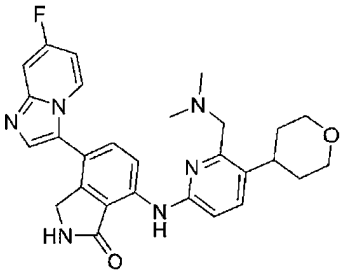
【０５９１】

化合物１７９のトリフルオロ酢酸塩：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．２４（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，２Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．５、２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｄｔ，Ｊ＝１２．４、６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｔｄ，Ｊ＝１３．０、４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．０、８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｔｄ，Ｊ＝１２．７、４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、３Ｈ）．

【０５９２】

比較化合物Ｄ１：

【化１０１】



【０５９３】
比較化合物の合成は特許ＷＯ２０２１０５０９６４における化合物Ｉ－７９２の具体的な合成ステップを参照した。

【０５９４】
生物学的試験
薬理実験１：ＨＰＫ１酵素学的活性の検出（１ｍＭのＡＴＰ系）
（１）ＡＤＰ－ＧｌｏＴＭキナーゼアッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｃａｔ．Ｎｏ．Ｖ９１０２）を取り、４×キナーゼ緩衝液を調製した。
（２）化合物の勾配希釈：測定用化合物を３倍希釈し、１１つの勾配濃度を設定し、各濃度では複数のウェルを設置して測定した。３８４ウェルプレートにて１００×最終濃度に対応する溶液を勾配希釈した後、Ｅｃｈｏで０．１μＬを３８４ウェル反応プレートに移して測定を待った。最小ウェルおよび最大ウェルにそれぞれ０．１μＬの１００％ＤＭＳＯを移した。
（３）４×キナーゼ緩衝液を用いてＨＰＫ１酵素作業溶液を調製した。
（４）各ウェルに５μＬのＨＰＫ１酵素作業溶液を加え、最小ウェルに５μＬの１×キナーゼ緩衝液を加え、１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で１５ｍｉｎインキュベートした。
（５）インキュベート中に、４×キナーゼ緩衝液で基質作業溶液を調製した。
（６）反応プレートの各ウェルに５μＬの１ｍＭのＡＴＰ含有基質作業溶液を加え、１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で６０ｍｉｎインキュベートした。
（７）インキュベートが終了した後、各ウェルに５μＬのＡＤＰＧｌｏ試薬を加えた。１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で６０ｍｉｎインキュベートした。
（８）各ウェルに１０μＬの検出液を加え、１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で６０ｍｉｎインキュベートした。
（９）ＥｎＶｉｓｉｏｎで測定値を読み取った。

【０５９５】
阻害率計算式：

【数１】

$$\text{阻害率}\% = \frac{\text{最大ウェル}-\text{化合物ウェル}}{\text{最大ウェル}-\text{最小ウェル}} \times 100$$

最大ウェル：ＤＭＳＯ対照ウェルの測定値
最小ウェル：無酵素ウェルの測定値

【０５９６】
濃度のｌｏｇ値をＸ軸とし、阻害百分率をＹ軸とした場合、分析ソフトＧＲａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ５の「ｌｏｇ（阻害剤）および応答－－可変傾き」（ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）ｖｓ．ｒｅｓｐｏｎｓｅ－－Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）により用量応答曲線をフィッティングすることにより、化合物によるキナーゼ結合の阻害のＩＣ$_{50}$値を得た。

実施例化合物のＨＰＫ１に対する酵素ＩＣ５０データを表１に示す。

【０５９７】

【表１】

表1

化合物の名称	IC_{50}（nM）
1	61.22
2	7.01
9	204.70
14	54.82
15	6.14
16	20.56

【０５９８】

薬理実験２：ＨＰＫ１酵素学的活性の検出（１ｍＭのＡＴＰ系）

（１）検出用緩衝液の準備：脱イオン水に５０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、１０ｍＭの塩化マグネシウム、１ｍＭのエチレングリコールビス（２－アミノエチルエーテル）四酢酸（ＥＧＴＡ）、２ｍＭのジチオトレイトール（ＤＴＴ）および０．０１％のＢｒｉｊ（登録商標）３５を添加し、均一に混合した。

（２）２×ＡＴＰ－ＭＢＰおよび２×ＨＰＫ１溶液の準備：２×ＡＴＰ－ＭＢＰ溶液として、検出用緩衝液を用いて２ｍＭのＡＴＰ（Ｖ９１５Ｂ、Ｐｒｏｍｅｇａ）と０．１ｍｇ／ｍＬのＭＢＰ（Ｍ４２－５１Ｎ、Ｓｉｇｎａｌｃｈｅｍ）との混合溶液を調製した。２×ＨＰＫ１溶液として、検出用緩衝液を用いて２０ｎＭＨＰＫ１溶液を調製した。

（３）化合物の希釈および移し：測定用化合物をＤＭＳＯで勾配希釈し、検出濃度の２００倍まで希釈した。Ｅｃｈｏ６６５で２０ｎＬの化合物を３８４ウェルプレート（７８４０７５、Ｇｒｅｉｎｅｒ）に移した。

（４）化合物およびＨＰＫ１のインキュベート：２μＬの２×ＨＰＫ１溶液を３８４ウェルプレートに移した。遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で１５分間インキュベートした。

（５）ＡＴＰおよび基質の添加：３８４ウェルプレートに２μＬの２×ＡＴＰ－ＭＢＰ溶液を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離した。封止フィルムでプレートを封止し、２５℃で６０分間インキュベートした。

（６）ＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬の添加：３８４ウェルプレートに４μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｖ９１０３）を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で６０分間インキュベートした。

（７）発光シグナルの検出：３８４ウェルプレートに８μＬの発光検出試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｖ９１０３）を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で６０分間インキュベートした。ＢＭＧ装置を用いて化学発光シグナルを読み取った。

（８）阻害百分率の算出：

阻害百分率（％）＝１００％－（化合物－陽性対照）／（陰性対照－陽性対照）×１００％

陽性対照を３μＭの比較用化合物Ｄ１とし、陰性対照を０．５％ＤＭＳＯとした。

（９）IC_{50}の算出：検出濃度のｌｏｇ値をＸ軸とし、阻害百分率をＹ軸とし、分析ソフトＧＲａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７の方程式「ｌｏｇ（阻害剤）および応答－－可変傾き」（ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）ｖｓ．ｒｅｓｐｏｎｓｅ－－Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）により用量応答曲線をフィッティングして、化合物によるキナーゼ結合の阻害のIC_{50}値を得た。

実施例化合物のＨＰＫ１に対する酵素ＩＣ$_{50}$データを表２に示す。

【０５９９】

薬理実験３：ＧＬＫキナーゼ試験（１ｍＭのＡＴＰ系）

（１）検出用緩衝液の準備：脱イオン水に５０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、１０ｍＭの塩化マグネシウム、１ｍＭのエチレングリコールビス（２－アミノエチルエーテル）四酢酸（ＥＧＴＡ）、２ｍＭのジチオトレイトール（ＤＴＴ）および０．０１％のＢｒｉｊ（登録商標）３５を添加し、均一に混合した。

（２）２×ＡＴＰ－ＭＢＰおよび２×ＧＬＫ溶液の準備：２×ＡＴＰ－ＭＢＰ溶液、検出用緩衝液を用いて２ｍＭのＡＴＰ（Ｖ９１５Ｂ、Ｐｒｏｍｅｇａ）と０．２ｍｇ／ｍＬのＭＢＰ（Ｍ４２－５１Ｎ、Ｓｉｇｎａｌｃｈｅｍ）との混合溶液を調製した。２×ＧＬＫ溶液として、検出用緩衝液を用いて１００ｎＭのＧＬＫ溶液を調製した。

（３）化合物の希釈および移し：測定用化合物をＤＭＳＯで勾配希釈し、検出濃度の２００倍まで希釈した。Ｅｃｈｏ６６５で２０ｎＬの化合物を３８４ウェルプレート（７８４０７５、Ｇｒｅｉｎｅｒ）に移した。

（４）化合物およびＧＬＫインキュベート：２μＬの２×ＧＬＫ溶液を３８４ウェルプレートに移した。遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で１５分間インキュベートした。

（５）ＡＴＰおよび基質の添加：３８４ウェルプレートに２μＬの２×ＡＴＰ－ＭＢＰ溶液を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離した。封止フィルムでプレートを封止し、２５℃で６０分間インキュベートした。

（６）ＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬の添加：３８４ウェルプレートに４μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｖ９１０３）を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で６０分間インキュベートした。

（７）発光シグナルの検出：３８４ウェルプレートに８μＬの発光検出試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｖ９１０３）を加え、遠心分離機を用いて１０００×ｇで３０秒遠心分離し、２５℃で６０分間インキュベートした。ＢＭＧプレートリーダーを用いて化学発光シグナルを読み取った。

（８）阻害百分率の算出：

阻害百分率（％）＝１００％－（化合物－陽性対照）／（陰性対照－陽性対照）×１００％

陽性対照を３０μＭの比較用化合物Ｄ１とし、陰性対照を０．５％ＤＭＳＯとした。

（９）ＩＣ$_{50}$の算出：検出濃度のｌｏｇ値をＸ軸とし、阻害百分率をＹ軸とし、分析ソフトＧＲａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７の方程式「ｌｏｇ（阻害剤）および反応－可変傾き」（ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）ｖｓ．ｒｅｓｐｏｎｓｅ－－Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）により用量応答曲線をフィッティングして、化合物によるキナーゼ結合の阻害ＩＣ$_{50}$値を得た。

実施例化合物のＨＰＫ１に対するＧＬＫキナーゼＩＣ$_{50}$データを表２に示す。

【０６００】

【表２－１】

表2

化合物の名称	HPK1 IC_{50}（nM）	GLK IC_{50}（nM）
2	11.2	1169.5
2B	1.022	464.3
3	4.16	2855
28	1.267	/
29	1.984	9.77
30	4.22	/
31	4.53	/
32	4.52	596
33	4.76	631
34	8.18	779
35	3.70	/
36	2.735	78
37	2.254	157.7
38	2.915	231.5
39	2.78	88.17
40	4.8	/
41	3.762	70.7
42	4.617	119
43	4.22	656.7
44	3.046	378.2
45	3.076	/
46	11.81	970.7

【０６０１】

【表２－２】

47	1.515	30.3
48	2.061	8.81
49	4.44	337.5
50	3.39	1230
55	7.56	2150
58	5.25	1481.0
59	6.09	>30000
60	2.14	122.8
61	7.7	>30000
62	10.21	>30000
67	2.49	135.9
70	2.99	188.2
71	3.27	293
72	142.7	/
73	3.48	205.5
74	3.02	299.1
75	2.78	272.6
76	3.55	286.3
85	5.19	830.6
86	2.61	158.1
87	5.12	724.1
88	5.29	207.9
90	5.58	597.6
91	86.21	>30000
92	75.23	/
93	27.02	>25000
94	9.27	4530
95	6.36	/
96	72.47	/
97	7.5	/
98	12.43	>30000
99	171.2	/
100	3.10	/
101	5.22	857.9
102	7.42	>30000
103	4.67	290.9
104	3.49	551.5
105	5.26	/
106	3.46	696.7
107	3.55	1203
108	3.29	1054
109	5.97	790.7
110	2.67	317

【０６０２】

【表２－３】

111	30.17	/
112	48.72	/
113	6.21	/
114	92.46	/
115	7.15	/
116	79.79	/
117	5.04	561.6
118	71.06	/
119	29.76	>3000
120	11.01	>3000
121	3.35	679.30
122	3.21	455.40
123	12.13	896.1
124	8.47	2763.0
125	11.10	1196.0
127	5.23	767.10
141	3.07	/
142	4.52	/
143	3.51	/
144	7.42	>3000
145	38.07	/
146	4.33	1226.00
147	21.98	/
148	21.76	/
149	4.42	/
150	30.42	/
151	6.34	970.10
152	14.37	/
153	34.55	2170.00
154	10.90	645.60
155	243.00	/
156	38.70	/
157	5.90	876.80
158	9.89	287.9
158A	3.00	205.90
159	5.41	/
160	6.57	460.30
161	3.57	310.90
162	18.62	/
163	25.28	/
164	10.62	104.8
165	24.87	1194
166	25.71	/

【０６０３】

【表２－４】

167	25.30	1373
168	5.27	288.6
169	9.19	222.8
170	6.88	/
171	34.98	/
172	13.81	1125.0
173	8.47	3196.0
174	19.22	566.4
175	16.84	/
176	12.06	/
177	101.6	/
178	13.68	1239
179	8.85	970.5
180	13.92	3910

【０６０４】

薬理実験４：ヒト末梢血単核球細胞ＩＦＮ－γの分泌の検出

（１）液体窒素で凍結保存したヒト末梢血単核球細胞を取り、３７℃の水浴で解凍し、５ｍＬの予熱されたＲＰＭＩ－１６４０完全培地（１０％ウシ胎児血清およびペニシリン／ストレプマイシンを含有する。）を加え、５００ｇで１０分遠心分離し、上清を除去した。

（２）ＲＰＭＩ－１６４０完全培地を用いて細胞を再懸濁させ、密度を５×１０^{6}細胞／ｍＬに調整し、低吸着６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、３４７１）に接種し、３７℃で２日培養した。

（３）培養したヒト末梢血単核球細胞を収集し、５００ｇで１０分間遠心分離し、上清を除去した。

（４）ＲＰＭＩ－１６４０完全培地を用いて細胞を再懸濁させ、密度を１×１０^{6}細胞／ｍＬに調整し、丸底９６ウェルプレート（ＪｅｔＢｉｏｆｉｌ、ＴＣＰ－００２－０９６）に接種し、各ウェルに１００μＬとした。

（５）各ウェルに５０μＬの測定用化合物を加え、３７℃で３０分間インキュベートした。

（６）ヒト抗体ＣＤ３／ＣＤ２８磁気ビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ、１３０－０９１－４４１）を取り、ＲＰＭＩ－１６４０完全培地を用いて１回洗浄し、密度を０．５×１０^{6}ビーズ／ｍＬに調整した。

（７）化合物のインキュベートが終了した後、各ウェルに５０μＬのヒト抗体ＣＤ３／ＣＤ２８磁気ビーズを加え、３７℃で３日培養した。

（８）細胞培養上清を取り、Ｈｕｍａｎ　ＩＦＮ－ｇａｍｍａ　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ、ＤＹ２８５Ｂ－０５）を用いてＩＦＮ－γの分泌量を検出した。

（９）濃度のｌｏｇ値をＸ軸とし、ＩＦＮ－γの分泌量をＹ軸とし、分析ソフトＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７の方程式「ｌｏｇ（アゴニスト）および反応－可変傾き」（ｌｏｇ（ａｇｏｎｉｓｔ）ｖｓ．ｒｅｓｐｏｎｓｅ－Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）により用量応答曲線をフィッティングすることにより、化合物による、ヒト末梢血単核球細胞のＩＦＮ－γの分泌が３倍のベースラインに達するＥＣ$_{3x}$値および最大誘導倍数を得て、結果を表３に示す。

【０６０５】

【表３】

表3

化合物の名称	EC_{3x}（nM）	最大誘導倍率
2	69	5.9
2B	22	7.7
158A	167	10.8
50	181	4.8
75	119	10.5
103	123	5.3
115	225	9.6
87	193	11.2
71	76	16.6
49	152	10.7
105	58	14.1
107	296	8.8
62	241	4.9
75	64	8.3
49	294	5.7
121	140	19.4
127	74.6	19.1
125	173	20.2
123	214	26.8
122	56	16.2
58	352	6.5
158	123	9.4
164	458	9.2
151	53	6.5
161	67	6.4
D1(比較)	528	4.6

【０６０６】

ＩＦＮ－γは、免疫細胞が抗腫瘍作用を発揮する重要なサイトカインの１つである。実験結果から、本発明に係る化合物は、生体外でヒト末梢血単核球細胞のＩＦＮ－γの分泌レベルを効果的に向上させることができ、免疫細胞による腫瘍の死滅を促進する活性があることがわかる。そして、本発明に係る化合物は、比較用化合物Ｄ１に比べて、ＩＦＮ－γの分泌レベルにおける誘導濃度（$ＥＣ_{3x}$）および誘導倍数の点で優れている。

【０６０７】

薬理実験５：ＪｕｒｋａｔＩＬ－２分泌の検出

（１）培養したＪｕｒｋａｔ細胞を取り、密度を１×１０^{6}細胞／ｍＬに調整し、平底９６ウェルプレート（ＪｅｔＢｉｏｆｉｌ、ＴＣＰ０１１０９６）に接種し、各ウェルに１００μＬとした。

（２）各ウェルに５０μＬの測定用化合物を加え、３７℃で３０分間インキュベートした。

（３）ヒト抗体ＣＤ３／ＣＤ２８磁気ビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ、１３０－０９１－４４１）を取り、ＲＰＭＩ－１６４０完全培地を用いて１回洗浄し、密度を４×１０^{6}ビーズ／ｍＬに調整し、次のステップに供した。

（４）化合物のインキュベートが終了した後、各ウェルに５０μＬのヒト抗体ＣＤ３／ＣＤ２８磁気ビーズを加え、３７℃で２０時間培養した。

（５）細胞培養上清を取り、Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－２　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ、ＤＹ００８）を用いてＩＬ－２の分泌量を検出した。

（６）濃度のｌｏｇ値をＸ軸とし、ＩＬ－２分泌量をＹ軸とし、分析ソフトＧＲａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７の方程式「ｌｏｇ（アゴニスト）および反応－可変傾き」（ｌｏｇ（ａｇｏｎｉｓｔ）ｖｓ．ｒｅｓｐｏｎｓｅ－Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）により用量応答曲線をフィッティングすることにより、化合物による、ヒト末梢血単核球細胞のＩＬ－２の分泌が３倍ベースラインに達するＥＣ$_{3x}$値および最大誘導倍数を得て、結果を表４に示す。

【０６０８】

【表４】

表4

化合物の名称	EC_{3x}（nM）	最大誘導倍率
2	345	10
2B	90.7	10.9
104	172	8.3
108	448	8.4
40	163	11.5
D1(比較)	544	8.1

【０６０９】

ＩＬ－２は、Ｔ細胞の活性化のバイオマーカーであり、Ｔ細胞の増殖に必要なサイトカインである。実験結果から、本発明に係る化合物は、生体外でＪｕｒｋａｔ細胞のＩＬ－２分泌レベルを効果的に向上させることができることで、Ｔ細胞の活性化および増殖を促進する活性があることがわかる。そして、本発明に係る化合物は、比較用化合物Ｄ１に比べて、ＩＬ－２の分泌レベルにおける誘導濃度（ＥＣ$_{3x}$）および誘導倍数の点で優れている。

【０６１０】

薬理実験６：化合物の犬ＰＫ考察

化合物を、溶媒である、生理食塩水または１０％ＤＭＳＯ／５％Ｓｏｌｕｔｏｌ／８５％生理食塩水または１０％ＤＭＳＯ／１０％Ｓｏｌｕｔｏｌ／８０％生理食塩水と混合（具体的な溶媒を以下の表に示す。）し、ボルテックスして超音波処理し、清澄な経口溶液を調製した。ビーグルにそれぞれ比較用化合物Ｄ１、化合物２Ｂおよび１５８Ａを経口投与し、１５ｍｉｎ、３０ｍｉｎ、１ｈ、２ｈ、４ｈ、８ｈ、１２ｈ、２４ｈの血漿サンプルを収集した。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ方法によって薬剤の濃度を分析し、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｌｉｎソフト（米国Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ社）を用いて薬物動態パラメータを算出した。

投与量および実験方法は以下の表５に示す。

【０６１１】

【表５】

表5

グループ	被検物質	投与方式	投与量（mg/kg）	溶媒
G1	D1	PO	10	生理食塩水
G2	2B	PO	5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理食塩水
G3	158A	PO	5	10%DMSO/10%Solutol/80%生理食塩水

【０６１２】
測定された犬のＰＫ結果を表６に示す。
【表６】

表6

グループ	被検物質	$T_{1/2}$ (h)	PO投与血漿AUC (h*ng/ml)	経口投与のバイオアベイラビリティ F%
G1	D1	3.19	396	11.6%
G2	2B	1.65	1082	48.4%
G3	158A	6.06	2704	43%

【０６１３】
表６のＰＫ結果から、ビーグルにおいて、本発明に係る化合物は、比較用化合物Ｄ１に比べて、経口曝露量およびバイオアベイラビリティが顕著に向上したことがわかる。
【０６１４】
薬理実験７：化合物のサルＰＫ考察
化合物を溶媒である１０％ＤＭＳＯ／５％Ｓｏｌｕｔｏｌ／８５％生理食塩水と混合し、ボルテックスして超音波処理し、清澄な静脈注射溶液および経口溶液を調製した。カニクイザルにそれぞれ１ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇの比較用化合物Ｄ１および化合物２Ｂを静脈投与および経口投与し、静脈では５ｍｉｎ、１５ｍｉｎ、３０ｍｉｎ，１ｈ、２ｈ、４ｈ、８ｈ、１２ｈ、２４ｈの血漿サンプルを収集し、経口では１５ｍｉｎ、３０ｍｉｎ，１ｈ、２ｈ、４ｈ、８ｈ、１２ｈ、２４ｈで血漿サンプルを収集した。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ方法によって薬剤の濃度を分析し、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｌｉｎソフト（米国Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ社）を用いて薬物動態パラメータを算出した。
投与量および実験方法は以下の表７に示す。
【０６１５】
【表７】

表7

グループ	被検物質	投与方式	投与量（mg/kg）	溶媒
G1	D1	IV	1	10%DMSO/5%Solutol/85%生理食塩水
		PO	5	
G2	2B	IV	1	
		PO	5	

【０６１６】
測定されたサルのＰＫ結果を表８に示す。
【表８】

表8

グループ	被検物質	IV投与血漿 Cl_obs (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	PO投与 血漿AUC (h*ng/ml)	経口投与のバイオアベイラビリティ F%
G1	D1	17.6	4.01	1722	38.2%
G2	2B	6.16	8.81	6302	50.2%

【０６１７】
表８のＰＫ結果から、サルにおいて、本発明に係る化合物は、比較用化合物Ｄ１に比べて、クリアランス速度がより遅く、経口曝露量がより高く、経口吸収がより優れる利点があることがわかる。
【０６１８】
薬理実験８：化合物のＣＴ２６　ＣＤＸモデルマウスにおける薬効の研究
マウス結腸がん細胞ＣＴ２６の皮下同種移植腫瘍モデルを構築し、２．５×１０^{5}個のＣＴ２６細胞をそれぞれのＢａｌｂ／ｃマウスの右側後足部位の皮下に接種し、各グループに８匹の腫瘍担持マウスとした。
第１グループ（Ｇ１）を溶媒比較グループ（１０％プロピレングリコール／５％ＨＳ１５／８５％グルコース）とした。
第２グループ（Ｇ２）を比較用化合物Ｄ１投与グループとした。
第３～５グループ（Ｇ３－Ｇ５）を化合物２Ｂ投与グループとした。
投与量および実験方法は以下の表９に示す。
【０６１９】
【表９】

表9

グループ	動物数	被検物質	投与量 （mg/kg）	投与濃度 (mg/ml)	投与体積 (ml/kg)	投与方式および時間
G1	8	溶媒比較グループ	（N/A）	（N/A）	10	PO, QD 0-21 日
G2	8	D1	75	7.5	10	PO, QD 0-21 日
G3	8	2B	25	2.5	10	PO, QD 0-21 日
G4	8		75	7.5	10	PO, QD 0-21 日
G5	8		75	7.5	10	PO, BID 0-21 日

備考：ＰＯは経口で胃内投与することを表し、ＱＤは１日１回投与することを表し、ＢＩＤは１日２回投与することを表す。

【０６２０】
実験中に、腫瘍のサイズおよびマウスの体重を週２回測定し、投与ごとに当日の動物体重を参考にした。
腫瘍のサイズの測定方法は、ノギスを用いて腫瘍の長さ（ａ）および幅（ｂ）を測定し、腫瘍体積（Ｔｕｍｏｒｖｏｌｕｍｅ、ＴＶ）の計算式は、$TV = a \times b^{2} / 2$である。
投与２１日後、各投与グループの腫瘍成長の阻害率（ＴＧＩ）の結果を表１０に示す。
【０６２１】

【表１０】

表10

グループ	被検物質	TGI
G1	溶媒比較グループ	/
G2	D1	38%
G3	2B	59%
G4		70%
G5		90%

【０６２２】

表１０の薬効データから、本発明に係る化合物は、比較用化合物Ｄ１に比べて、ＴＧＩがより高く、より優れた経口薬効があることがわかる。

【０６２３】

本発明は、その実施形態により全面的に説明されていたが、注意すべきことに、本発明に対する様々な変更や補正が当業者にとっては自明なことである。このような変更や補正はいずれも本発明の請求の範囲に含まれるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/099307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/04(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)

IPC: 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)

CNABS; WPABS; CNTXT; CJFD; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方, WANFANG; 超星读秀, CHAOXING DUXIU; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus: 贝达药业, 吴颢, 吴文茂, 张展, 许艳杰, 袁丁, 卢路, 王维, 朱小慎, 张泳, 张剑, 刘相来, 周伯君, 周全, 兰宏, 王家炳, 丁列明, 造血祖细胞激酶1, 丝裂原活化蛋白激酶1, 异吲哚啉酮, 肿瘤, 癌, HPK1, MAP4K1, +isoindolinone+, cancer, tumor, 结构式(I), structural formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021050964 A1 (NIMBUS SATURN, INC.) 18 March 2021 (2021-03-18) claims 1, 26, 28-33, description, table 8	1-37
A	US 2005026976 A1 (ABBOTT LAB) 03 February 2005 (2005-02-03) entire document	1-27
A	WO 2019164847 A1 (INCYTE CORP.) 29 August 2019 (2019-08-29) entire document	1-37
A	CN 109721620 A (NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO., LTD.) 07 May 2019 (2019-05-07) entire document	1-37

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 September 2023	**22 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/099307

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.: **38-41**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 38-41 set forth a method for treating and/or preventing a disease, which falls within methods for treatment of a living human or animal body, that is, falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.

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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/099307

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021050964	A1	18 March 2021	US	2021078998	A1	18 March 2021
				US	11034694	B2	15 June 2021
				US	2021078996	A1	18 March 2021
				US	11548890	B1	10 January 2023
				IL	291244	A	01 May 2022
				CA	3150108	A1	18 March 2021
				US	2021087189	A1	25 March 2021
				US	11028085	B2	08 June 2021
				KR	20220105631	A	27 July 2022
				EP	4027995	A1	20 July 2022
				EP	4027995	A4	23 August 2023
				BR	112022004451	A2	21 June 2022
				JP	2022547719	A	15 November 2022
				US	2021087190	A1	25 March 2021
				US	11021481	B2	01 June 2021
				TW	202126647	A	16 July 2021
				AU	2020347274	A1	31 March 2022
				US	2021078997	A1	18 March 2021
				US	11078201	B2	03 August 2021
				AR	119954	A1	26 January 2022
				IN	202217013163	A	01 July 2022
				CN	114945366	A	26 August 2022
				HK	40070563	A0	28 October 2022
				VN	90775	A	25 November 2022
US	2005026976	A1	03 February 2005	US	7129260	B2	31 October 2006
WO	2019164847	A1	29 August 2019	US	2019256520	A1	22 August 2019
				US	10752635	B2	25 August 2020
				TW	202000669	A	01 January 2020
				AR	114328	A1	19 August 2020
CN	109721620	A	07 May 2019	CN	109721620	B	13 May 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/099307

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/04(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)

IPC: 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）)

CNABS;WPABS;CNTXT;CJFD;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus：贝达药业，吴颢，吴文茂，张展，许艳杰，袁丁，卢路，王维，朱小愤，张泳，张剑，刘相来，周伯君，周全，兰宏，王家炳，丁列明，造血祖细胞激酶1，丝裂原活化蛋白激酶1，异吲哚啉酮，肿瘤，癌，HPK1，MAP4K1，+isoindolinone+，cancer，tumor，结构式（I）

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
A	WO 2021050964 A1 (NIMBUS SATURN INC) 2021年3月18日 (2021-03-18) 权利要求1、26、28-33，说明书表8	1-37
A	US 2005026976 A1 (ABBOTT LAB) 2005年2月3日 (2005-02-03) 全文	1-27
A	WO 2019164847 A1 (INCYTE CORP) 2019年8月29日 (2019-08-29) 全文	1-37
A	CN 109721620 A (南京药捷安康生物科技有限公司) 2019年5月7日 (2019-05-07) 全文	1-37

☐ 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
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“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	国际检索报告邮寄日期
2023年9月8日	2023年9月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 蒋薇薇 电话号码 (+86) 0512-88996871

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/099307

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： 38-41
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求38-41请求保护一种治疗和/或预防疾病的方法，上述方法属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，即属于PCT实施细则39.1（iv）中所列的无需进行国际检索的情形。

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。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/099307

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	2021050964	A1	2021年3月18日	US	2021078998	A1	2021年3月18日
				US	11034694	B2	2021年6月15日
				US	2021078996	A1	2021年3月18日
				US	11548890	B1	2023年1月10日
				IL	291244	A	2022年5月1日
				CA	3150108	A1	2021年3月18日
				US	2021087189	A1	2021年3月25日
				US	11028085	B2	2021年6月8日
				KR	20220105631	A	2022年7月27日
				EP	4027995	A1	2022年7月20日
				EP	4027995	A4	2023年8月23日
				BR	112022004451	A2	2022年6月21日
				JP	2022547719	A	2022年11月15日
				US	2021087190	A1	2021年3月25日
				US	11021481	B2	2021年6月1日
				TW	202126647	A	2021年7月16日
				AU	2020347274	A1	2022年3月31日
				US	2021078997	A1	2021年3月18日
				US	11078201	B2	2021年8月3日
				AR	119954	A1	2022年1月26日
				IN	202217013163	A	2022年7月1日
				CN	114945366	A	2022年8月26日
				HK	40070563	A0	2022年10月28日
				VN	90775	A	2022年11月25日
US	2005026976	A1	2005年2月3日	US	7129260	B2	2006年10月31日
WO	2019164847	A1	2019年8月29日	US	2019256520	A1	2019年8月22日
				US	10752635	B2	2020年8月25日
				TW	202000669	A	2020年1月1日
				AR	114328	A1	2020年8月19日
CN	109721620	A	2019年5月7日	CN	109721620	B	2022年5月13日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/5383(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
		Ｃ０７Ｄ	519/00	ＣＳＰ	
		Ａ６１Ｋ	31/5383		

(32)優先日　令和4年10月28日(2022.10.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211397717.5
(32)優先日　令和4年11月9日(2022.11.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202310040632.X
(32)優先日　令和5年1月13日(2023.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202310363656.9
(32)優先日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,ME,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,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,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　張 展
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　許 艷傑
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　袁 丁
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　盧 路
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　王 維
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　朱 小慣
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　張 泳
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　張 剣
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　劉 相来
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　周 伯君

中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　周 全
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号
(72)発明者　蘭 宏
中華人民共和国北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　王 家炳
中華人民共和国北京市大興経済技術開発区地盛北街１号Ｂ区２９号楼
(72)発明者　丁 列明
中華人民共和国浙江省杭州市余杭経済技術開発区興中路３５５号

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB22 GA13 GA16 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZC41