

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542199

(P2024-542199A)

(43)公表日 令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 221/20 (2006.01)	C 0 7 D 221/20	4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全224頁) 最終頁に続く

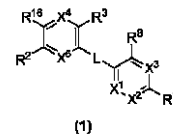
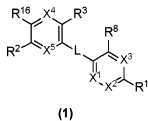
(21)出願番号	特願2024-529504(P2024-529504)	(71)出願人	519416819
(86)(22)出願日	令和4年11月18日(2022.11.18)		ウィゲン・バイオメディシン・テクノロ
(85)翻訳文提出日	令和6年7月16日(2024.7.16)		ジー・(シャンハイ)・カンパニー・リ
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/132954		ミテッド
(87)国際公開番号	WO2023/088441		WIGEN BIOMEDICINE T
(87)国際公開日	令和5年5月25日(2023.5.25)		ECHNOLOGY (SHANGHA
(31)優先権主張番号	202111399876.4		I) CO., LTD.
(32)優先日	令和3年11月19日(2021.11.19)		中国 シャンハイ 201203 ジャン
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		ジャン・ハイ テック・パーク リビン
			・ロード 67 ビルディング 11
(31)優先権主張番号	202210225663.8		BUILDING 11, LIBING
(32)優先日	令和4年3月9日(2022.3.9)		ROAD 67, ZHANGJIANG
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		HI TECH PARK, SHANG
			HAI 201203, CHINA
(31)優先権主張番号	202210667619.2	(74)代理人	110001818
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 K I F 1 8 A阻害剤

(57)【要約】

本発明は、K I F 1 8 A阻害剤を開示する。具体的には、本発明は、一般式(1)の化合物、その調製方法、および抗腫瘍剤の調製におけるK I F 1 8 A阻害剤としての一般式(1)の化合物またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用に関する。

【化1】

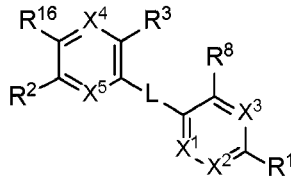


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化 1】



(1)

10

(一般式(1)中、

X^1 は、 $-CR^5$ = または N であり、

X^2 は、 $-CR^6$ = または N であり、

X^3 は、 $-CR^7$ = または N であり、

X^4 は、 $-CR^4$ = または N であり、

X^5 は、 $-CR^{15}$ = または N であり、

X^5 が $-CR^{15}$ = でありかつ X^4 が $-CR^4$ = である場合、 R^{16} は、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{19}$ 、または $-NO_2$ であり、

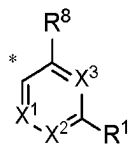
X^5 が $-CR^{15}$ = でありかつ X^4 が N である場合、 R^{16} は $-O-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ であり、

X^5 が N である場合、 R^{16} は、 $-O-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ であり；

L は、 $-(C=O)-NR^9-*$ または $-NR^9-(C=O)-*$ であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 のうち 4 つ以下は、N であり、

* は、

【化 2】



30

の末端に結合する位置を示し、

R^{17} は、H、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、前記 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または前記 $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルは、以下の基：H、ハロゲン、および $-C_{1-4}$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、

40

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、前記 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または前記 $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルは、以下の基：H、ハロゲン、および $-C_{1-4}$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、

50

前記 - C₃ - 8 シクロアルキル、または前記 - C₃ - 8 ハロシクロアルキルは、以下の基：
H、ハロゲンおよび - C₁ - 4 ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、あるいは R²⁰ および R²¹ は、それらにそれぞれ結合している窒素原子と組み合わせられて、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1 または 2 個の原子とを含む飽和または部分飽和の 3 員、4 員、5 員もしくは 6 員の単環式環または 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員、10 員、11 員もしくは 12 員の二環式環を、形成してもよく、

R¹ は、- CN または - Z - R¹⁰ であり、ここで、Z は、化学結合、- C₀ - 4 ヒドロカルビル -、- NR¹¹ -、- NR¹¹ SO₂ -、- SO₂ NR¹¹ -、- NR¹¹ - S (=O) (=NH) -、- S (=O) (=NH) -、- S -、- S (=O) -、- SO₂ -、- C₀ - 4 ヒドロカルビル - O -、- (C=O) -、- (C=O) NR¹¹ -、- C (=N - OH) -、または - NR¹¹ (C=O) - であるか、あるいは基 - Z - R¹⁰ は、- N = S (=O) - (R¹⁰)₂ であり、ここで、2 つの R¹⁰ は、それらにそれぞれ結合している硫黄原子と組み合わせられて、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1 または 2 個の原子とを含む飽和または部分飽和の 3 員、4 員、5 員、または 6 員単環式環を形成してもよく、

R² はハロゲンまたは基 - Y - R¹² であり、ここで、Y は、化学結合、- C₀ - 4 ヒドロカルビル -、- N (C₀ - 1 ヒドロカルビル) - C₀ - 4 ヒドロカルビル -、- C (=O) NR^a R^a (C₁ - 4 ヒドロカルビル) -、- O - C₀ - 4 ヒドロカルビル -、- S -、- S (=O) -、- SO₂ -、- SO₂ NR¹² -、または - S (=O) (=NH) - であり、

R³ は、H、ハロゲン、C₁ - 8 ヒドロカルビル、または C₁ - 4 ハロヒドロカルビルであり、

R⁴ は、H、ハロゲン、R^{4a}、または R^{4b} であり、

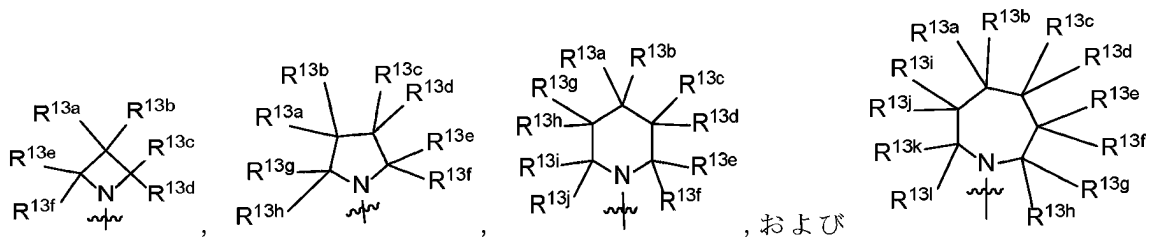
R⁵ は、H、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁶ は、H、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、- OH、- O - R^{6a}、または - O - R^{6b} であり、

R⁷ は、H、ハロゲン、C₁ - 8 ヒドロカルビル、または C₁ - 4 ハロヒドロカルビルであり、

R⁸ は、

【化 3】



からなる群から選択され、

R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k}、および R^{13l} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、R^{13m}、または R¹³ⁿ であるか、あるいは、R^{13a} / R^{13b}、R^{13c} / R^{13d}、R^{13e} / R^{13f}、R^{13g} / R^{13h}、R¹³ⁱ / R^{13j}、および R^{13k} / R^{13l} の対のそれぞれが、独立して、それらにそれぞれ結合している炭素原子と共に、R⁸ 環にスピロ結合した飽和または部分飽和の 3 員、4 員、5 員、または 6 員の単環式環を形成してもよく、ここで、前記 3 員、4 員、5 員、または 6 員の単環式環は、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1 または 2 個の原子とを含み、さらに、前記 3 員、4 員、5 員、または 6 員の単環式環は、F、Cl、Br、C₁ - 6 ヒドロカルビル、C₁ - 4 ハロヒドロカルビル、- OR^a、- OC₁ - 4 ハロヒドロカルビル、CN、- NR

10

20

30

40

50

^aR^a、およびオキソから選択されるうちの0、1、2または3個の基で置換されており、

R⁹は、HまたはC₁~6ヒドロカルビルであり、

R¹⁰は、H、R^{10a}、R^{10b}、またはR^{10c}であり、

R¹¹は、H、R^{11a}、またはR^{11b}であり、

R¹²は、R^{12a}またはR^{12b}であり、

R¹⁵は、H、ハロゲン、C₁~8ヒドロカルビル、C₁~4ハロヒドロカルビル、-O-C₁~8ヒドロカルビル、または-O-R^{15a}であり、ここでR^{15a}は、0、1、2、または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1、または2個の原子と含む飽和または部分飽和の3員、4員、5員、または6員単環式環であり、

R^{4a}、R^{6a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、またはR^{13m}は、それぞれの場合において、独立して、0、1、2、もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1、もしくは2個の原子とを含む、飽和、部分飽和、もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員、もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員、もしくは12員の二環式環から選択され、前記単環式環および前記二環式環は、それぞれ独立して、以下の基：F、Cl、Br、C₁~6ヒドロカルビル、C₁~4ハロヒドロカルビル、-OR^a、-OC₁~4ハロヒドロカルビル、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-OC₂~6ヒドロカルビルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-NR^aC₂~6ヒドロカルビルOR^a、-C₁~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-C₁~6ヒドロカルビルOR^a、-C₁~6ヒドロカルビルN(R^a)C(=O)R^b、-C₁~6ヒドロカルビルOC(=O)R^b、-C₁~6ヒドロカルビルC(=O)NR^aR^a、-C₁~6ヒドロカルビルC(=O)OR^a、R¹⁴、およびオキソのうちの0、1、2、または3個で任意に置換されていてもよく、

R^{4b}、R^{6b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b}、またはR¹³ⁿは、それぞれの場合において、C₁~6ヒドロカルビルから独立して選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、-R^a、-OR^a、-OC₁~4ハロヒドロカルビル、およびCNのうちの0、1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよく、

R^{10c}は、それぞれの場合において、C₁~6ヒドロカルビルから独立して選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、-R^a、-R^c、-OR^a、-OC₁~4ハロヒドロカルビル、およびCNのうちの0、1、2、3、4または5個で任意に置換されていてもよく、

R¹⁴は、それぞれの場合において、独立して、0、1、2もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0もしくは1個の原子とを含む、飽和、部分飽和もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式環から選択され、ここで、前記単環式環および前記二環式環は、それぞれ独立して、以下の基：F、Cl、Br、C₁~6ヒドロカルビル、C₁~4ハロヒドロカルビル、-OR^a、-OC₁~4ハロヒドロカルビル、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-OC₂~6ヒドロカルビルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-NR^aC₂~6ヒドロカルビルOR^a、-C₁~6ヒドロカルビルNR^aR^a、-C₁~6ヒドロカルビルOR^a、-C

10

20

30

40

50

$1 \sim 6$ ヒドロカルビル $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル $OC(=O)R^b$ 、 $-C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル $C(=O)OR^a$ 、およびオキソのうちの 0、1、2 もしくは 3 個で任意に置換されていてもよく、

R^a は、それぞれの場合において、独立して、H または R^b であり、

R^b は、それぞれの場合において、独立して、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、フェニル、またはベンジルであり、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-OC(=O)C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、および $-N(C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル) $C_1 \sim 4$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、前記フェニルおよび前記ベンジルは、それぞれ独立して、以下の基：ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $C_1 \sim 3$ ハロヒドロカルビル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-OC(=O)C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、および $-N(C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル) $C_1 \sim 4$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよく、

10

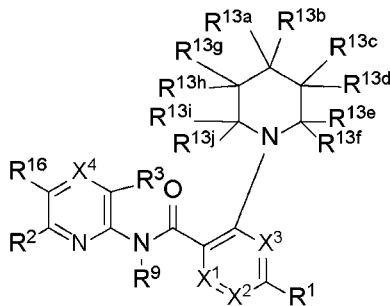
R^c は、それぞれの場合において、独立して、 $-OC(=O)C_1 \sim 5$ ヒドロカルビルであり、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基： $-OH$ および $-NH_2$ のうちの 1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよい。

【請求項 2】

一般式 (1) が、以下の構造：

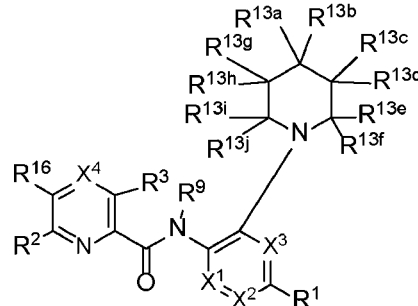
20

【化 4】



(1a)

または



(1b)

30

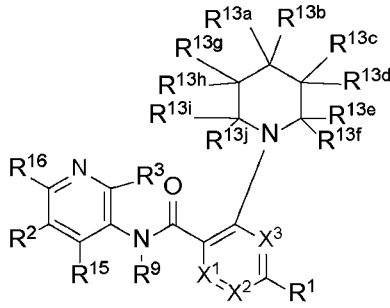
を有し、ここで、 R^{16} が、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-OC_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OC_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、 $-SC_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-SC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SC_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

一般式 (1) が、以下の構造：

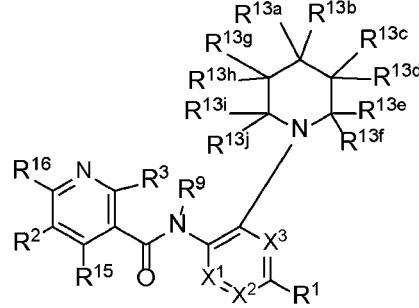
40

【化 5】



(1c)

または



(1d)

10

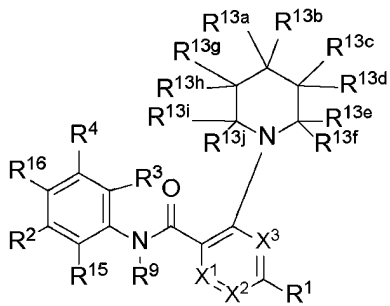
を有し、ここで、 R^{16} は、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ ヒドロカルビル、 $-O-C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、 $-S-C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-S-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-S-C_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

一般式 (1) が、以下の構造：

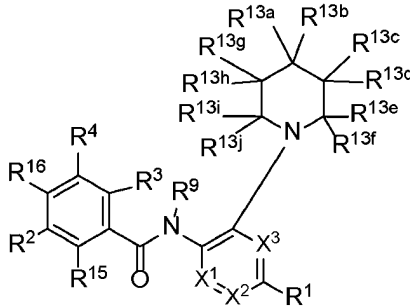
20

【化 6】



(1e)

または



(1f)

30

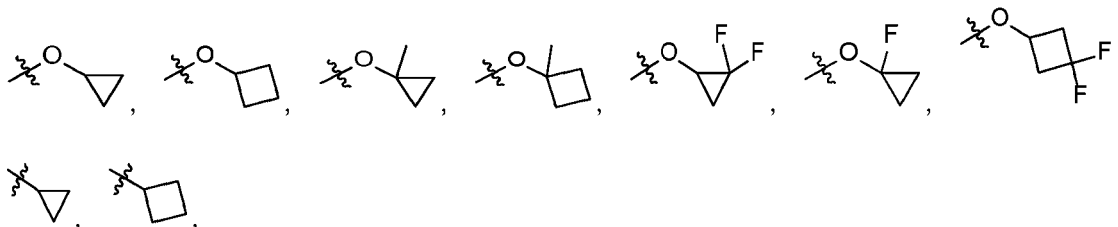
を有し、ここで、 R^{16} は、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、 $-S-C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-S-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-S-C_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ 、または $-NO_2$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

一般式 (1) において、 R^{16} が、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCF_2Cl$ 、 $-OCFCl_2$ 、

40

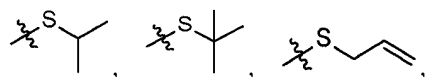
【化 7】



50

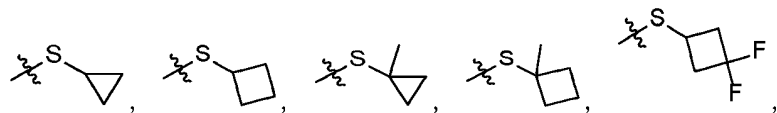
- SH、-SCH₃、-SCH₂CH₃、

【化 8】



-SCF₃、-SCH₂CF₃、-SCF₂CF₃、-SCF₂Cl、-SCFCl₂、

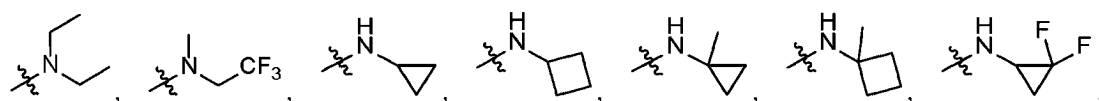
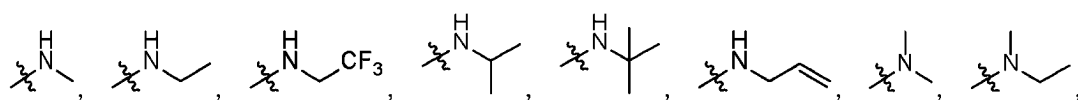
【化 9】



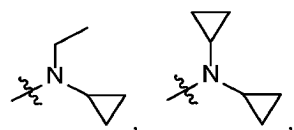
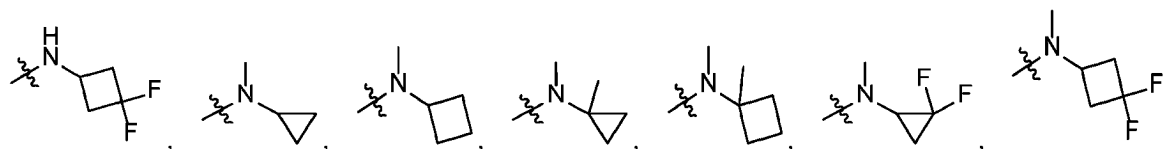
10

-NH₂、

【化 10】



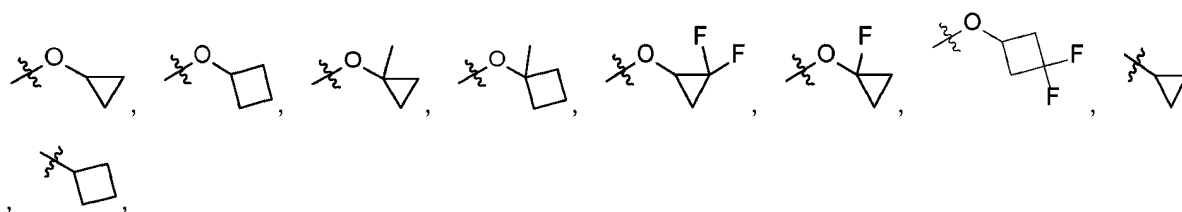
20



30

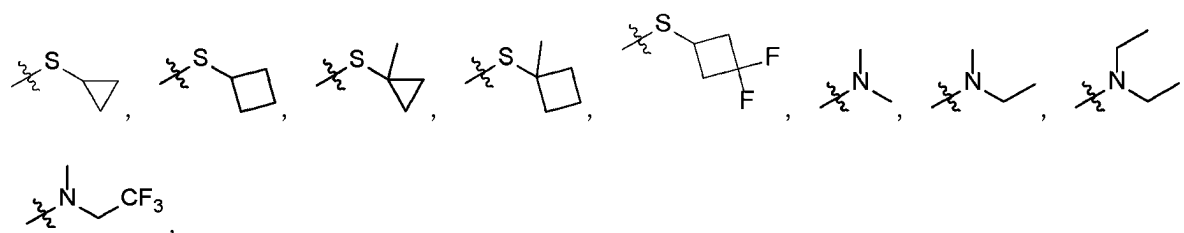
または -NO₂ であり、好ましくは、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、

【化 11】



-SCH₃、-SCF₃、-SCF₂Cl、-SCFCl₂、

【化 12】

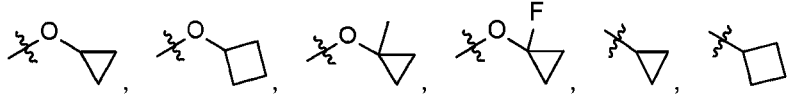


40

または -NO₂ であり、より好ましくは、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、

50

【化 1 3】



- S C H₃、 - S C F₃、

【化 1 4】



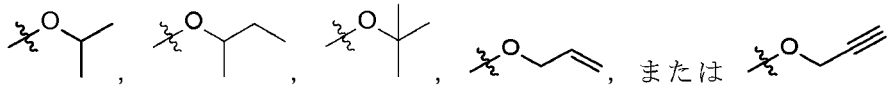
10

または - N O₂ である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

R¹⁶ が、 - O C H₃、 - O C H₂ C H₃、 - O C H₂ C H₂ C H₃、

【化 1 5】



20

であり、

好ましくは - O C H₃ である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

一般式 (1) において、R⁹ が、H、メチルまたはエチルであり、好ましくは H である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

一般式 (1) において、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k}、および R^{13l} が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁~6 ヒドロカルビル、または C₁~4 ハロヒドロカルビルであり、R^{13a} / R^{13b} の対における R^{13a} および R^{13b} は、それらにそれぞれ結合している炭素原子と組み合わせられて、R⁸ 環にスピロ結合した飽和の 3 員、4 員、または 5 員の単環式環を形成してもよく、ここで、前記単環式環は、0、1、2、または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1、または 2 個の原子とを含み、好ましくは、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k}、および R^{13l} は、それぞれ独立して、H、メチルまたはエチルであり、R^{13a} / R^{13b} の対における R^{13a} および R^{13b} は、それらにそれぞれ結合している炭素原子と組み合わせられて、R⁸ 環にスピロ結合したシクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル環を形成してもよい、請求項 1 に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

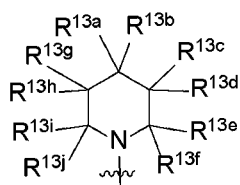
30

40

【請求項 9】

一般式 (1) において、構造単位：

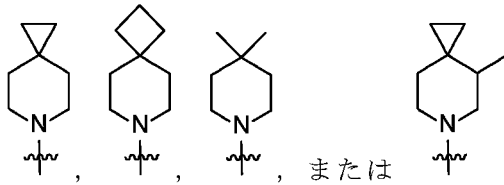
【化 1 6】



50

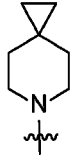
は、

【化 1 7】



であり、好ましくは、

【化 1 8】



である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 0】

一般式 (1) において、Z が、化学結合、-NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-、または-NH(C=O)-である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

一般式 (1) において、R¹⁰ が、
 (a) H；
 (b) C₁~6 ヒドロカルビルであって、ここで、前記ヒドロカルビルが、以下の基：F、Cl、Br、-OH および -OCH₃ のうちの 0、1、2、または 3 で任意に置換されていてもよい、C₁~6 ヒドロカルビル；
 (c) 基であって、前記基 -Z-R¹⁰ が、-N=S(=O)-(R¹⁰)₂ である場合、2 個の R¹⁰ が、それらにそれぞれ結合している硫黄原子と組み合わせられて、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0 または 1 個の原子とを含む、飽和、部分飽和または不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員または 7 員の単環式環を形成し得、ここで、前記単環式環が、F、Cl、Br、C₁~6 ヒドロカルビル、C₁~4 ハロヒドロカルビル、-C₁~6 ヒドロカルビルOH、-OH、-OCH₃、-NH₂、およびオキソ、から選択されるうちの 0、1、2 または 3 個の基で置換されている、基；および
 (d) C₁~6 ヒドロカルビルであって、ここで、前記 C₁~6 ヒドロカルビルが、以下の基：-OC(=O)C₁~5 ヒドロカルビルの 1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、前記 C₁~5 ヒドロカルビルが、以下の基：-OH および -NH₂ のうちの 1 または 2 個で任意に置換されていてもよく、前記 C₁~6 ヒドロカルビルが、以下の基：F、Cl、Br、-OH および -OCH₃ のうちの 0、1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよい、C₁~6 ヒドロカルビル、
 から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

一般式 (1) において、R¹ が、-CN または基 -Z-R¹⁰ であり、ここで、Z が、化学結合、-NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-、または-NH(C=O)-であり、R¹⁰ が、

10

20

30

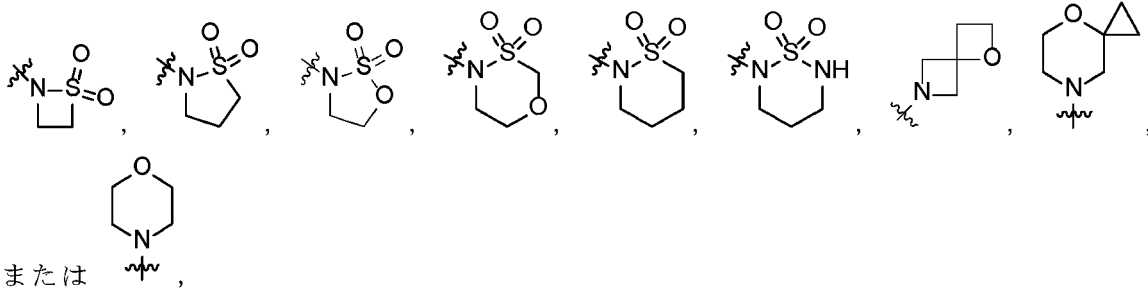
40

50

(a) H ;

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、

【化 1 9】



10

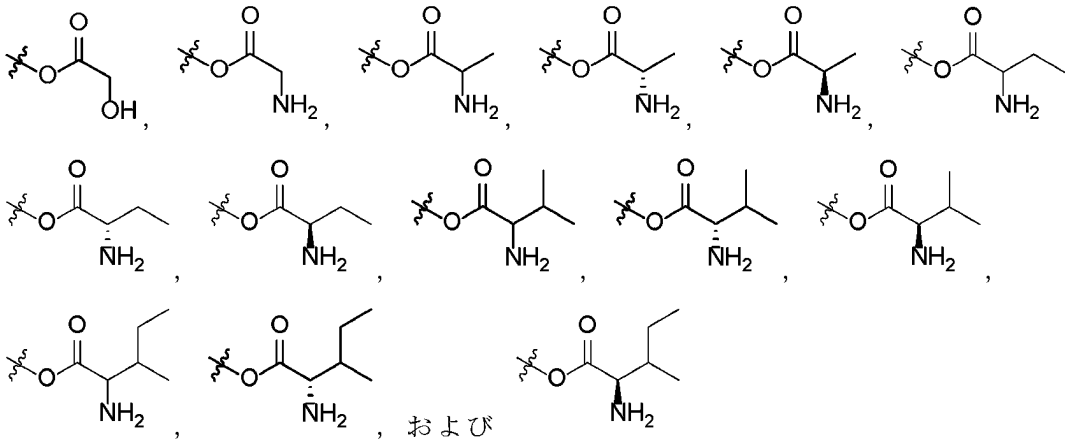
(ここで、環は、それぞれ独立して、以下の基 : OH、F、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 NH_2 、CN、およびオキシのうちの 0、1、2、または 3 で任意に置換されていてもよく、オキセタニルおよびシクロプロピルが好ましい) ;

(c) 0、1、2 または 3 個の OH、F、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ または $-N(CH_3)_2$ で置換されている $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、好ましくは、0、1、2 または 3 個の OH 基で置換されている $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、より好ましくは、1 個の OH 基で置換されている $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル ; および

20

(d) $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビルであって、前記 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビルが、以下の基 :

【化 2 0】



30

のうちの 1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよく、前記 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビルが、以下の基 : F、Cl、Br、 $-OH$ および $-OCH_3$ のうちの 0、1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、から選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

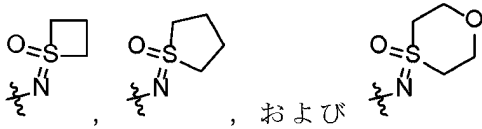
【請求項 1 3】

一般式 (1) において、前記基 $-Z-R^{10}$ が、 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ であり、ここで、2 つの R^{10} が、それらにそれぞれ結合している硫黄原子と組み合わせられて、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1 または 2 個の原子とを含む飽和または部分飽和の 3 員、4 員、5 員または 6 員の単環式環を形成してもよく、

好ましくは、前記基 $-Z-R^{10}$ が、

50

【化 2 1】



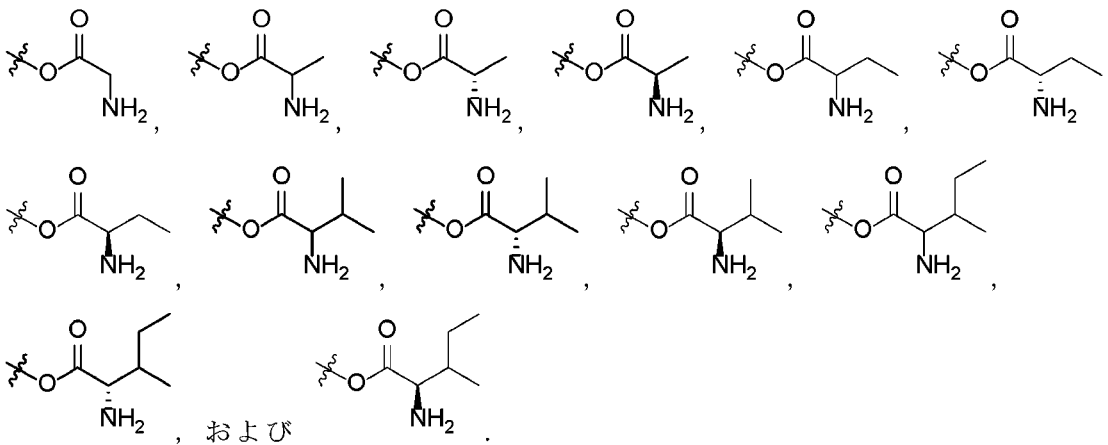
から選択される、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

一般式 (1) において、 R^1 が、基 - Z - R^{10} であり、ここで、Z が、 $-NHSO_2$ - または $-SO_2NH-$ であり、 R^{10} が、オキセタニルまたはシクロプロピルであるか、あるいは R^{10} が、0、1、2 または 3 個の OH 基で置換されている C_{1-6} ヒドロカルビルであるか、あるいは R^{10} が、 C_{1-6} ヒドロカルビルであり、ここで、前記 C_{1-6} ヒドロカルビルが、以下の基：

10

【化 2 2】



20

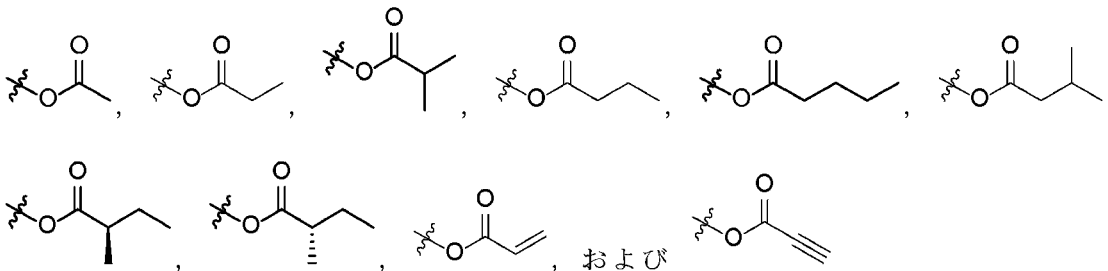
のうちの 1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよい、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項 1 5】

一般式 (1) において、 R^{10} が、 C_{1-6} ヒドロカルビルから選択され、ここで、前記ヒドロカルビルが、以下の基：

【化 2 3】

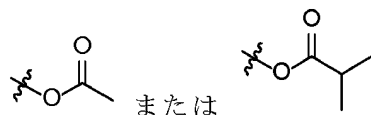


40

のうちの 0、1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよく、前記ヒドロカルビルが、好ましくは、

50

【化 2 4】



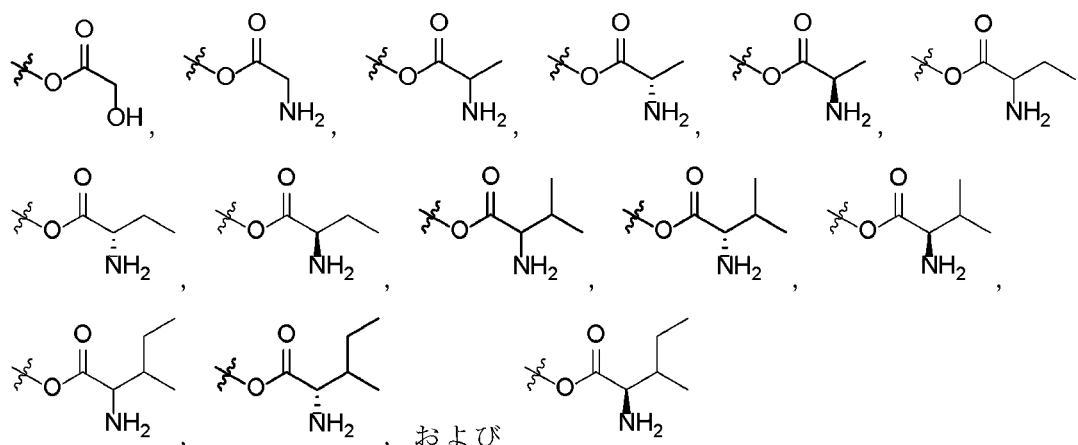
で置換され、Zが、 $-NH SO_2-$ または $-SO_2 NH-$ であり、Zは、好ましくは、 $-NH SO_2-$ である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項16】

10

一般式(1)において、 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビルから選択され、ここで、前記ヒドロカルビルが、以下の基：

【化 2 5】



20

のうちの1、2または3個で任意に置換されていてもよく、Zが、 $-NH SO_2-$ または $-SO_2 NH-$ である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項17】

30

一般式(1)において、 R^2 が、ハロゲンまたは基 $-Y-R^{12}$ であり、ここでYが、化学結合、 $-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ 、または $-O-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ であり、 R^{12} が、0、1、2もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0もしくは1個の原子とを含む、飽和、部分飽和もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式環であり、ここで、前記単環式環および前記二環式環が、それぞれ独立して、以下の基： F 、 Cl 、 Br 、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、 $C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 CN 、 R^{14} 、およびオキソのうちの0、1、2もしくは3個で任意に置換されていてもよく、あるいは R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビルであり、ここで、前記ヒドロカルビルが、以下の基： F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、および CN のうちの0、1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよい、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項18】

一般式(1)において、 R^2 が、飽和5員または6員単環式環であり、ここで、前記環が、0、1または2個のN原子と、0または1個のO原子とを含み、前記環が、 F 、 Cl 、 Br 、 $C_1 \sim 6$ ヒドロカルビル、 $C_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ハロヒドロカルビル、 CN 、 R^{14} 、およびオキソから選択されるうちの0、1、2または3個の基で置換されている、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

50

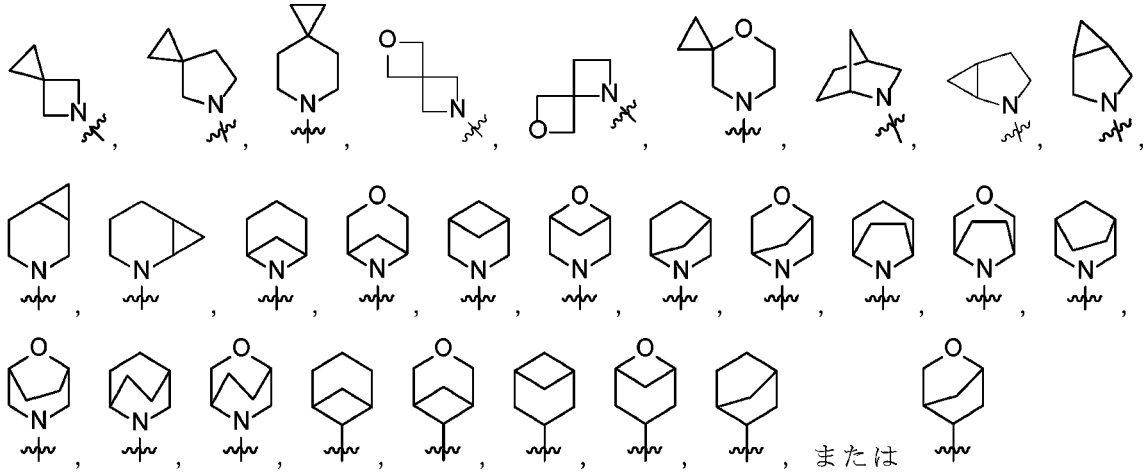
【請求項 19】

一般式(1)において、 R^2 が、

(a) ハロゲン；

(b) 基 - Y - $R^{1,2}$ (式中、Yは、化学結合であり、 $R^{1,2}$ は、モルホリニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、

【化 26】



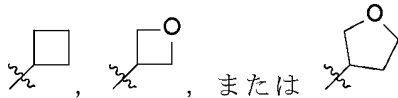
10

20

であり、ここで、それぞれの環が、F、Cl、Br、メチル、 CF_3 、-OH、-OCH F_2 、CN、およびオキソから選択されるうちの0、1、2、または3個の基で置換されている)；または

(c) 基 - Y - $R^{1,2}$ (式中、Yは、-NH-、-O-、-O-(CH $_2$)-、-O-(CH $_2$)-(CH $_2$)-、または-O-(CH $_2$)-(CH $_2$)-(CH $_2$)-であり、 $R^{1,2}$ は、

【化 27】



30

であるか、あるいは $R^{1,2}$ は、 C_{1-6} ヒドロカルビルであり、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、メチル、 CF_3 、-OH、およびCNのうち0、1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよい)、

である、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

一般式(1)において、 R^2 が、モルホリニルまたはピペリジニルであり、ここで、前記モルホリニルおよび前記ピペリジニルが、以下の基：F、Cl、Br、メチル、 CF_3 、-OH、-OCH F_2 、およびCN、のうち0、1、2または3個で任意に置換されていてもよい、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項 21】

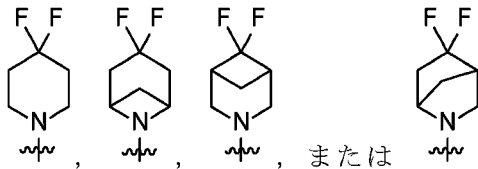
一般式(1)において、 R^2 が、1、2または3個のフッ素基で置換されたピペリジニルである、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 22】

一般式(1)において、 R^2 が、

50

【化 2 8】



である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

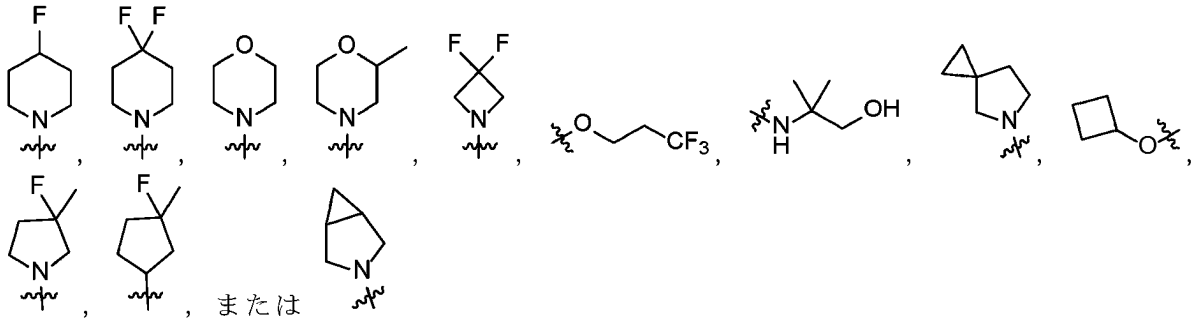
10

一般式 (1) において、 R^2 が、1、2、または 3 個のメチル基で置換されたモルホリニルである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

一般式 (1) において、 R^2 が、

【化 2 9】



20

である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

30

一般式 (1) において、 R^{10} が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキサタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、および 1, 3, 4 - オキサチアジナニルから選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

一般式 (1) において、 R^3 が、H である、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 7】

一般式 (1) において、 R^4 が、

(a) H ;

(b) 0、1、2、または 3 個の OH 基で置換された C_{1-6} ヒドロカルビル ;

40

(c) シクロプロピル ; および

(d) F、

から選択され、 R^4 が、好ましくは、H、F、またはメチルであり、 R^4 が、より好ましくは、H である、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 8】

一般式 (1) において、 R^5 が、H または F であり、好ましくは、H である、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 9】

50

一般式(1)において、 R^6 が、HまたはFであり、好ましくはHである、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項30】

一般式(1)において、 R^7 が、Hである、請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項31】

一般式(1)において、 R^{15} が、HまたはFであり、好ましくは、Hである、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項32】

前記化合物が、以下の構造：

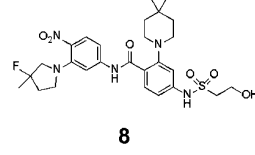
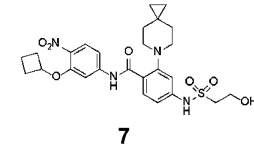
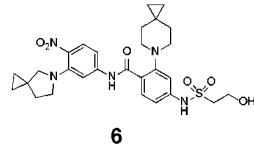
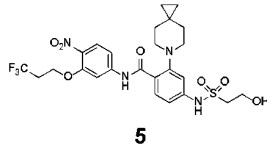
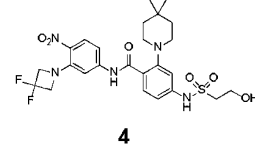
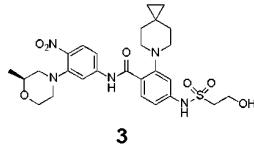
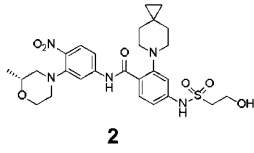
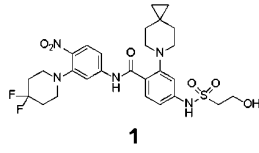
20

30

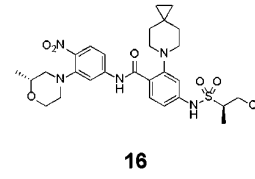
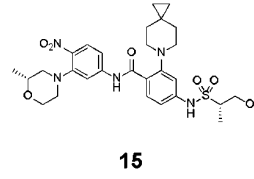
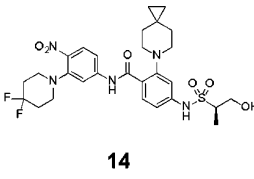
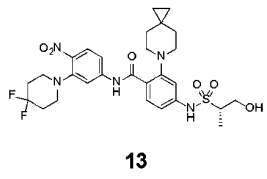
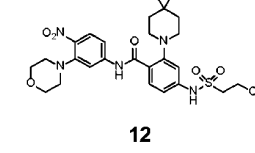
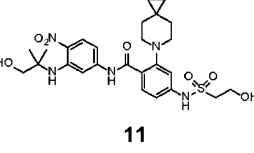
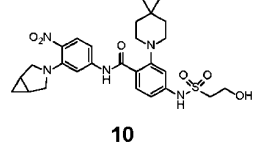
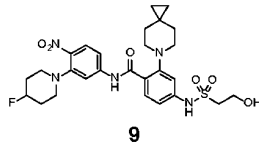
40

50

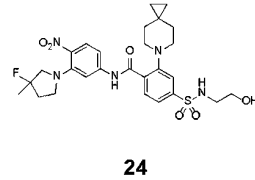
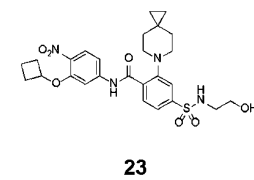
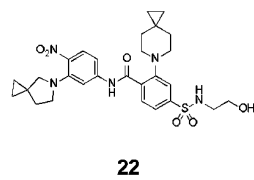
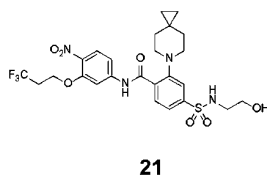
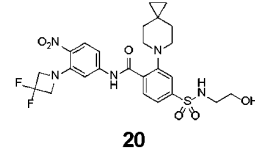
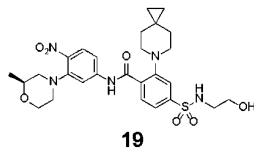
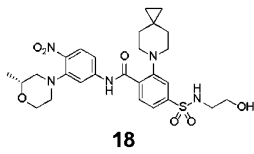
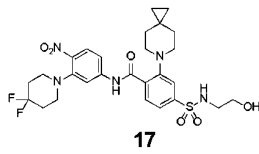
【化 3 0 - 1】



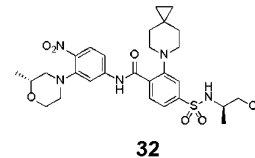
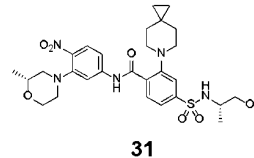
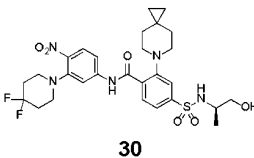
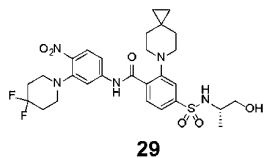
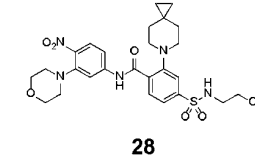
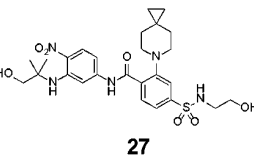
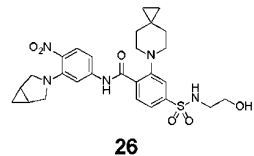
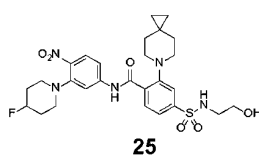
10



20

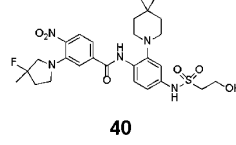
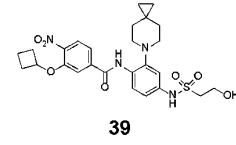
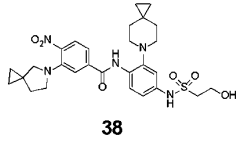
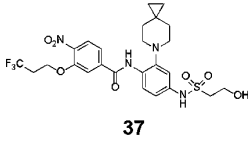
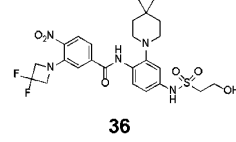
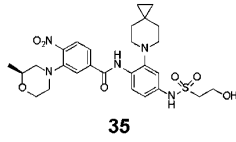
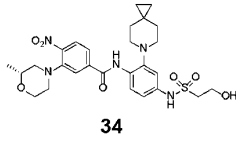
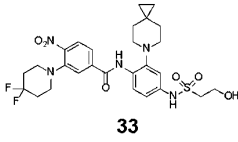


30

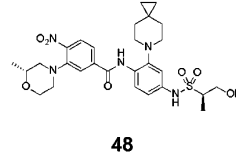
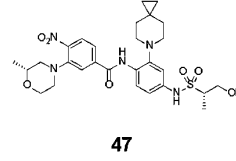
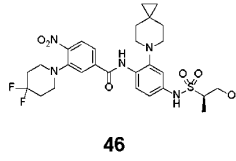
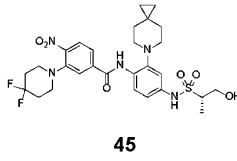
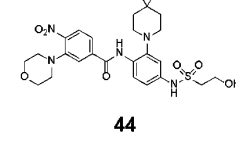
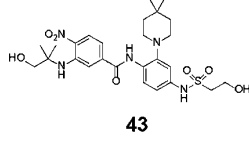
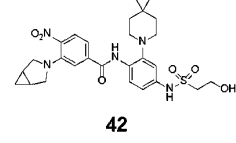
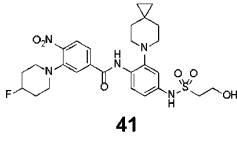


40

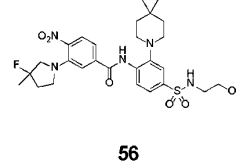
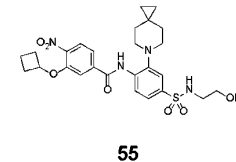
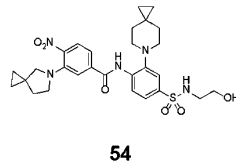
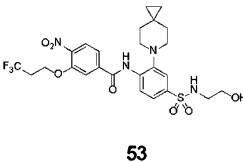
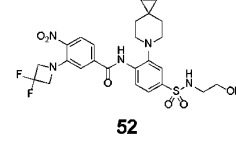
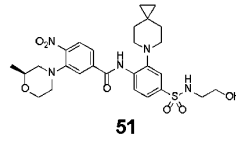
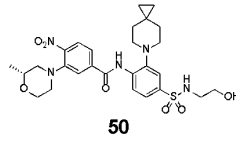
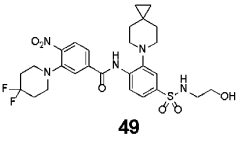
【化 3 0 - 2】



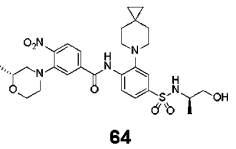
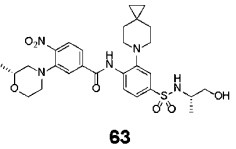
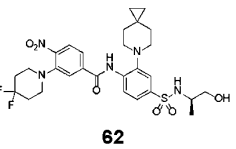
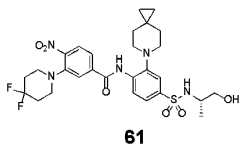
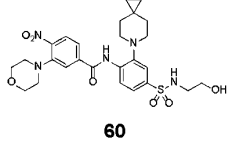
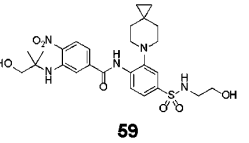
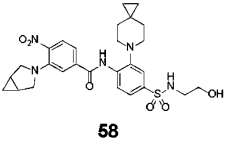
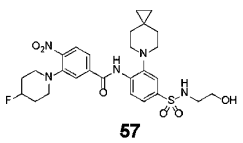
10



20

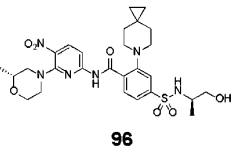
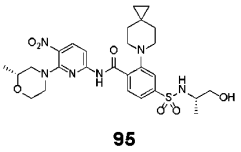
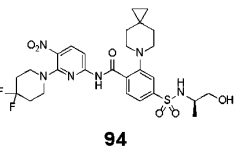
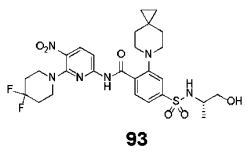
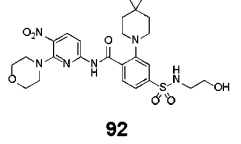
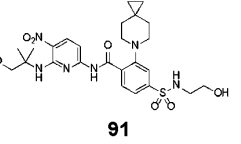
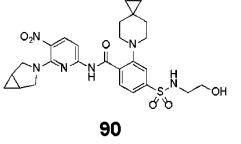
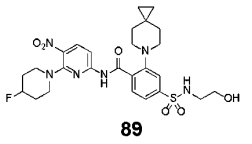
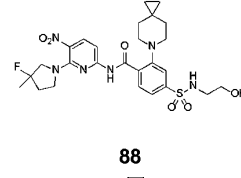
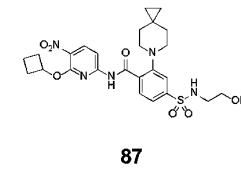
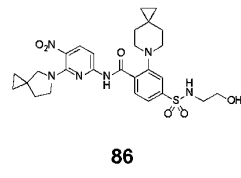
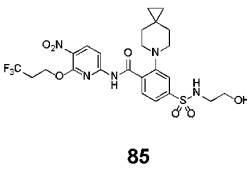
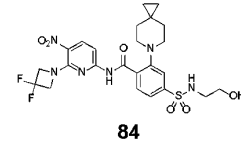
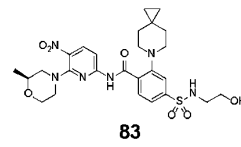
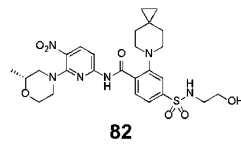
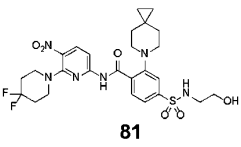
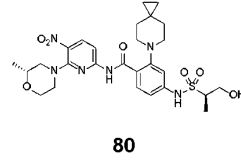
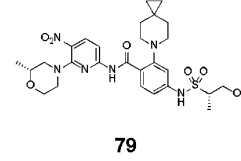
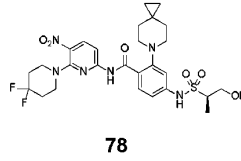
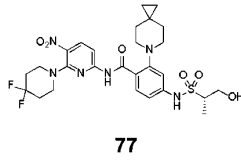
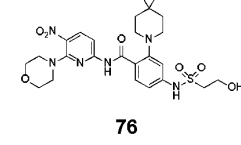
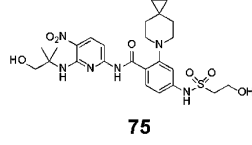
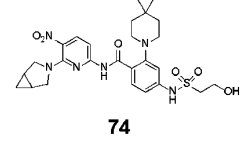
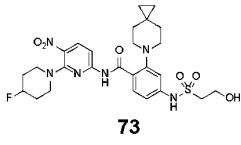
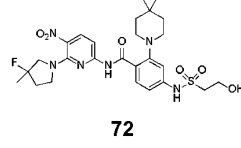
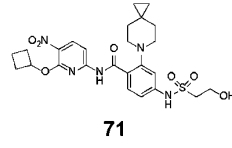
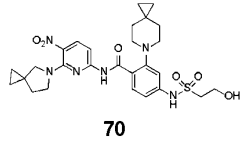
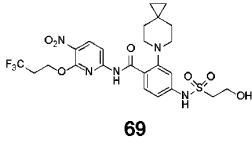
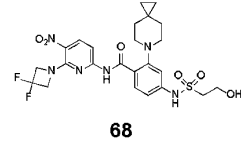
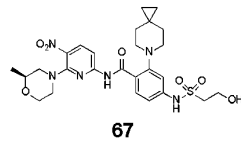
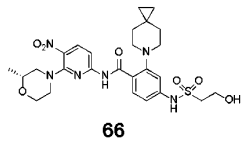
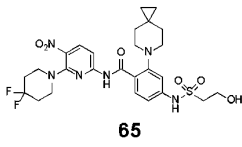


30



40

【化 3 0 - 3】



10

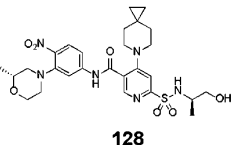
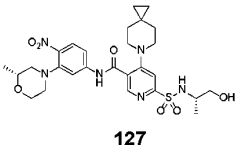
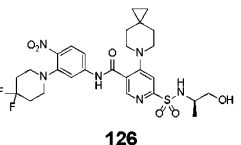
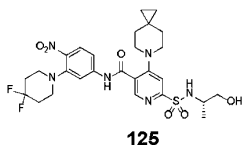
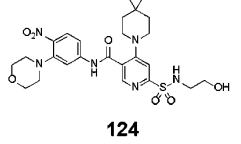
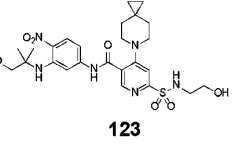
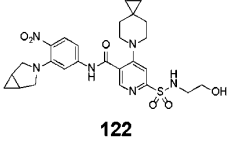
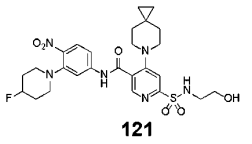
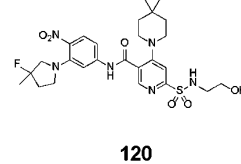
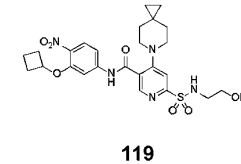
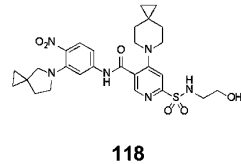
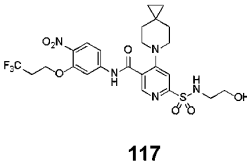
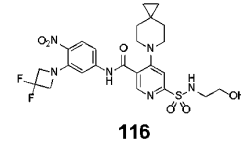
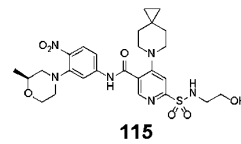
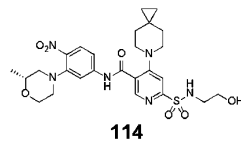
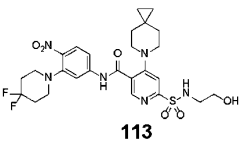
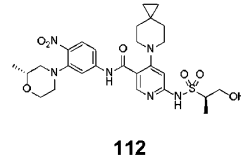
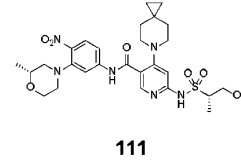
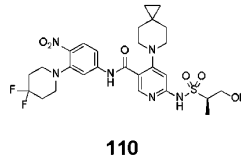
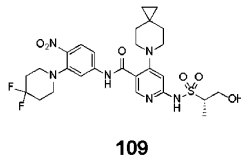
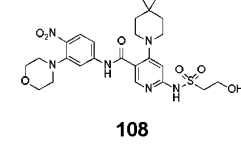
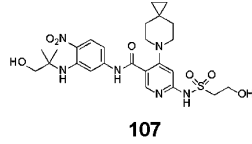
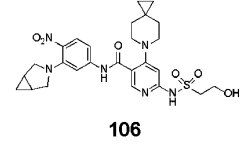
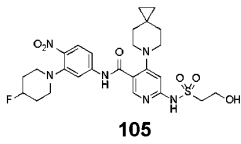
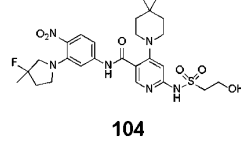
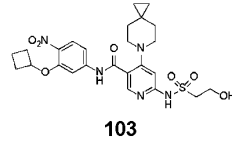
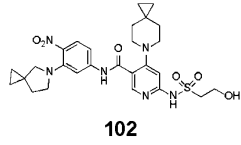
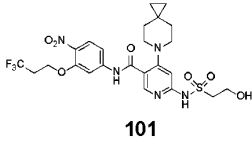
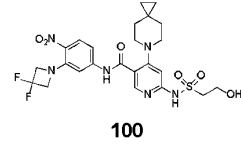
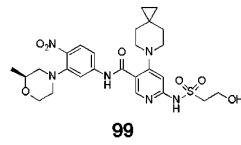
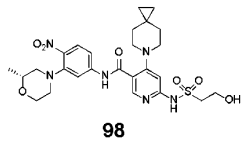
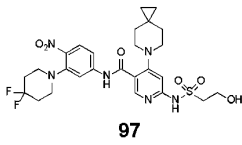
20

30

40

50

【化 3 0 - 4】



10

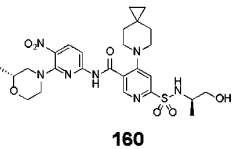
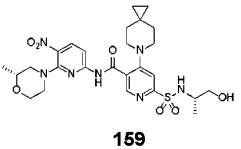
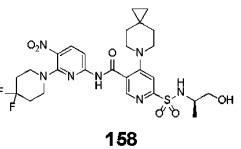
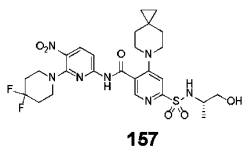
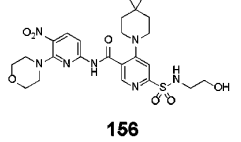
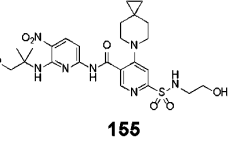
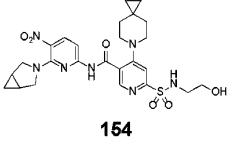
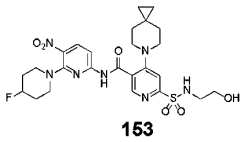
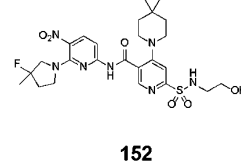
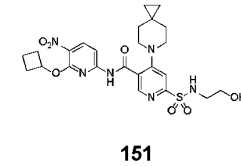
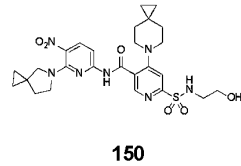
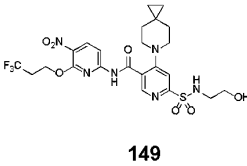
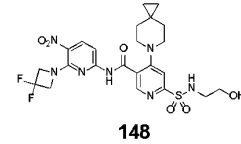
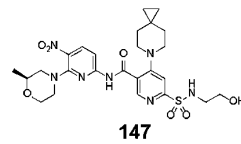
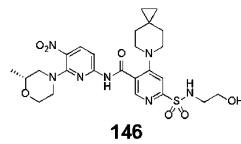
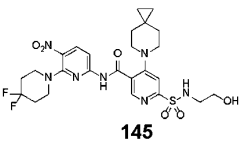
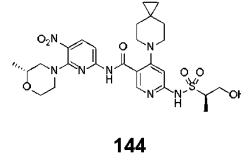
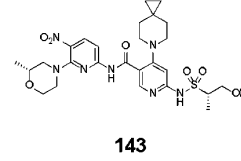
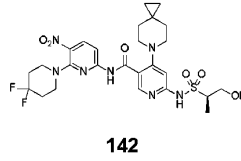
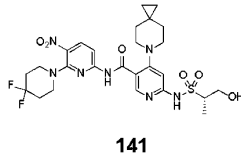
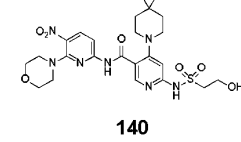
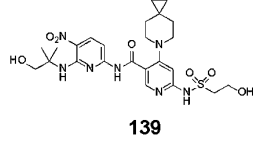
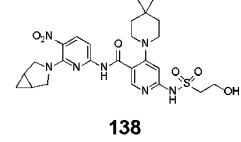
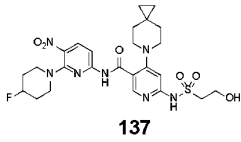
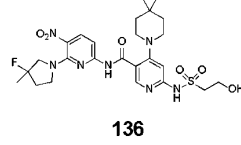
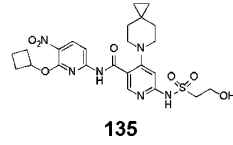
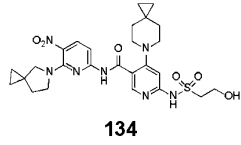
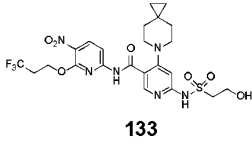
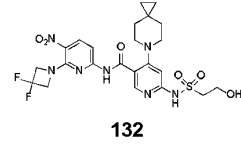
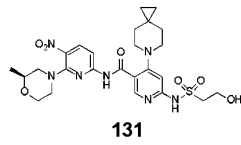
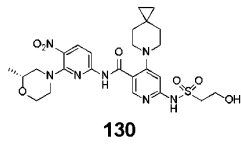
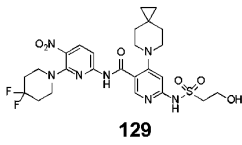
20

30

40

50

【化 3 0 - 5】



10

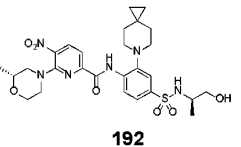
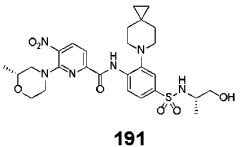
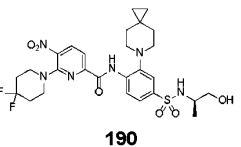
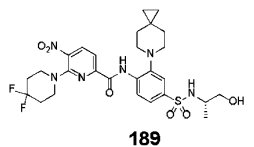
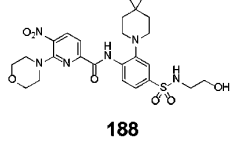
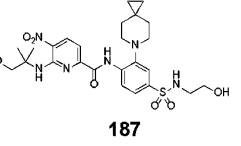
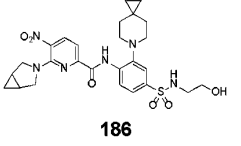
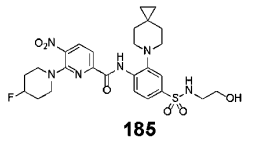
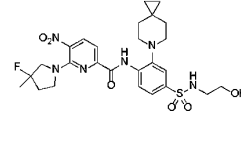
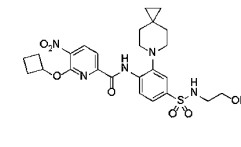
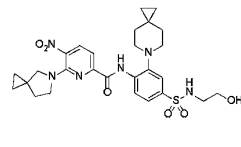
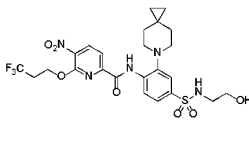
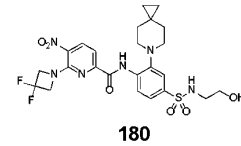
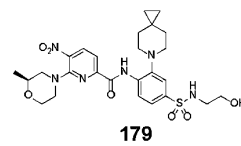
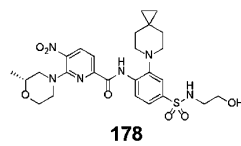
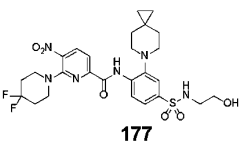
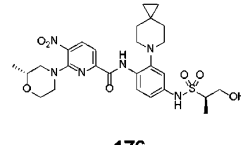
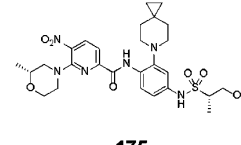
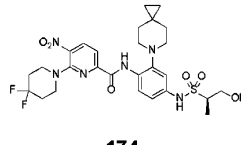
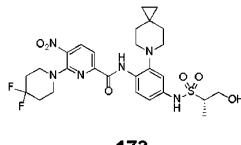
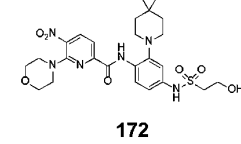
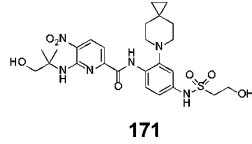
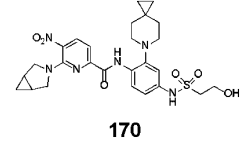
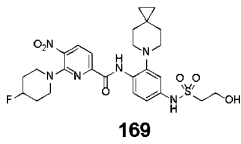
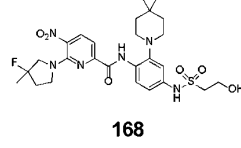
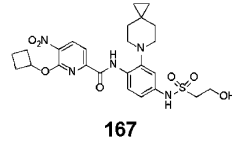
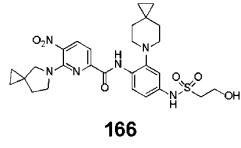
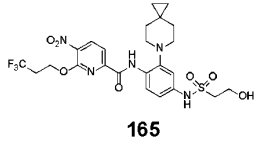
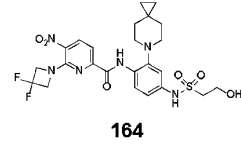
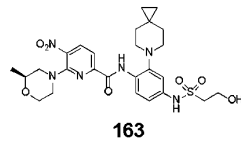
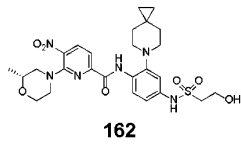
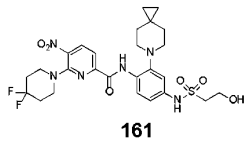
20

30

40

50

【化 3 0 - 6】



10

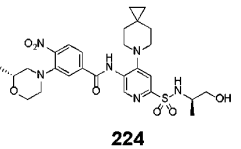
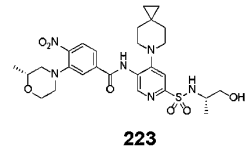
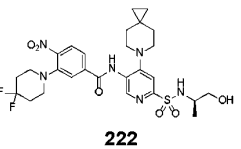
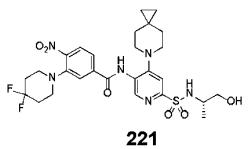
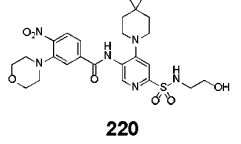
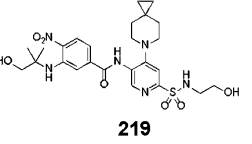
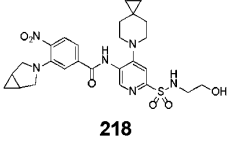
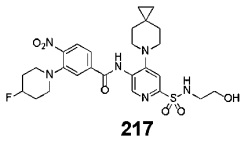
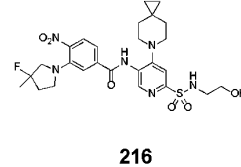
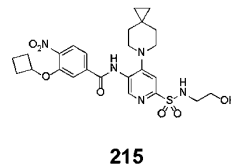
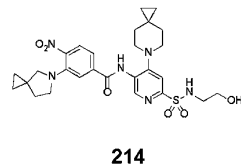
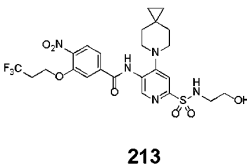
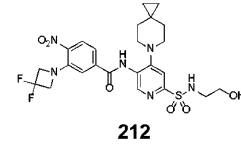
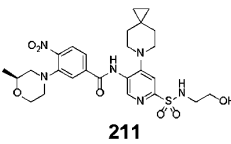
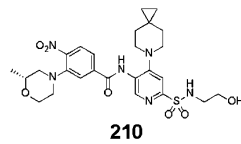
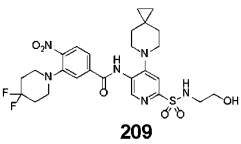
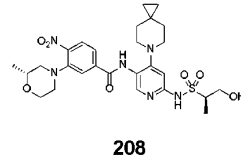
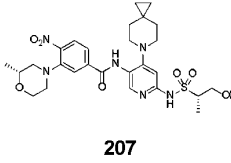
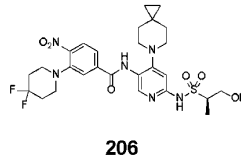
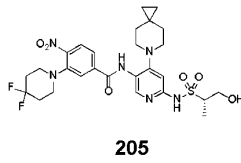
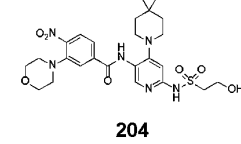
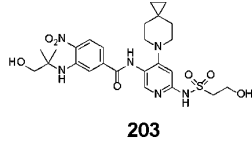
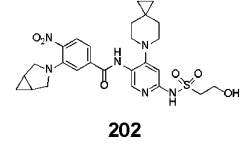
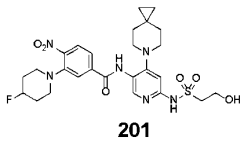
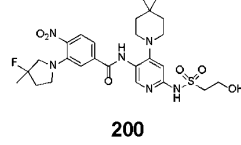
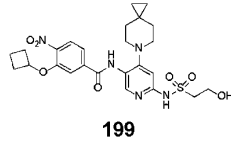
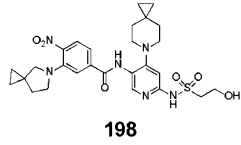
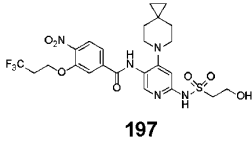
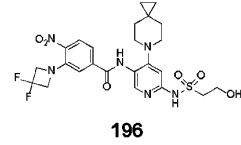
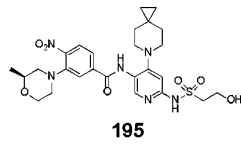
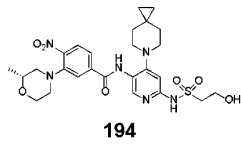
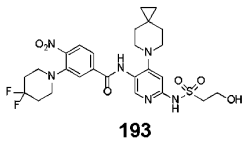
20

30

40

50

【化 3 0 - 7】



10

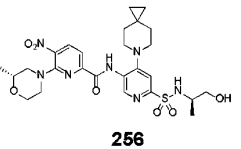
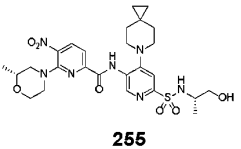
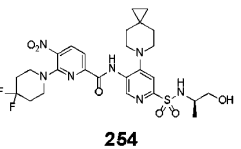
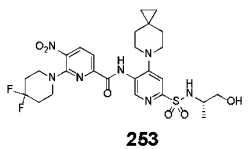
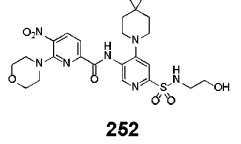
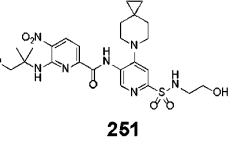
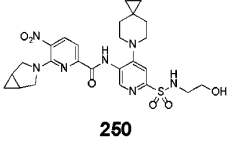
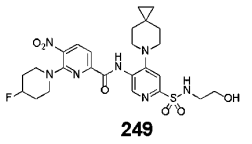
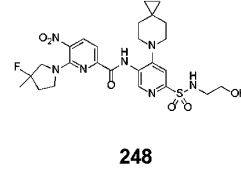
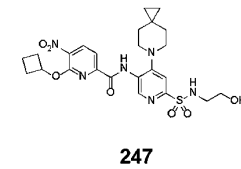
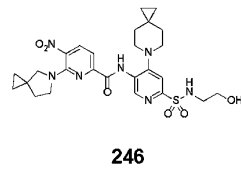
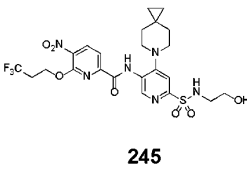
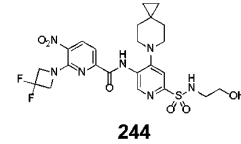
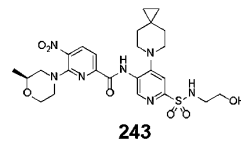
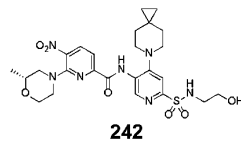
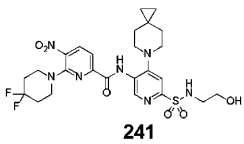
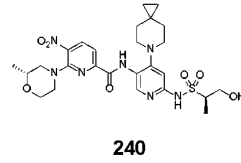
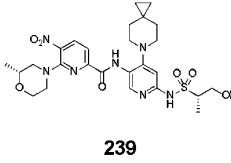
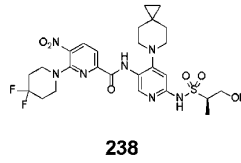
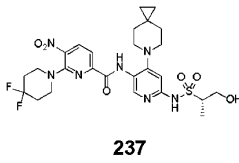
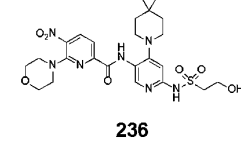
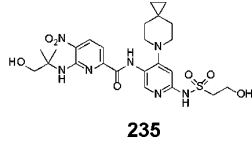
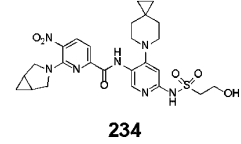
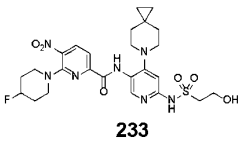
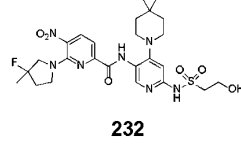
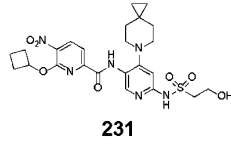
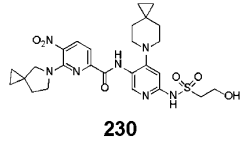
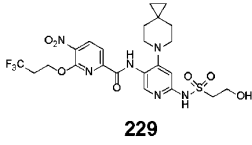
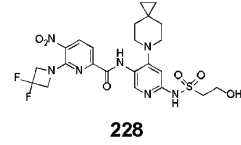
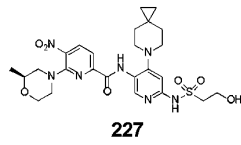
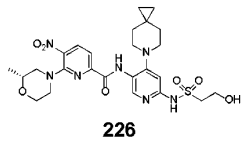
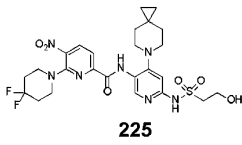
20

30

40

50

【化 3 0 - 8】



10

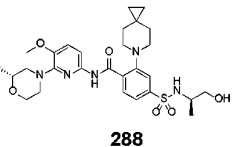
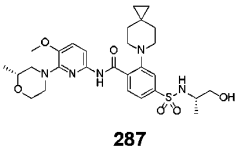
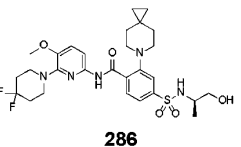
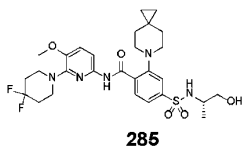
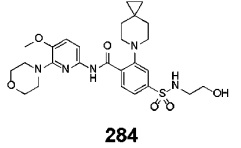
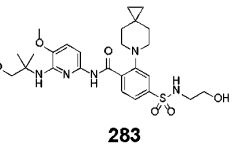
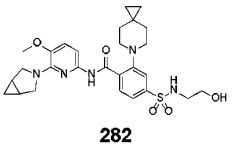
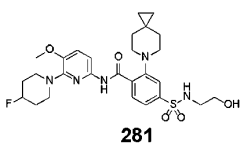
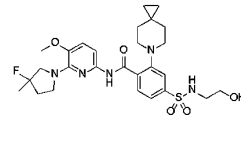
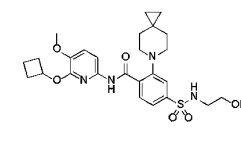
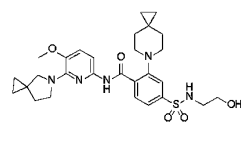
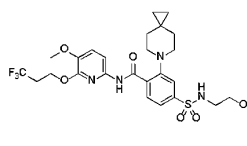
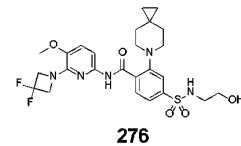
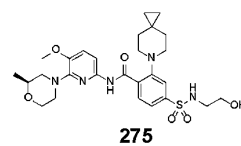
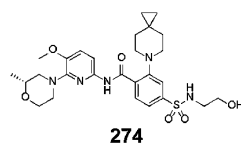
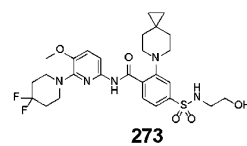
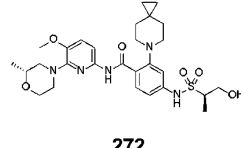
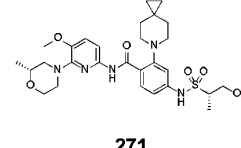
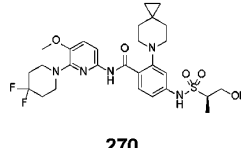
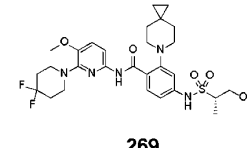
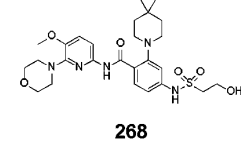
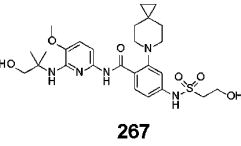
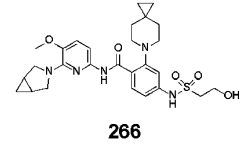
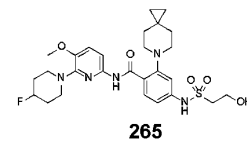
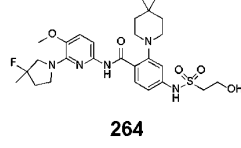
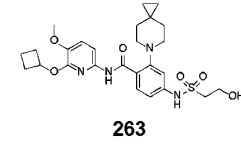
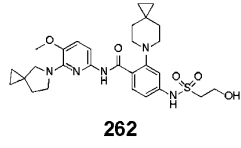
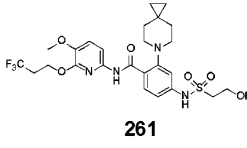
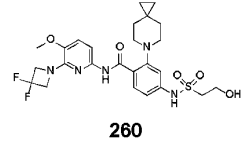
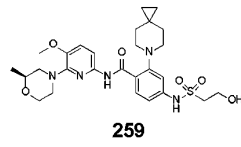
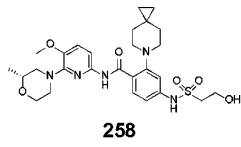
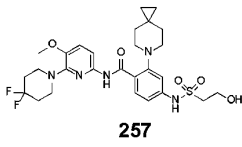
20

30

40

50

【化 3 0 - 9】



10

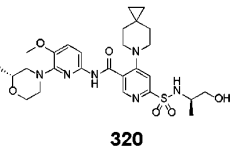
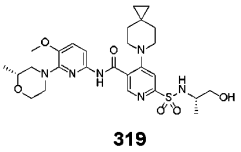
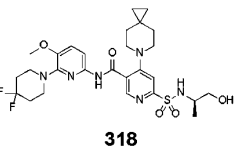
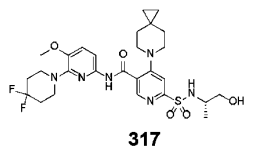
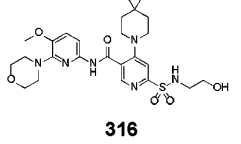
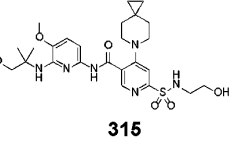
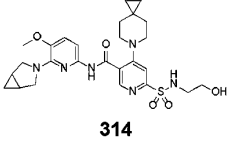
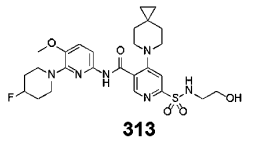
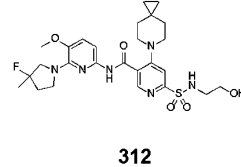
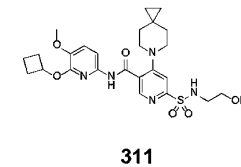
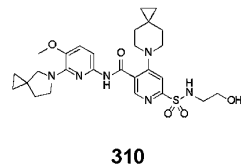
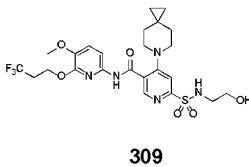
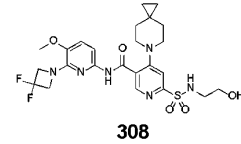
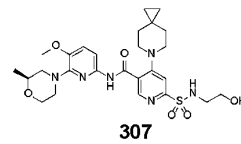
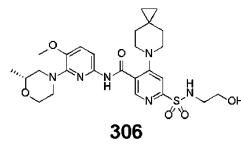
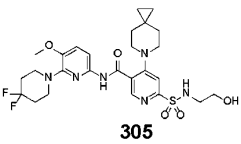
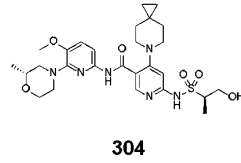
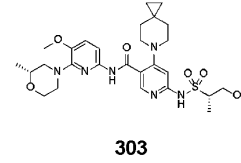
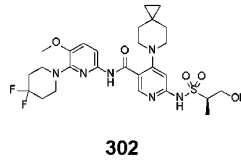
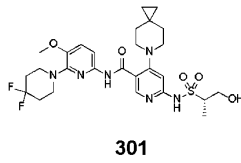
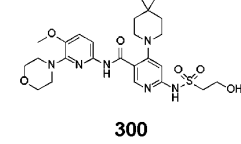
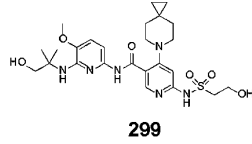
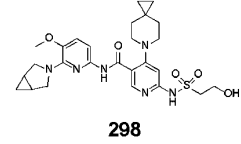
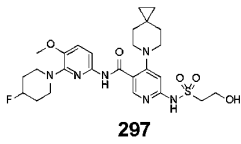
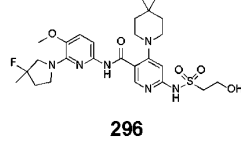
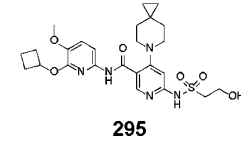
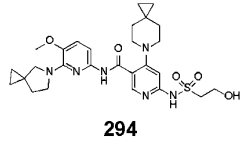
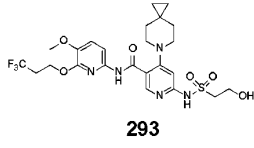
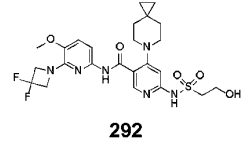
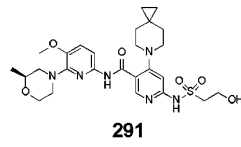
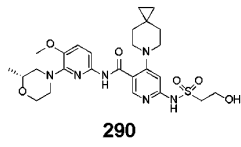
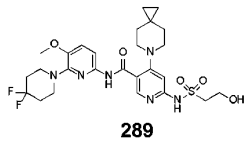
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 0】



10

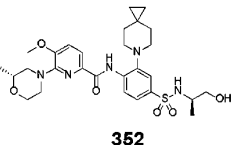
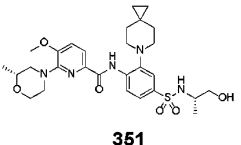
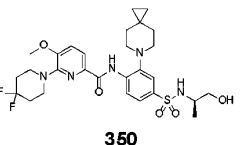
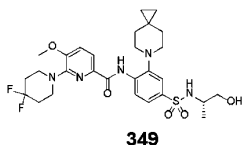
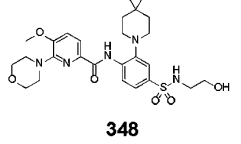
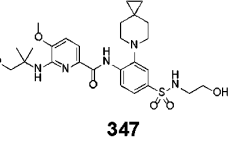
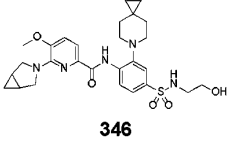
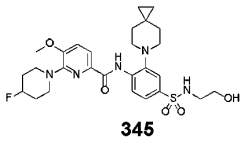
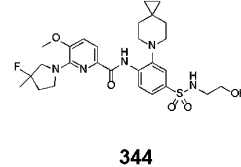
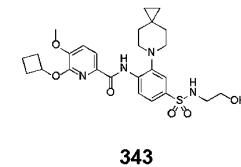
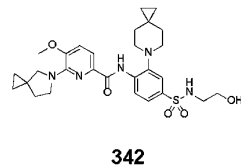
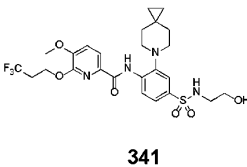
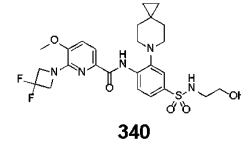
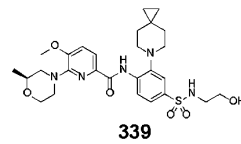
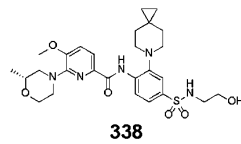
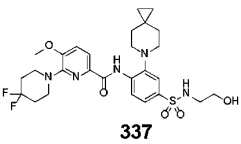
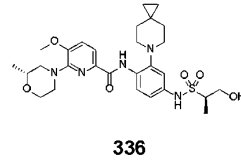
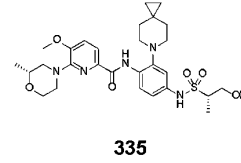
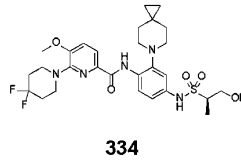
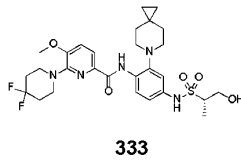
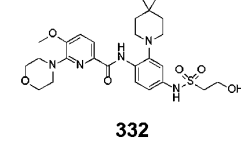
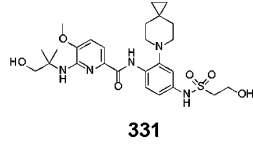
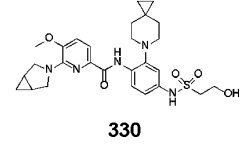
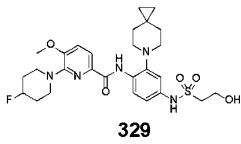
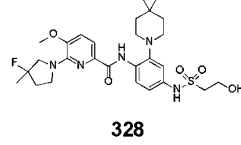
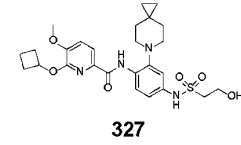
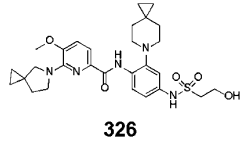
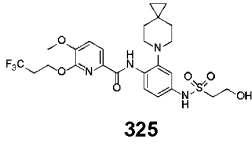
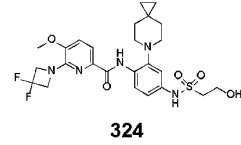
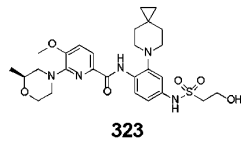
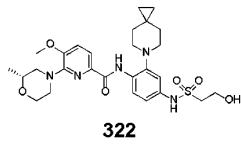
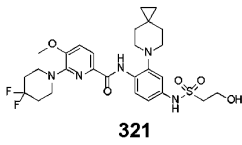
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 1】



10

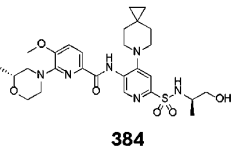
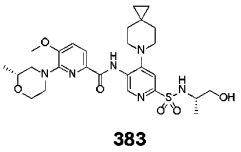
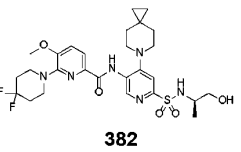
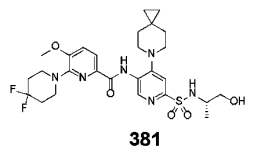
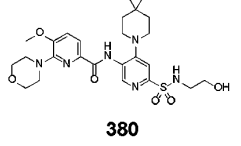
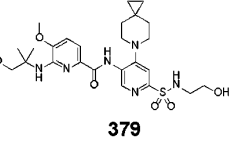
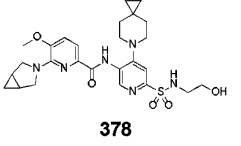
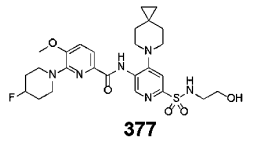
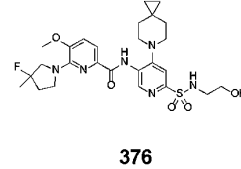
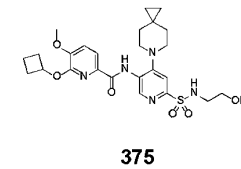
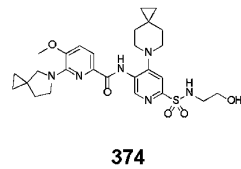
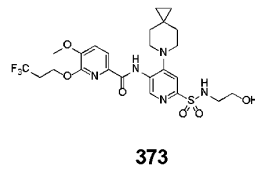
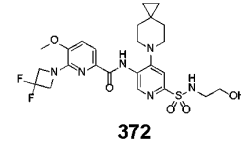
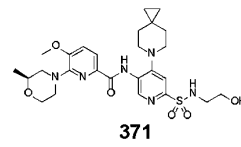
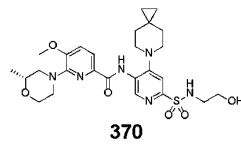
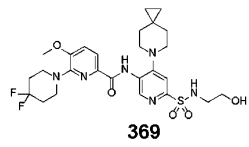
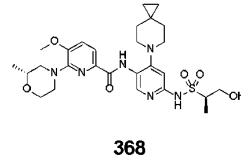
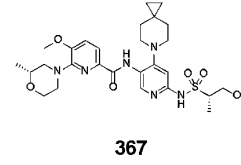
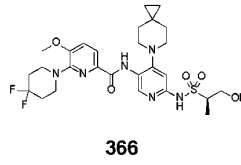
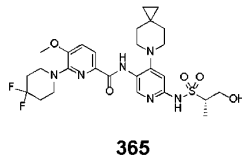
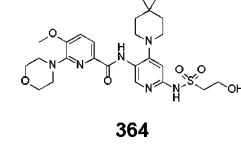
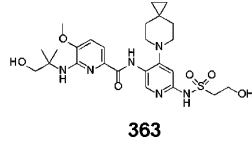
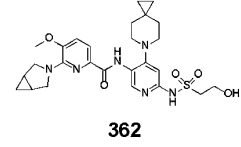
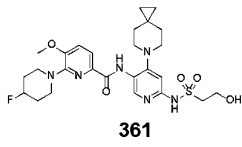
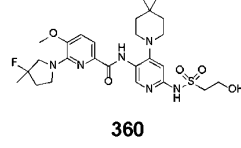
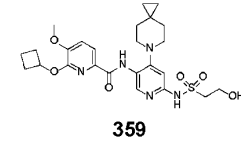
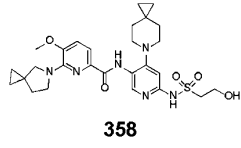
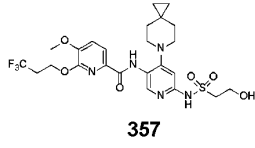
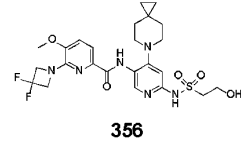
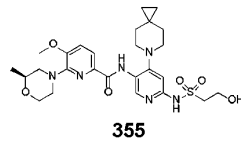
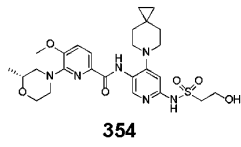
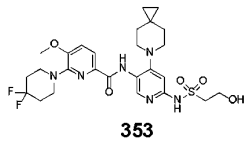
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 2】



10

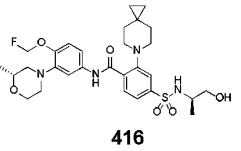
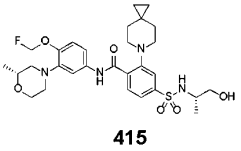
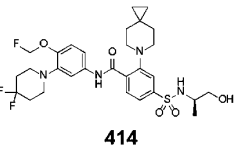
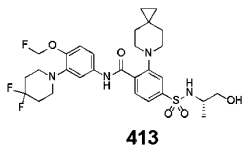
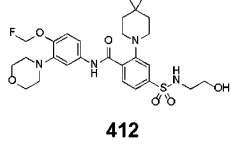
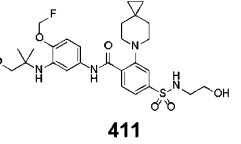
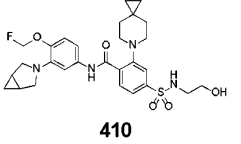
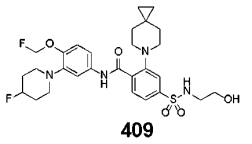
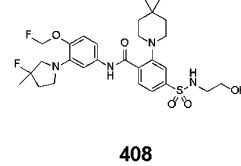
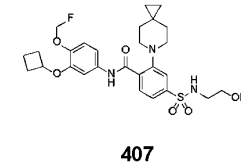
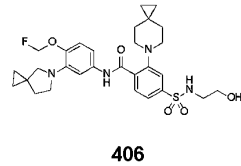
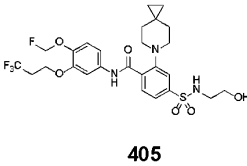
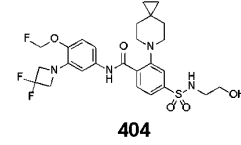
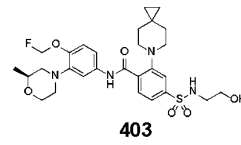
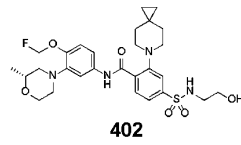
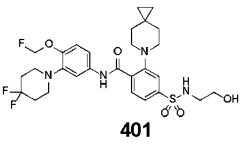
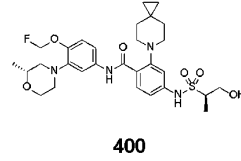
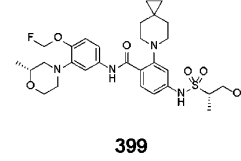
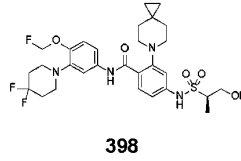
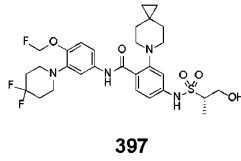
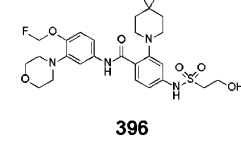
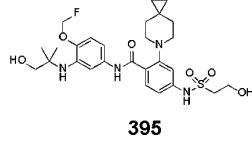
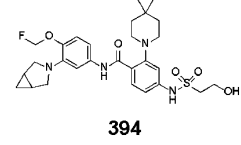
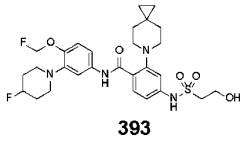
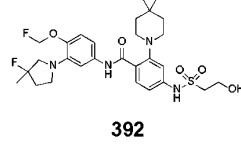
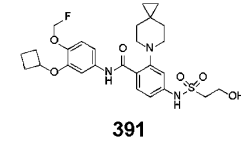
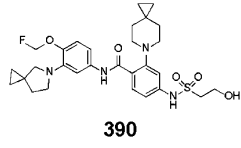
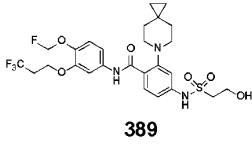
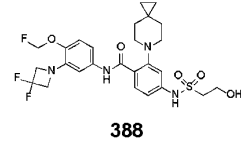
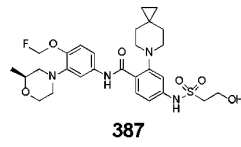
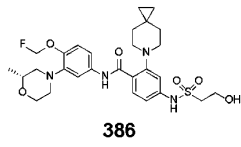
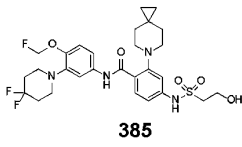
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 3】



10

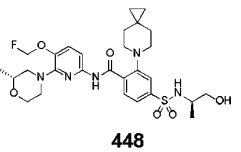
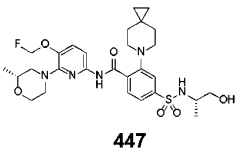
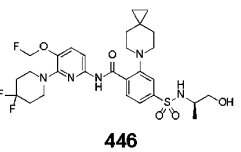
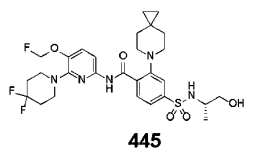
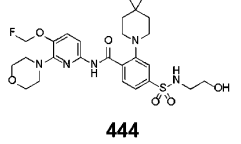
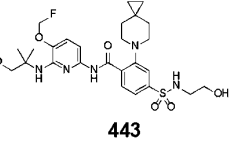
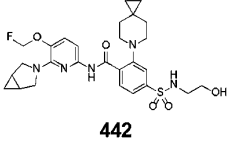
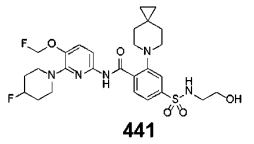
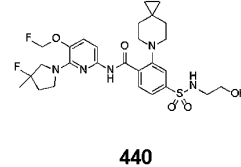
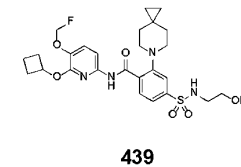
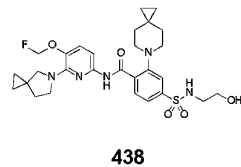
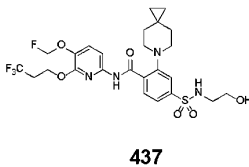
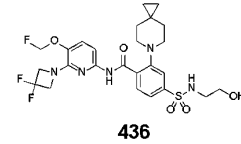
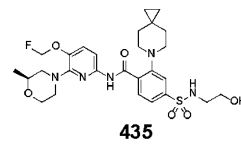
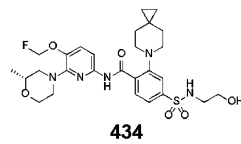
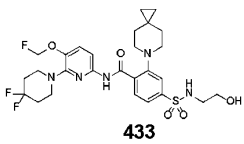
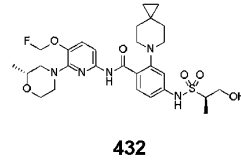
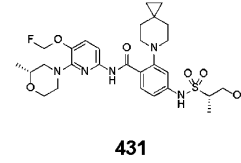
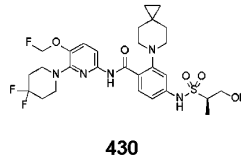
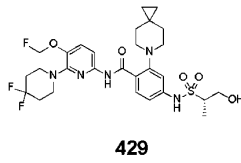
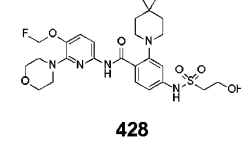
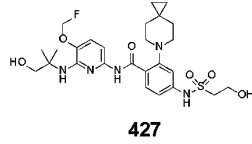
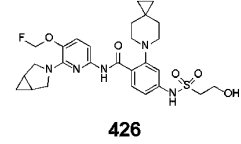
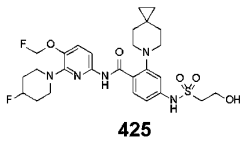
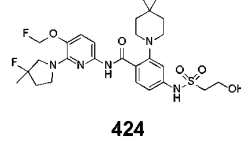
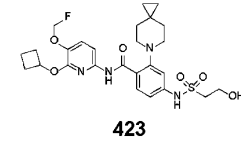
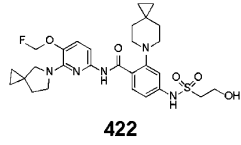
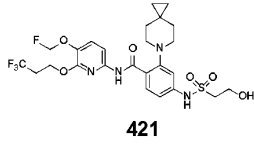
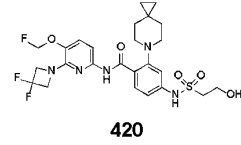
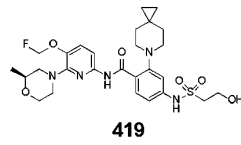
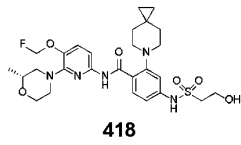
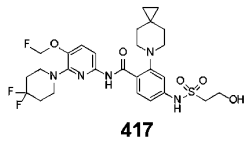
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 4】



10

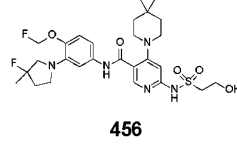
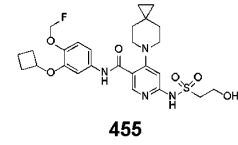
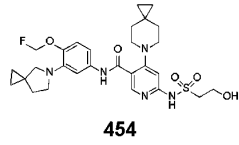
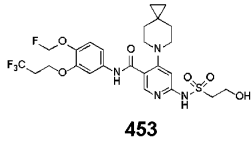
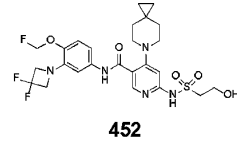
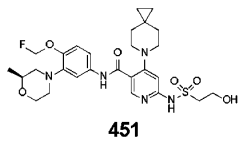
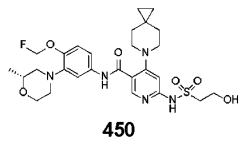
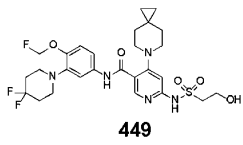
20

30

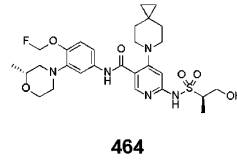
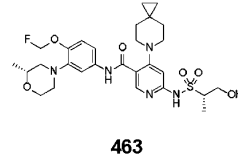
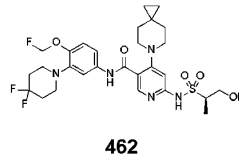
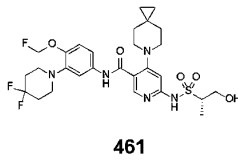
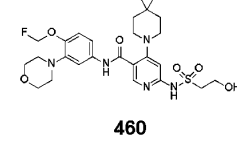
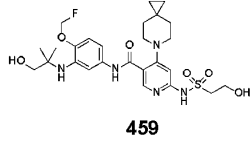
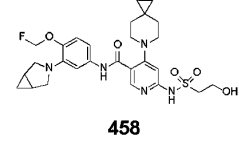
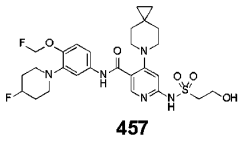
40

50

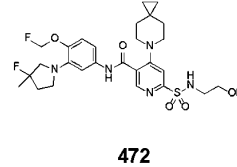
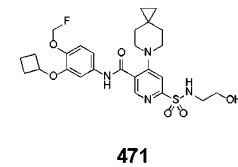
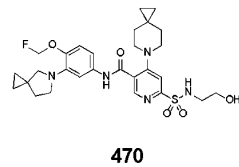
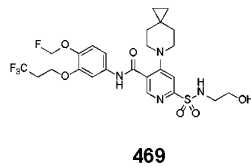
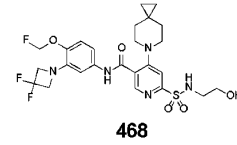
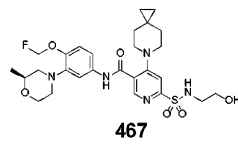
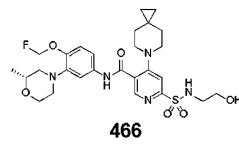
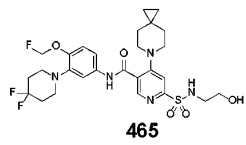
【化 3 0 - 1 5】



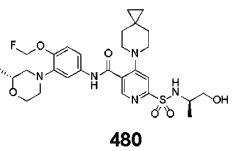
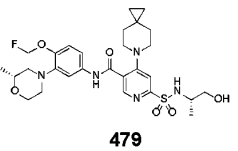
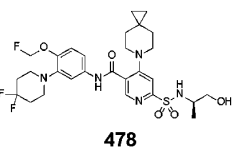
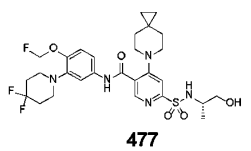
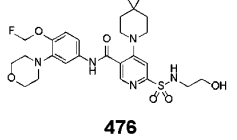
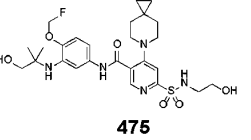
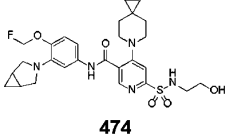
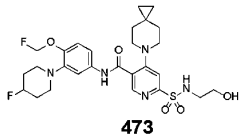
10



20

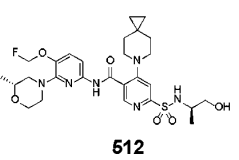
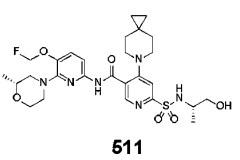
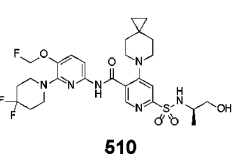
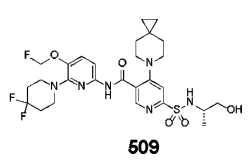
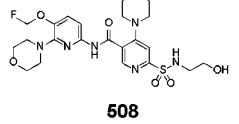
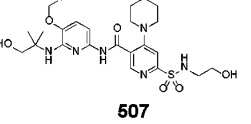
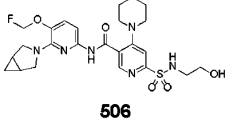
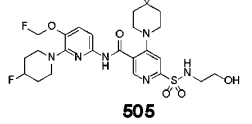
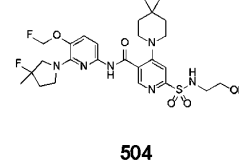
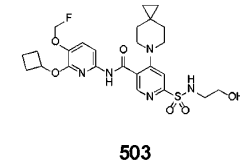
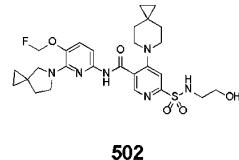
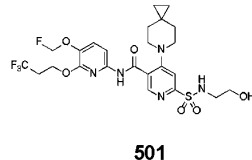
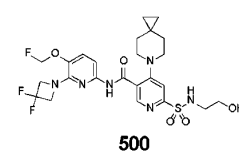
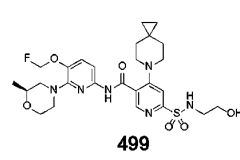
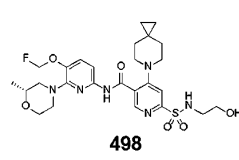
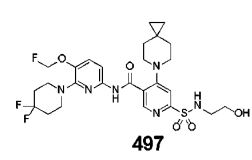
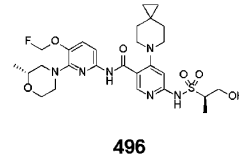
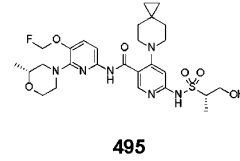
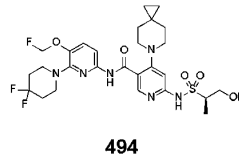
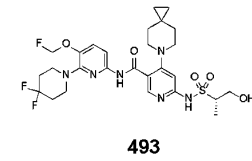
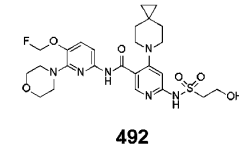
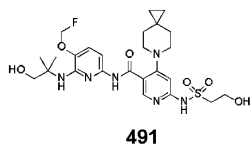
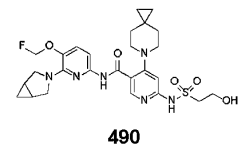
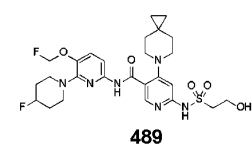
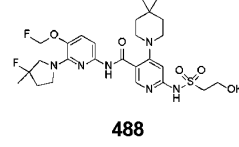
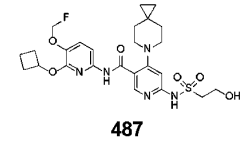
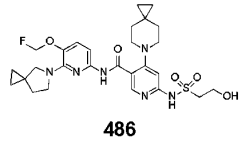
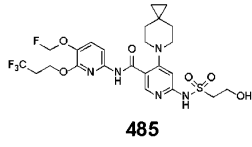
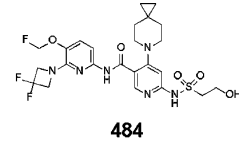
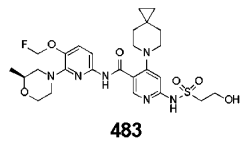
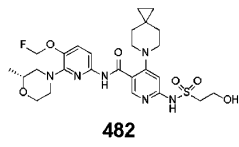
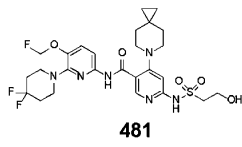


30



40

【化 3 0 - 1 6】



10

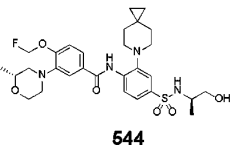
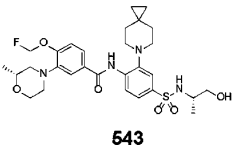
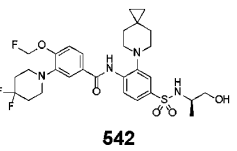
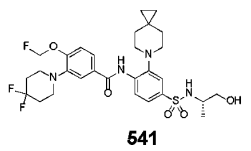
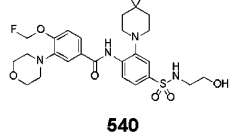
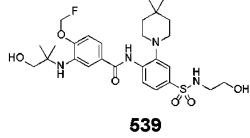
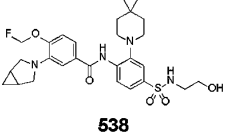
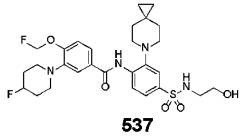
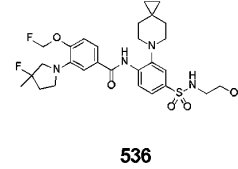
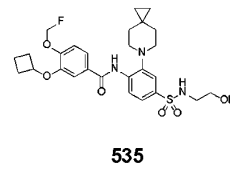
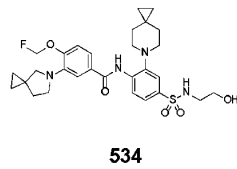
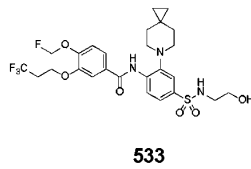
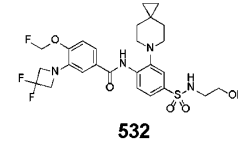
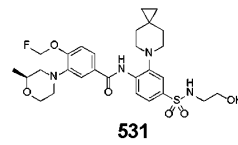
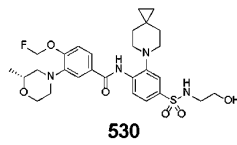
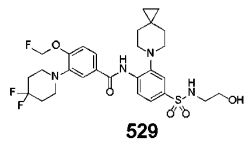
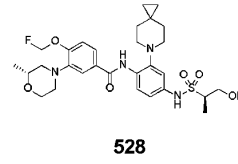
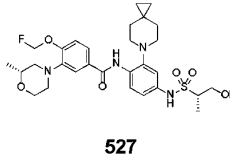
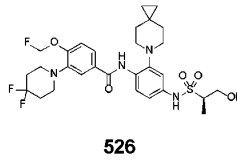
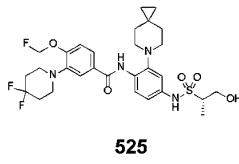
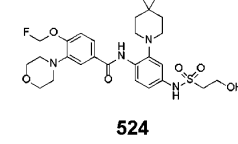
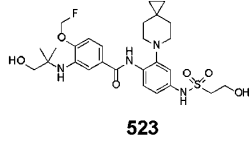
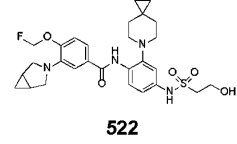
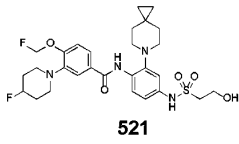
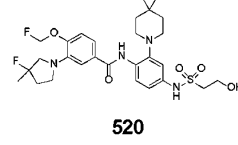
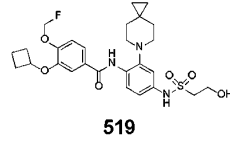
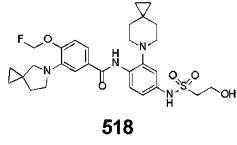
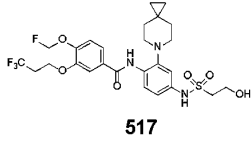
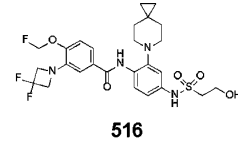
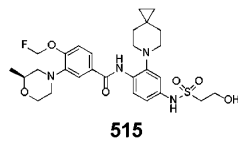
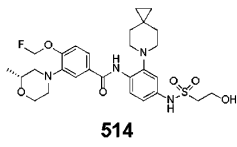
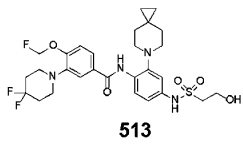
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 7】



10

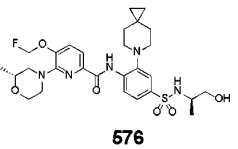
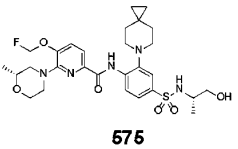
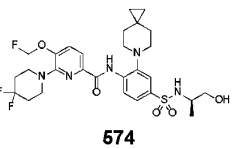
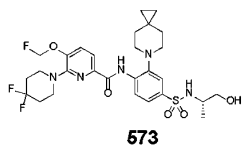
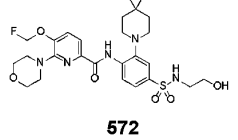
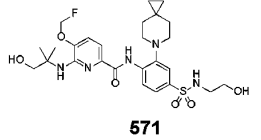
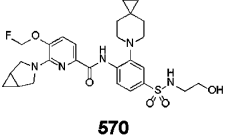
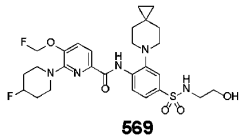
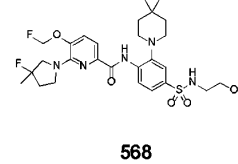
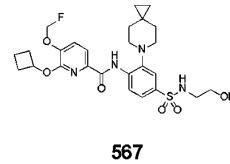
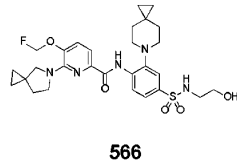
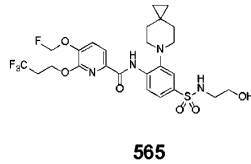
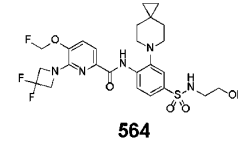
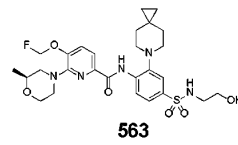
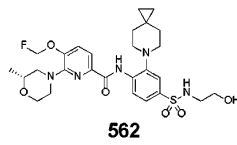
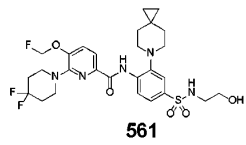
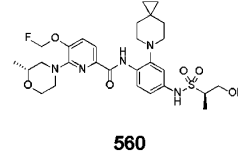
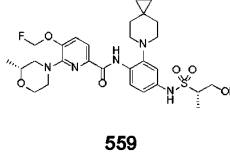
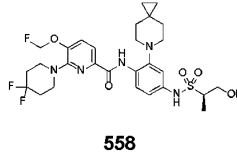
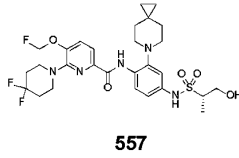
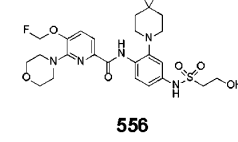
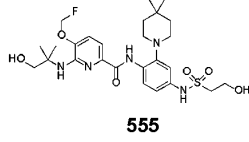
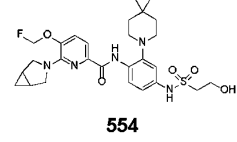
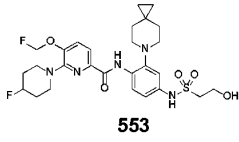
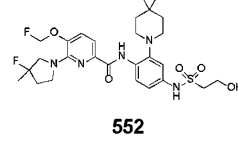
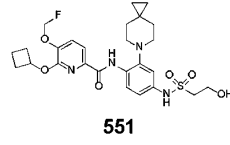
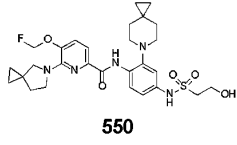
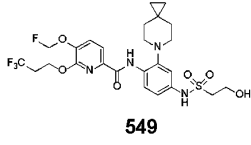
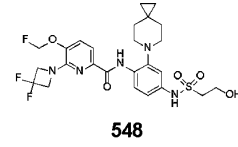
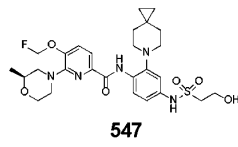
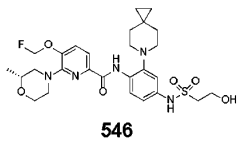
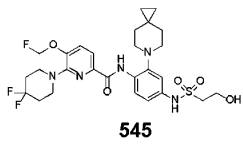
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 8】



10

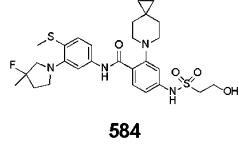
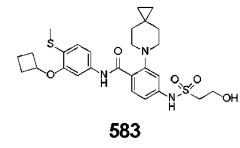
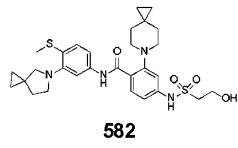
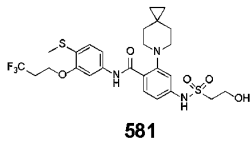
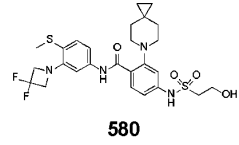
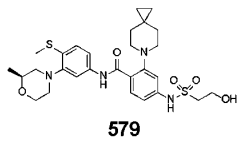
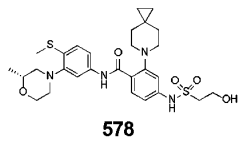
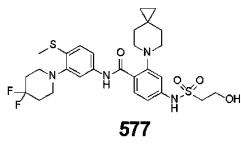
20

30

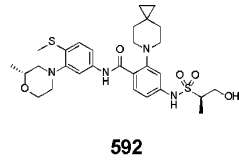
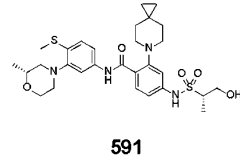
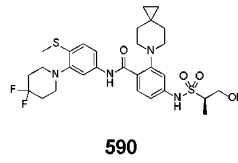
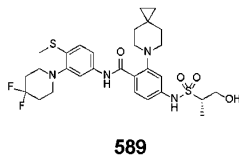
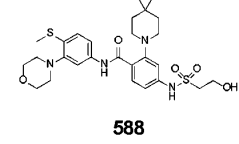
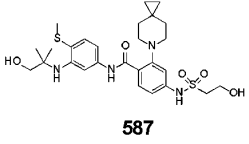
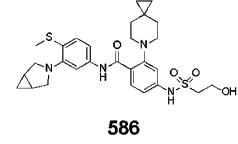
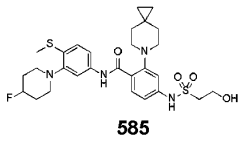
40

50

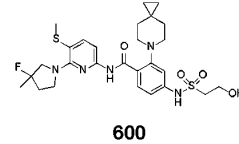
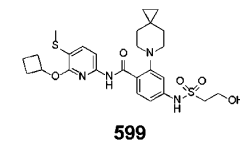
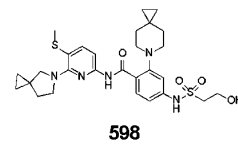
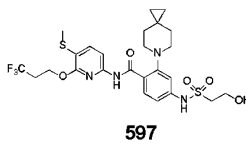
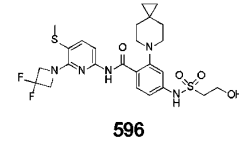
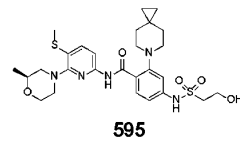
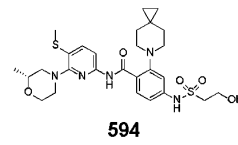
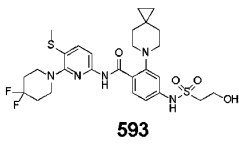
【化 3 0 - 1 9】



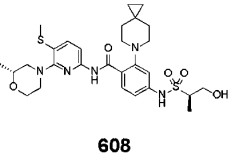
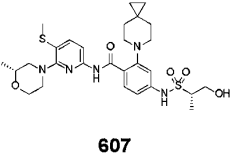
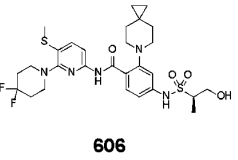
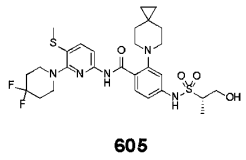
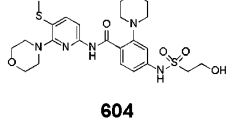
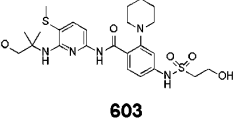
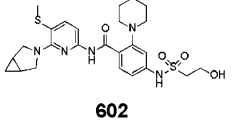
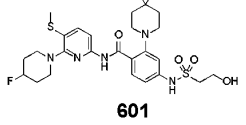
10



20



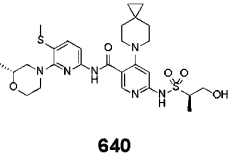
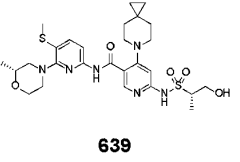
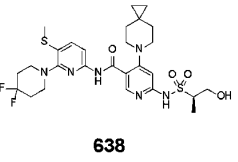
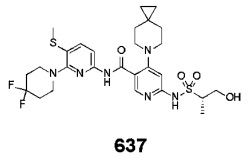
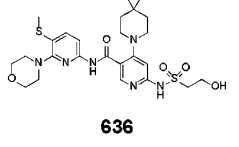
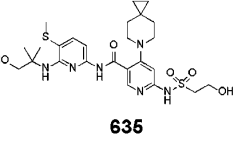
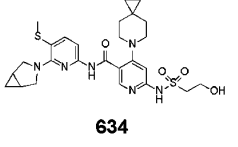
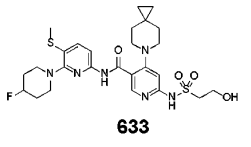
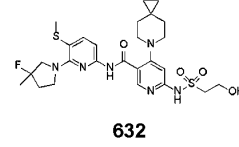
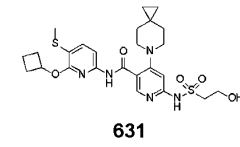
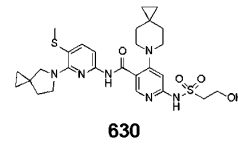
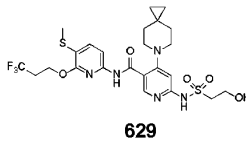
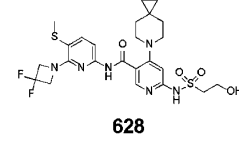
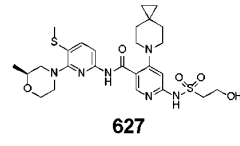
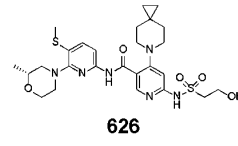
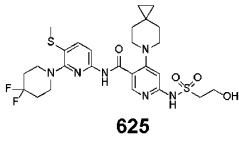
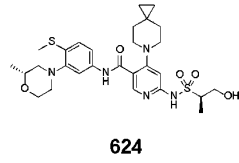
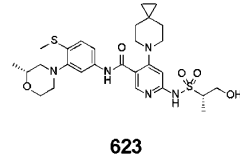
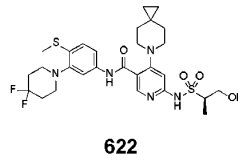
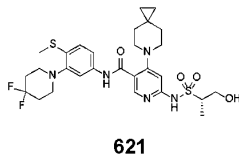
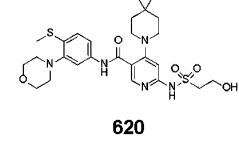
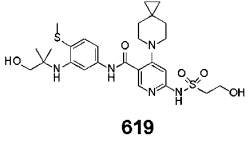
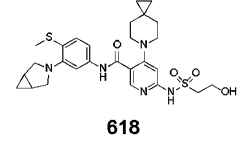
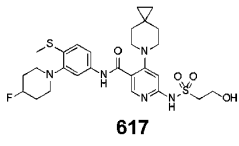
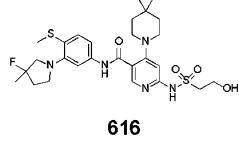
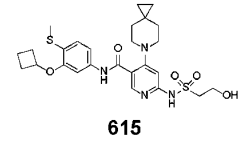
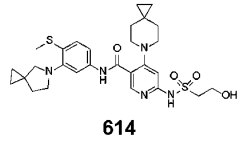
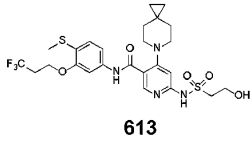
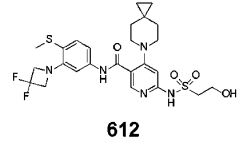
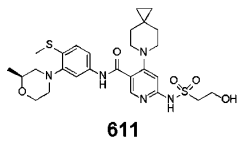
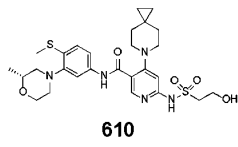
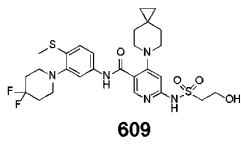
30



40

50

【化 3 0 - 2 0】



10

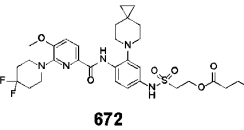
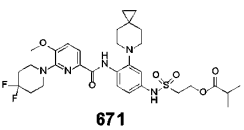
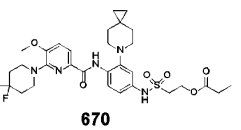
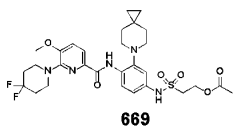
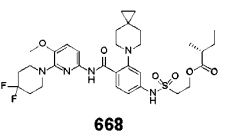
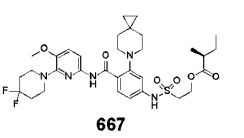
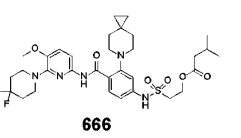
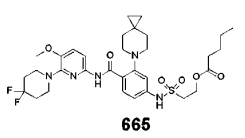
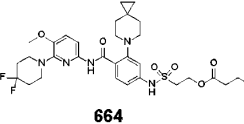
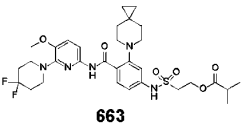
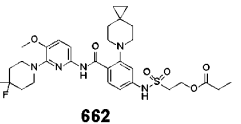
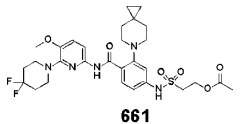
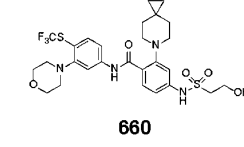
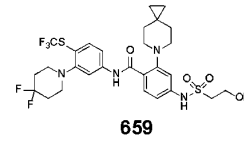
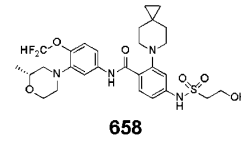
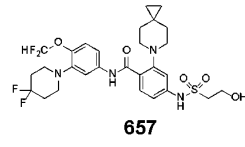
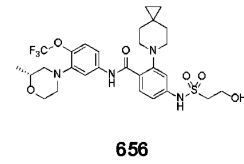
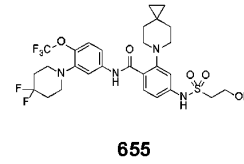
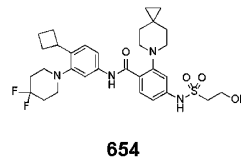
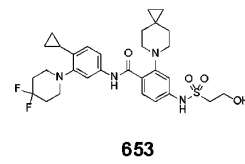
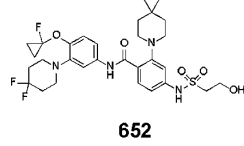
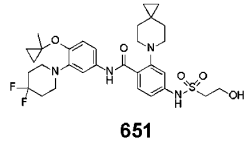
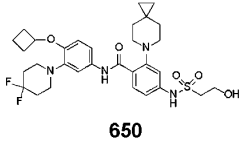
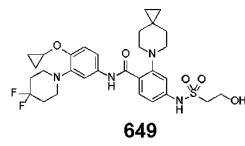
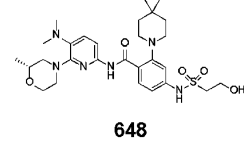
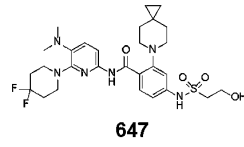
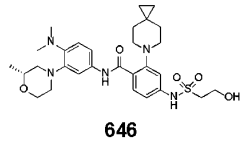
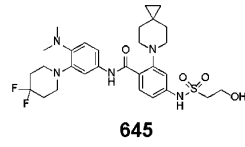
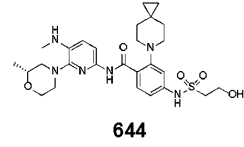
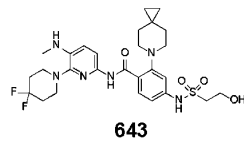
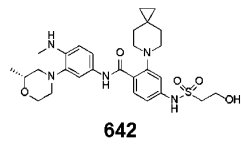
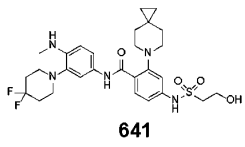
20

30

40

50

【化 3 0 - 2 1】



10

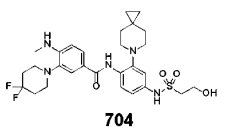
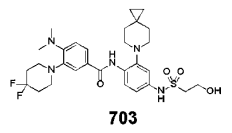
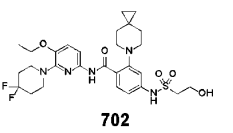
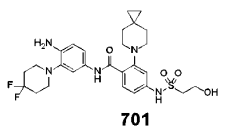
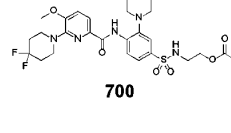
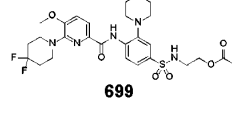
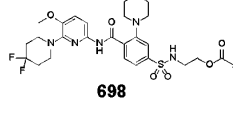
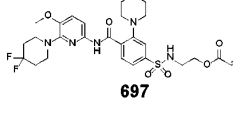
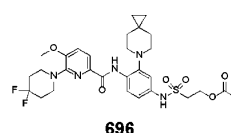
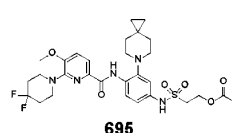
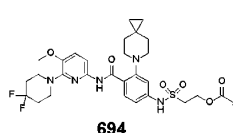
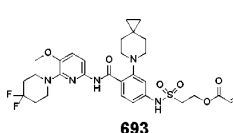
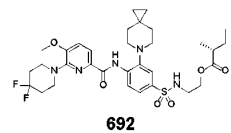
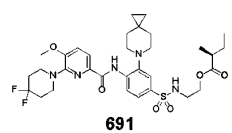
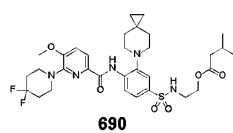
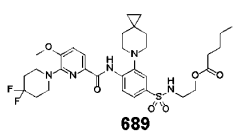
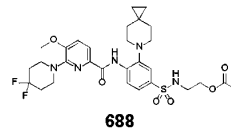
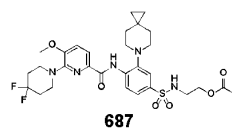
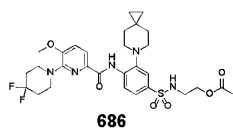
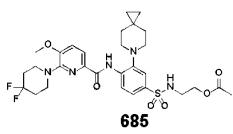
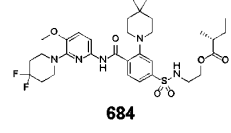
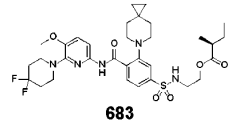
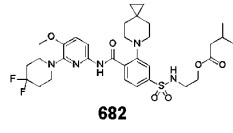
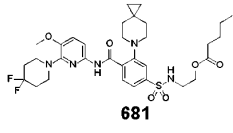
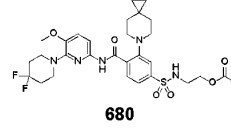
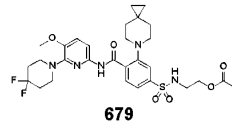
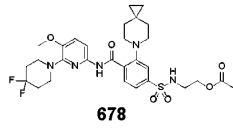
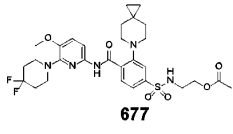
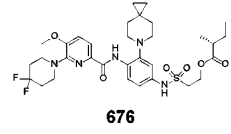
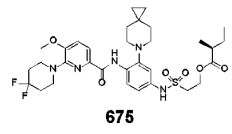
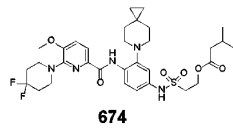
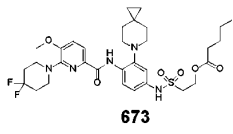
20

30

40

50

【化 3 0 - 2 2】



10

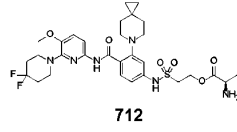
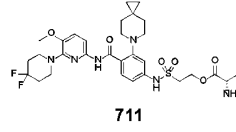
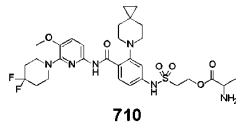
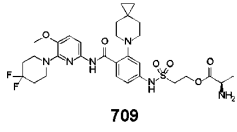
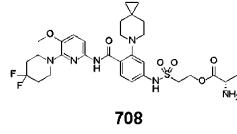
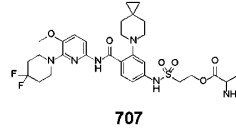
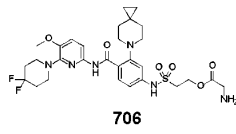
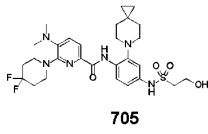
20

30

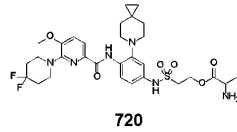
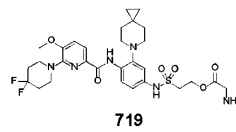
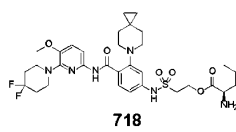
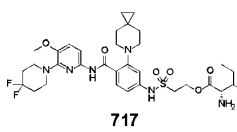
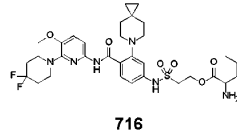
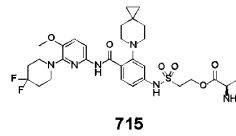
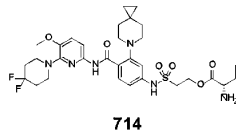
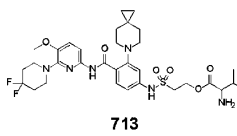
40

50

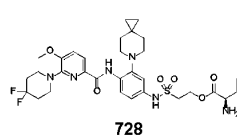
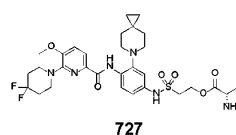
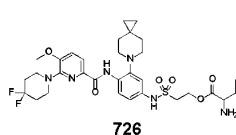
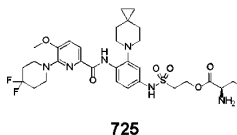
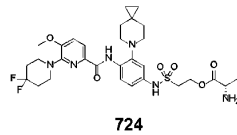
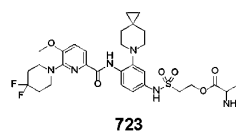
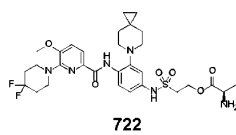
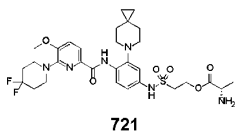
【化 3 0 - 2 3】



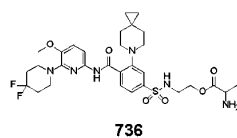
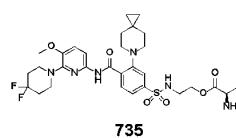
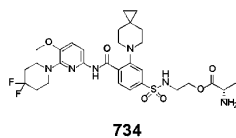
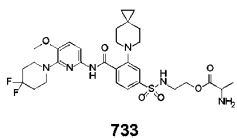
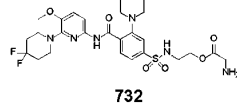
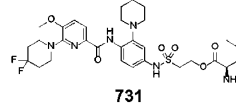
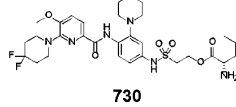
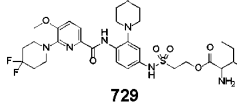
10



20



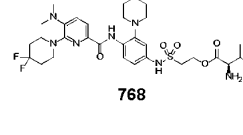
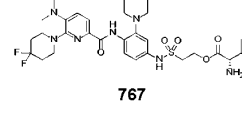
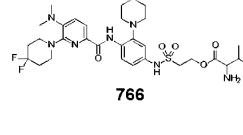
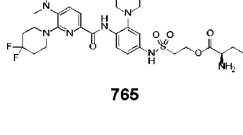
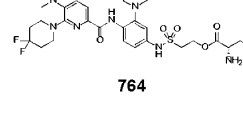
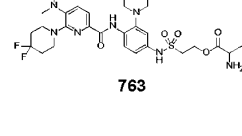
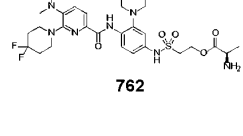
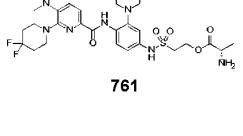
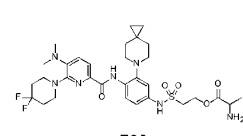
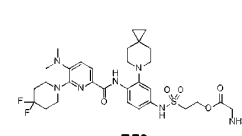
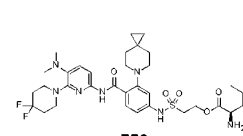
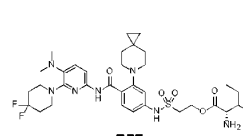
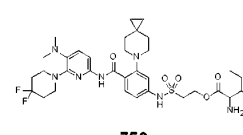
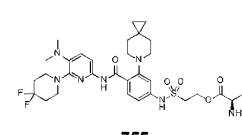
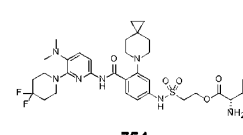
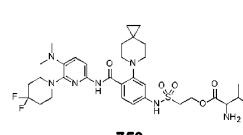
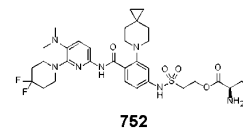
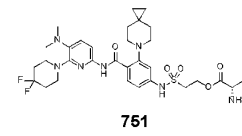
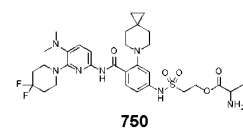
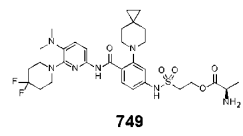
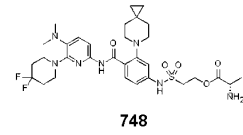
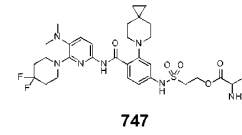
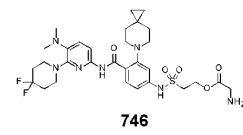
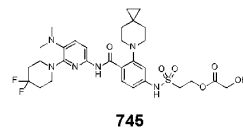
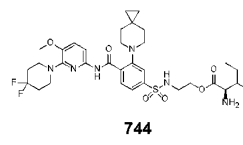
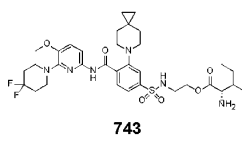
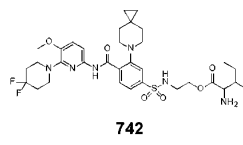
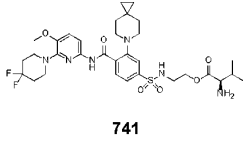
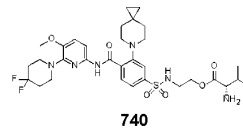
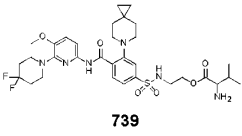
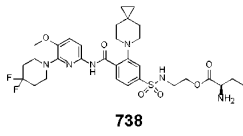
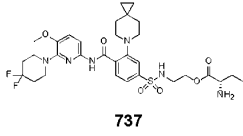
30



40

50

【化 3 0 - 2 4】



10

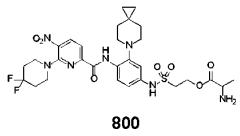
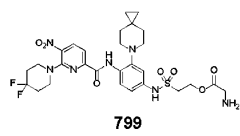
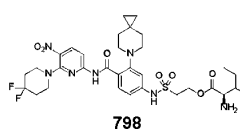
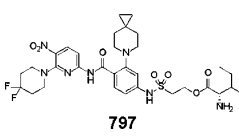
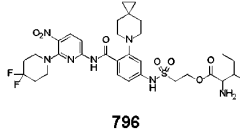
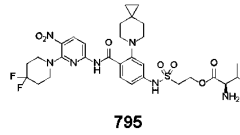
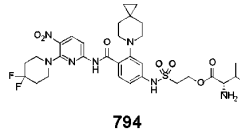
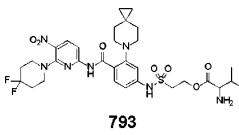
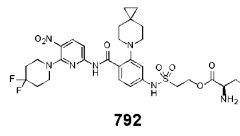
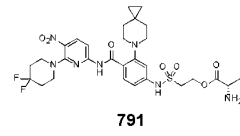
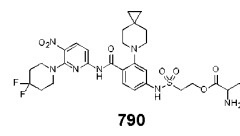
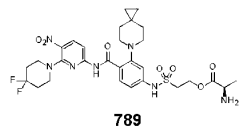
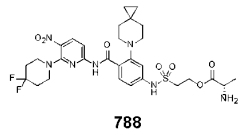
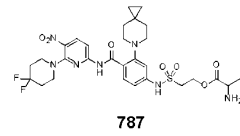
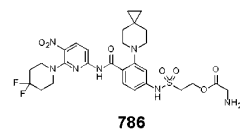
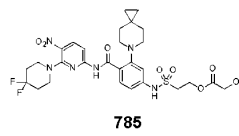
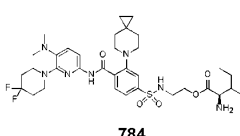
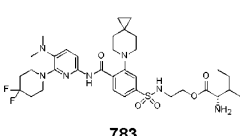
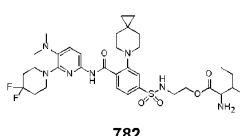
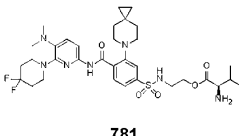
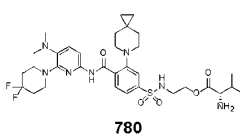
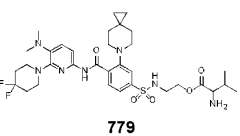
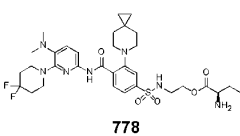
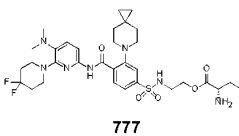
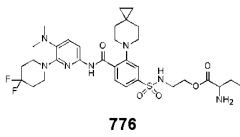
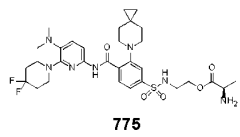
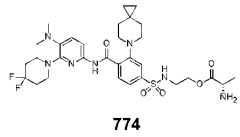
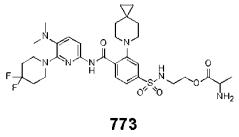
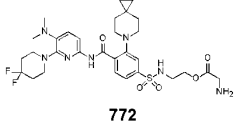
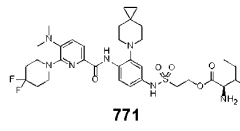
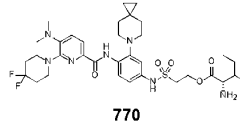
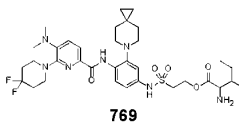
20

30

40

50

【化 3 0 - 2 5】



10

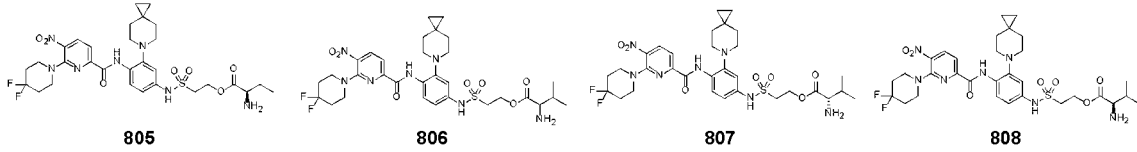
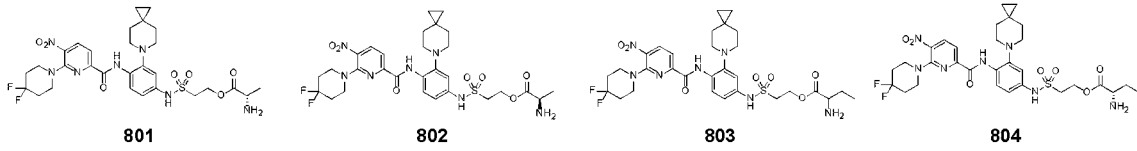
20

30

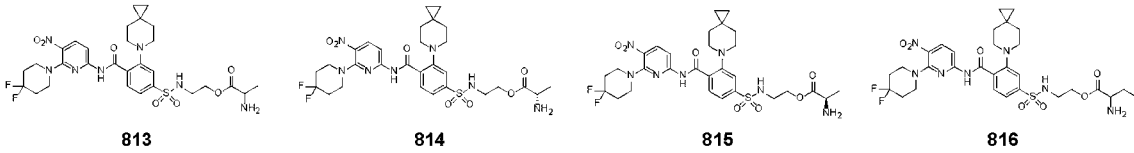
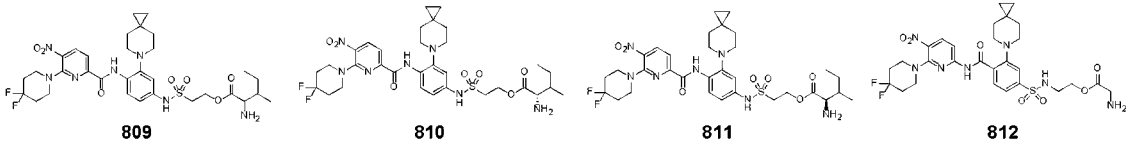
40

50

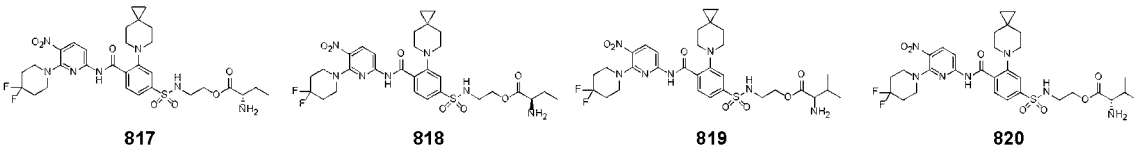
【化 3 0 - 2 6】



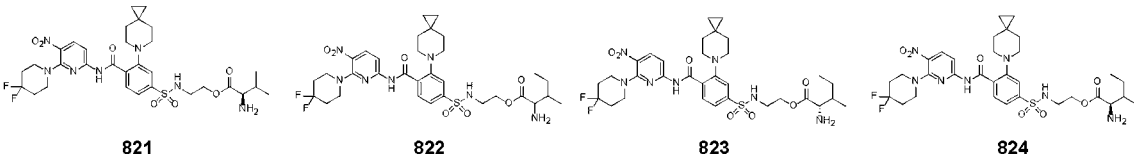
10



20



30



のうちの1つを有する、請求項1から31のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

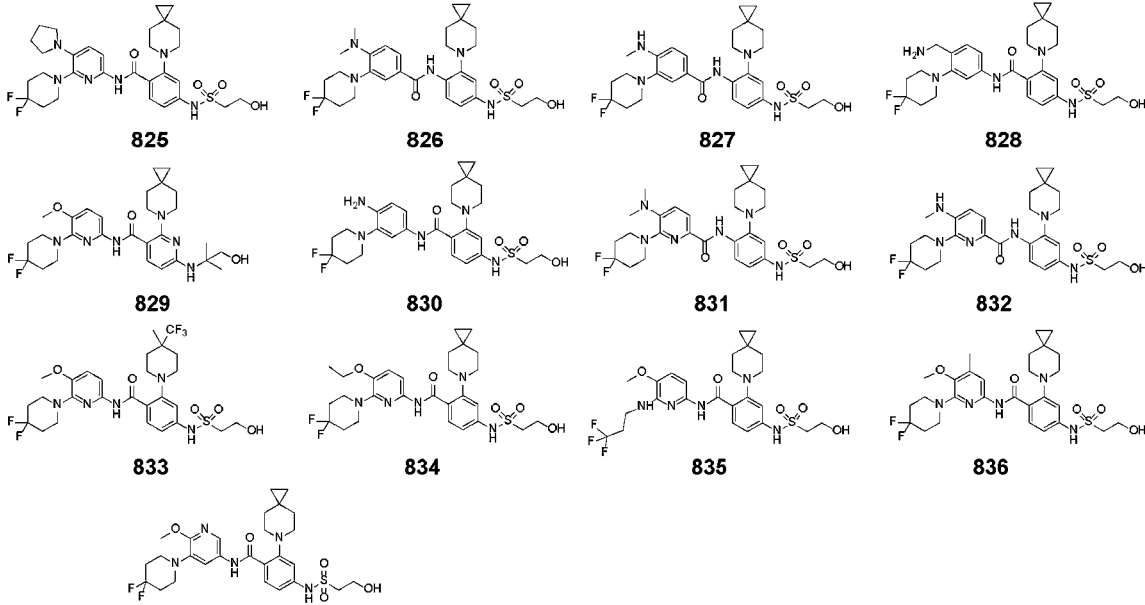
40

【請求項33】

前記化合物が、以下の構造：

50

【化 3 1】



または

10

20

のうちの1つを有する、請求項1から31のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項34】

薬学的に許容される賦形剤または担体と、有効成分として、請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含有する医薬組成物。

【請求項35】

KIF18Aタンパク質により介在される関連疾患を処置するための医薬の調製における、請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または請求項34に記載の医薬組成物、の使用。

30

【請求項36】

前記疾患が、癌であり、前記癌が、血液癌または固形癌である、請求項35に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その全体が参照により本明細書中で援用される、2022年11月19日に
出願された中国特許出願第202111399876.4号、2022年3月9日に
出願された中国特許出願第202210225663.8号、および2022年6月13日に
出願された中国特許出願第202210667619.2号の優先権を主張する。

40

【0002】

本発明は、製薬化学の分野に関し、特に、KIF18Aタンパク質に対する阻害作用を
有する化合物、その調製方法、および抗腫瘍剤の調製における、かかる化合物の使用に
関する。

【背景技術】

【0003】

ゲノムの不安定性は、ほとんどの腫瘍細胞に共通する特徴である。ほとんどの腫瘍細胞
は染色体の異常な増加や欠失を示す。腫瘍細胞の染色体不安定性は、異常染色体と有糸分
裂紡錘体微小管との相互作用を引き起こし、それが染色体分離エラーを引き起こす。染色

50

体が不安定な細胞は、正常な染色体を有する細胞と比較して、紡錘体微小管の重合が増加し、紡錘体微小管とセントロメアの接触ターンオーバーが減少する。従って、微小管骨格を標的とした抗有糸分裂療法は、染色体が不安定な細胞に特に有効である可能性がある。

【0004】

キネシンは、細胞分裂、細胞内小胞および細胞小器官の輸送において重要な役割を果たす分子モーターの一種である。有糸分裂キネシンは、紡錘体の集合、染色体分離、中心体分離、および動態などのいくつかの局面で重要な役割を果たしている。ヒトキネシンは、モータードメインのアミノ酸配列の違いに基づいて14のサブファミリーに分類され、モータードメインに存在するATPase活性により、タンパク質は微小管に沿って一方方向に移動する。これらのタンパク質の非運動性ドメインは基質と相互作用する役割を担っており、様々な膜小器官、シグナル伝達のスキヤフォールド系、染色体などが、非運動性ドメインが相互作用する基質として機能する。キネシンはATP加水分解によってエネルギーを獲得し、分極した微小管に沿って基質を移動させる。したがって、キネシンは一般に「プラス端」または「マイナス端」方向性モーターと呼ばれている。

10

【0005】

KIF18Aタンパク質はキネシン-8サブファミリーに属する。KIF18Aタンパク質は、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌、および膀胱癌などの様々な種類の癌で過剰発現している。研究によると、KIF18Aはセントロメア微小管のプラス端の動態に影響し、染色体の正しい位置と紡錘体の張力を制御している。染色体が不安定な腫瘍細胞では、微小管の動態に異常があるため、そのような細胞はKIF18Aタンパク質に特に依存して紡錘体の微小管とセントロメアの接触ターンオーバーを減らし、微小管の成長を制限している(Nat Commun. 2021, 12, 1213)。染色体が不安定な腫瘍細胞からKIF18Aタンパク質が欠失すると、細胞の中心体が断片化し、有糸分裂の進行が遅くなるか停止する。しかし、これらの現象は正常な染色体を持つ細胞では起こらない。したがって、KIF18Aタンパク質の活性は正常細胞の増殖には大きな影響を及ぼさないが、染色体的に不安定な腫瘍の増殖には非常に重要である。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Nat Commun. 2021, 12, 1213

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、KIF18A阻害剤の開発は、染色体が不安定な腫瘍に対する新しい有望なアプローチである。

【課題を解決するための手段】

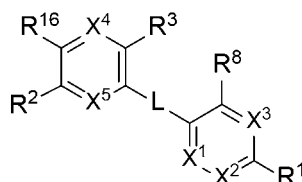
【0008】

(概要)

本発明は、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

40

【化1】



(1)

50

(一般式(1)中、

X^1 は、 $-CR^5$ = または N であり、

X^2 は、 $-CR^6$ = または N であり、

X^3 は、 $-CR^7$ = または N であり、

X^4 は、 $-CR^4$ = または N であり、

X^5 は、 $-CR^{15}$ = または N であり、

X^5 が $-CR^{15}$ = でありかつ X^4 が $-CR^4$ = である場合、 R^{16} は、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{19}$ 、または $-NO_2$ であり、

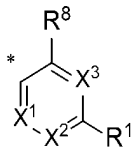
X^5 が $-CR^{15}$ = でありかつ X^4 が N である場合、 R^{16} は、 $-O-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ であり、

X^5 が N である場合、 R^{16} は、 $-O-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ であり；

L は、 $-(C=O)-NR^9$ - * または $-NR^9-(C=O)-*$ であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 のうち 4 つ以下は、N であり、

* は、

【化2】



の末端に結合する位置を示し、

R^{17} は、H、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、前記 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または前記 $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルは、以下の基：H、ハロゲン、および $-C_{1-4}$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、前記 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または前記 $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルは、以下の基：H、ハロゲン、および $-C_{1-4}$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルであり、ここで、前記 $-C_{1-8}$ ヒドロカルビル、前記 $-C_{1-8}$ ハロヒドロカルビル、前記 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、または前記 $-C_{3-8}$ ハロシクロアルキルは、以下の基：H、ハロゲンおよび $-C_{1-4}$ ヒドロカルビルのうちの 0、1、2、または 3 個で任意に置換されていてもよく、あるいは R^{20} および R^{21} は、それらにそれぞれ結合している窒素原子と組み合わせられて、0、1、2 または 3 個の N 原子と、O および S から選択される 0、1 または 2 個の原子とを含む飽和または部分飽和の 3 員、4 員、5 員もしくは 6 員の単環式環または 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員、10 員、11 員もしくは 12 員の二環式環を、形成してもよく、

R^1 は、 $-CN$ または $-Z-R^{10}$ であり、ここで、Z は、化学結合、 $-C_{0-4}$ ヒドロカルビル、 $-NR^{11}$ 、 $-NR^{11}SO_2$ 、 $-SO_2NR^{11}$ 、 $-NR^{11}-S(=O)(=NH)$ 、 $-S(=O)(=NH)$ 、 $-S$ 、 $-S(=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-C_{0-4}$ ヒドロカルビル-O、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)NR^{11}$ 、 $-C(=N-OH)$ 、または $-NR^{11}(C=O)$ であるか、あるいは基 $-Z-R^{10}$ は、 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ であり、ここで、2 つの R^{10} は、それらにそれぞれ

結合している硫黄原子と組み合わせられて、0、1、2または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1または2個の原子とを含む飽和または部分飽和の3員、4員、5員、または6員単環式環を形成してもよく、

R²はハロゲンまたは基 - Y - R^{1 2}であり、ここでYは、化学結合、- C₀~4ヒドロカルビル -、- N (C₀~1ヒドロカルビル) - C₀~4ヒドロカルビル -、- C (= O) N R^a R^a (C₁~4ヒドロカルビル) -、- O - C₀~4ヒドロカルビル -、- S -、- S (= O) -、- S O₂ -、- S O₂ N R^{1 2} -、または- S (= O) (= N H) - であり、

R³は、H、ハロゲン、C₁~8ヒドロカルビル、またはC₁~4ハロヒドロカルビルであり、

R⁴は、H、ハロゲン、R^{4 a}、またはR^{4 b}であり、

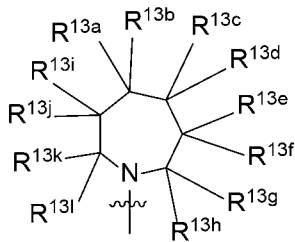
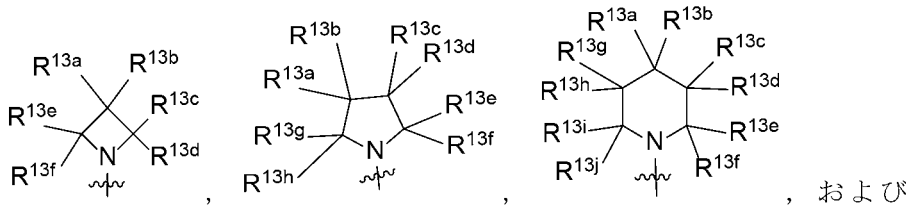
R⁵は、H、ハロゲン、C₁~8アルキル、またはC₁~4ハロアルキルであり、

R⁶は、H、ハロゲン、C₁~8アルキル、C₁~4ハロアルキル、- O H、- O - R^{6 a}、または- O - R^{6 b}であり、

R⁷は、H、ハロゲン、C₁~8ヒドロカルビル、またはC₁~4ハロヒドロカルビルであり、

R⁸は、

【化3】



からなる群から選択され、

R^{1 3 a}、R^{1 3 b}、R^{1 3 c}、R^{1 3 d}、R^{1 3 e}、R^{1 3 f}、R^{1 3 g}、R^{1 3 h}、R^{1 3 i}、R^{1 3 j}、R^{1 3 k}、およびR^{1 3 l}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、R^{1 3 m}、またはR^{1 3 n}であるか、あるいは、R^{1 3 a} / R^{1 3 b}、R^{1 3 c} / R^{1 3 d}、R^{1 3 e} / R^{1 3 f}、R^{1 3 g} / R^{1 3 h}、R^{1 3 i} / R^{1 3 j}、およびR^{1 3 k} / R^{1 3 l}の対のそれぞれが、独立して、それらにそれぞれ結合している炭素原子と共に、R⁸環にスピロ結合した飽和または部分飽和の3員、4員、5員、または6員の単環式環を形成してもよく、ここで、前記3員、4員、5員または6員の単環式環は、0、1、2または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1または2個の原子とを含み、さらに、前記3員、4員、5員または6員の単環式環は、F、Cl、Br、C₁~6ヒドロカルビル、C₁~4ハロヒドロカルビル、- O R^a、- O C₁~4ハロヒドロカルビル、C N、- N R^a R^a、およびオキソから選択されるうちの0、1、2または3個の基で置換されており、

R⁹は、HまたはC₁~6ヒドロカルビルであり、

R^{1 0}は、H、R^{1 0 a}、R^{1 0 b}、またはR^{1 0 c}であり、

R^{1 1}は、H、R^{1 1 a}、またはR^{1 1 b}であり、

R^{1 2}は、R^{1 2 a}またはR^{1 2 b}であり、

R^{1 5}は、H、ハロゲン、C₁~8ヒドロカルビル、C₁~4ハロヒドロカルビル、- O - C₁~8ヒドロカルビル、または- O - R^{1 5 a}であり、ここでR^{1 5 a}は、0、1、2

10

20

30

40

50

、または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1、または2個の原子と含む飽和または部分飽和の3員、4員、5員、または6員単環式環であり、

R^{4a} 、 R^{6a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、または R^{13m} は、それぞれの場合において、独立して、0、1、2、もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1、もしくは2個の原子とを含む、飽和、部分飽和、もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員、もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員、もしくは12員の二環式環から選択され、前記単環式環および前記二環式環は、それぞれ独立して、以下の基：F、Cl、Br、 C_{1-6} ヒドロカルビル、 C_{1-4} ハロヒドロカルビル、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $C(=O)OR^a$ 、 R^{14} 、およびオキソのうちの0、1、2、または3個で任意に置換されていてもよく、

10

20

R^{4b} 、 R^{6b} 、 R^{10b} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、または R^{13n} は、それぞれの場合において、 C_{1-6} ヒドロカルビルから独立して選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、およびCNのうちの0、1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよく、

R^{10c} は、それぞれの場合において、 C_{1-6} ヒドロカルビルから独立して選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、 $-R^a$ 、 $-R^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、およびCNのうちの0、1、2、3、4または5個で任意に置換されていてもよく、

R^{14} は、それぞれの場合において、独立して、0、1、2もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0もしくは1個の原子とを含む、飽和、部分飽和もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式環から選択され、ここで、前記単環式環および前記二環式環は、それぞれ独立して、以下の基：F、Cl、Br、 C_{1-6} ヒドロカルビル、 C_{1-4} ハロヒドロカルビル、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ ヒドロカルビル $C(=O)OR^a$ 、およびオキソのうちの0、1、2もしくは3個で任意に置換されていてもよく、

30

40

R^a は、それぞれの場合において、独立して、Hまたは R^b であり、

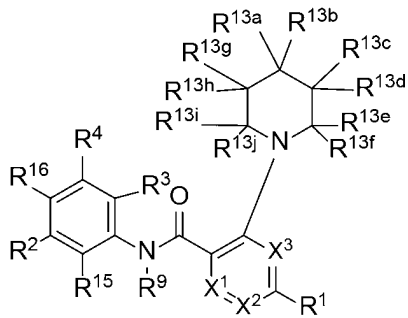
R^b は、それぞれの場合において、独立して、 C_{1-6} ヒドロカルビル、フェニル、またはベンジルであり、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ ヒドロカルビル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ ヒドロカルビル、 $-OC(=O)C$

50

【 0 0 1 1 】

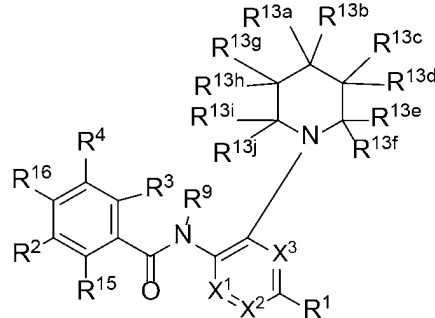
別の好ましい実施形態では、一般式(1)の化合物は、以下の構造：

【 化 6 】



(1e)

または



(1f)

10

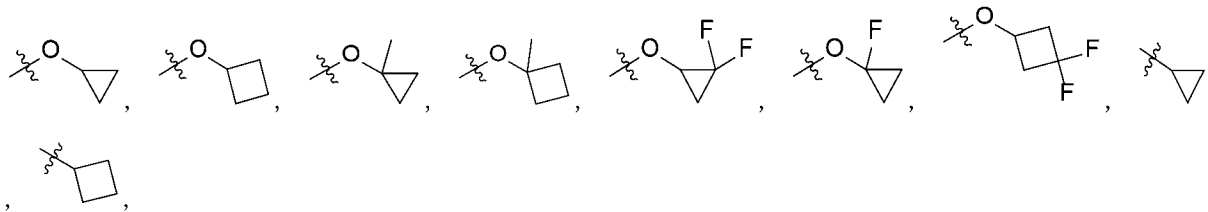
を有し、ここで、 R^{16} は、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-6}$ ヒドロカルビル、 $-S-C_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{3-6}$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ 、または $-NO_2$ である。

20

【 0 0 1 2 】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^{16} は、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCF_2Cl$ 、 $-OCFCl_2$ 、

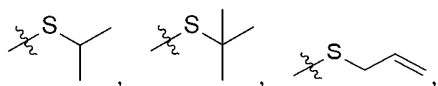
【 化 7 】



30

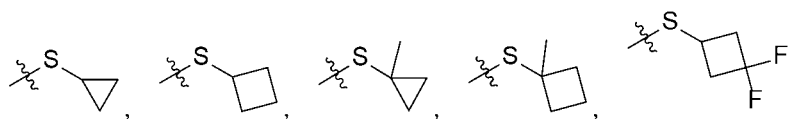
$-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、

【 化 8 】



$-SCF_3$ 、 $-SCH_2CF_3$ 、 $-SCF_2CF_3$ 、 $-SCF_2Cl$ 、 $-SCFCl_2$ 、

【 化 9 】

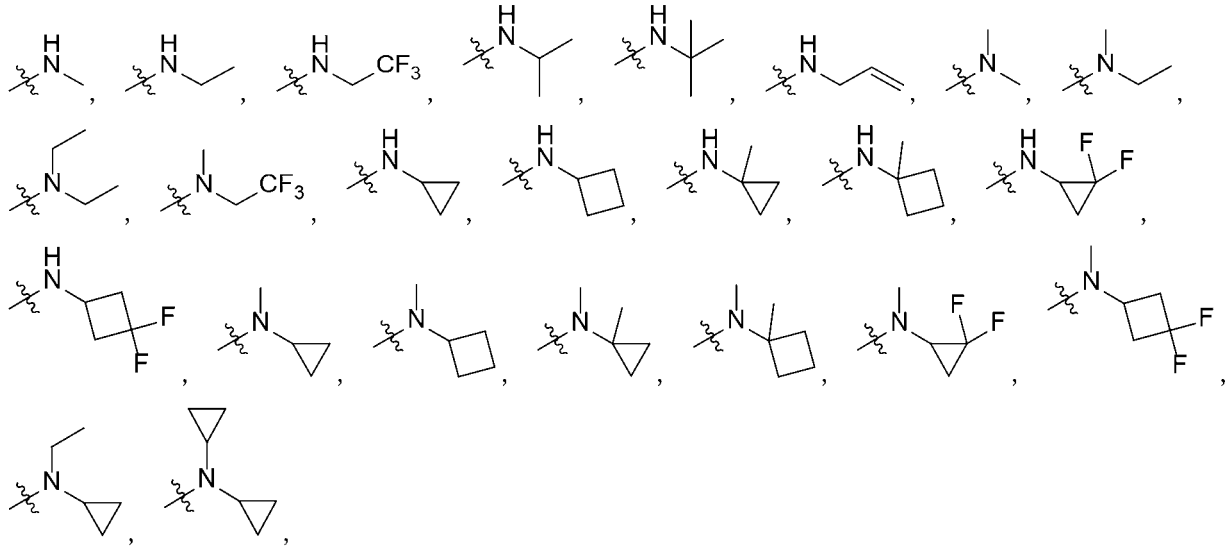


40

$-NH_2$ 、

50

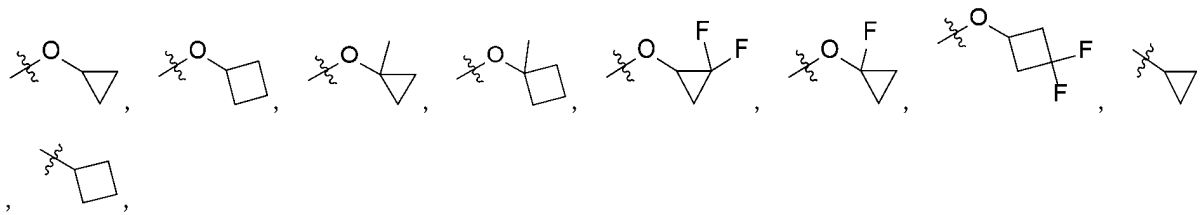
【化10】



10

または -NO₂ であり、好ましくは、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、

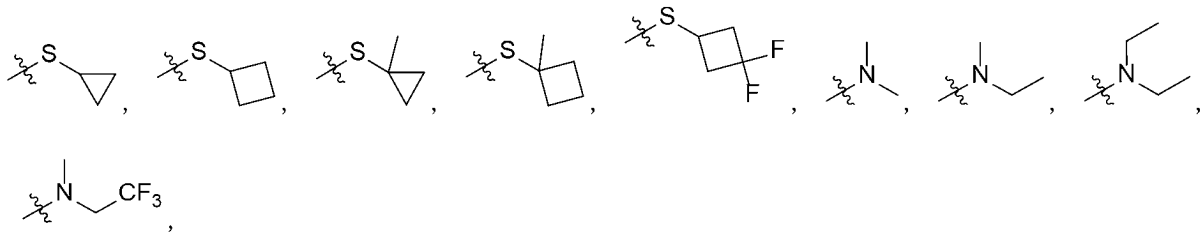
【化11】



20

-SCH₃、-SCF₃、-SCF₂Cl、-SCFCl₂、

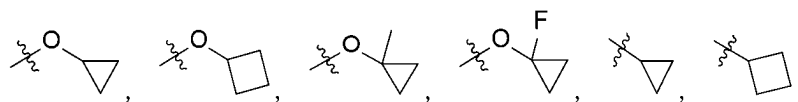
【化12】



30

または -NO₂ であり、より好ましくは、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、

【化13】



40

-SCH₃、-SCF₃、

【化14】



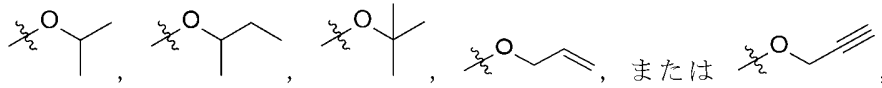
または -NO₂ である。

【0013】

50

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R¹⁶は、-OCH₃、-OCH₂CH₂CH₃、

【化15】



であり、好ましくは -OCH₃ である。

【0014】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R⁹は、H、メチルまたはエチルであり、好ましくはHである。 10

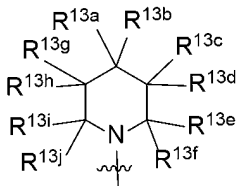
【0015】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k}、およびR^{13l}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁₋₆ヒドロカルビル、またはC₁₋₄ハロヒドロカルビルであり、R^{13a}/R^{13b}の対におけるR^{13a}およびR^{13b}は、それらにそれぞれ結合している炭素原子と組み合わせられて、R⁸環にスピロ結合した飽和の3員、4員、または5員の単環式環を形成してもよく、ここで、前記単環式環は、0、1、2、または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1、または2個の原子とを含み、好ましくは、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k}、およびR^{13l}は、それぞれ独立して、H、メチルまたはエチルであり、R^{13a}/R^{13b}の対におけるR^{13a}およびR^{13b}は、それらにそれぞれ結合している炭素原子と組み合わせられて、R⁸環にスピロ結合したシクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル環を形成してもよい。 20

【0016】

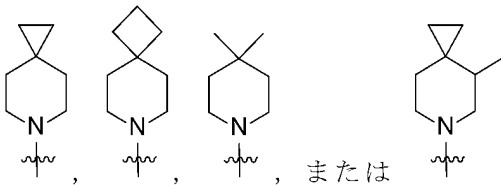
別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、構造単位：

【化16】



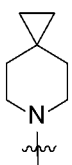
は、

【化17】



であり、好ましくは、

【化18】



である。

【0017】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、Zは、化学結合、-NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-、または-NH(C=O)-である。

【0018】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R¹⁰は、

- (a) H；
- (b) C₁~6ヒドロカルビルであって、ここで、前記ヒドロカルビルが、以下の基：F、Cl、Br、-OHおよび-OCH₃のうちの0、1、2、または3で任意に置換されている場合、C₁~6ヒドロカルビル；
- (c) 基であって、前記基-Z-R¹⁰が、-N=S(=O)-(R¹⁰)₂である場合、2個のR¹⁰が、それらにそれぞれ結合している硫黄原子と組み合わされて、0、1、2または3個のN原子と、OおよびSから選択される0または1個の原子とを含む、飽和、部分飽和または不飽和の3員、4員、5員、6員または7員の単環式環を形成し得、ここで、前記単環式環が、F、Cl、Br、C₁~6ヒドロカルビル、C₁~4八口ヒドロカルビル、-C₁~6ヒドロカルビルOH、-OH、-OCH₃、-NH₂、およびオキソから選択されるうちの0、1、2または3個の基で置換されている、基；および
- (d) C₁~6ヒドロカルビルであって、ここで、前記C₁~6ヒドロカルビルが、以下の基：-OC(=O)C₁~5ヒドロカルビルの1、2、または3個で任意に置換されている場合、ここで、前記C₁~5ヒドロカルビルは、以下の基：-OHおよび-NH₂のうちの1または2個で任意に置換されている場合、前記C₁~6ヒドロカルビルは、以下の基：F、Cl、Br、-OHおよび-OCH₃のうちの0、1、2または3個で任意に置換されている場合、C₁~6ヒドロカルビル、から選択される。

10

20

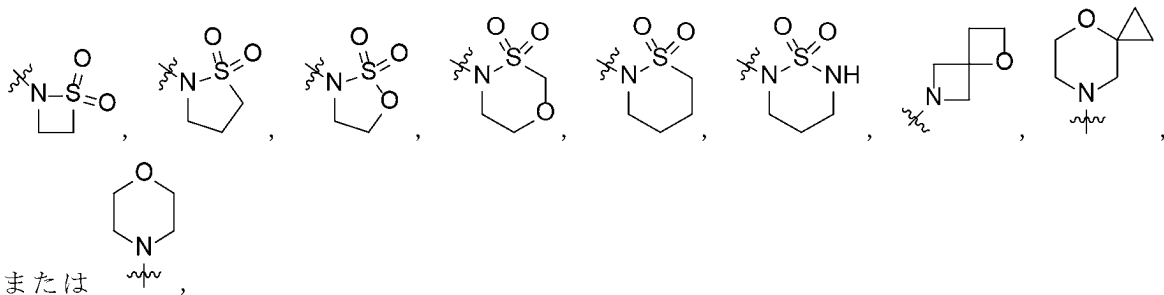
【0019】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R¹は、-CNまたは基-Z-R¹⁰であり、ここで、Zは、化学結合、-NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-、または-NH(C=O)-であり、R¹⁰は、

- (a) H；
- (b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラン、アゼチジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、

30

【化19】



40

(ここで、環は、それぞれ独立して、以下の基：OH、F、メチル、-CH₂OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、NH₂、CN、およびオキソのうちの0、1、2、または3で任意に置換されている場合、オキセタニルおよびシクロプロピルが好ましい)；

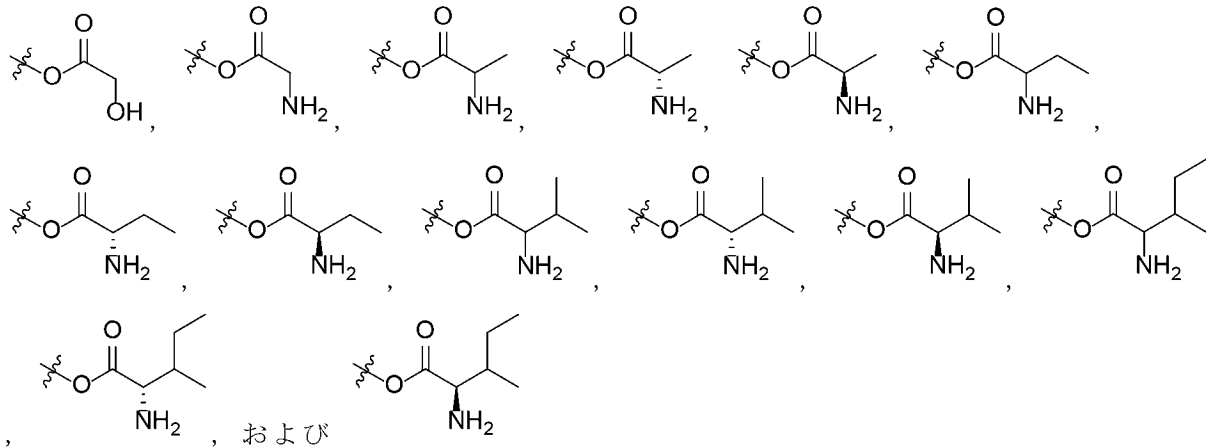
- (c) 0、1、2または3個のOH、F、-C(=O)OCH₃、-NH₂、-NH(C₁~6ヒドロカルビル)または-N(C₁~6ヒドロカルビル)₂で置換されたC₁~6ヒドロカルビル、好ましくは0、1、2または3個のOH基で置換されたC₁~6ヒドロカルビル、より好ましくは1個のO

50

H基で置換されたC₁~6ヒドロカルビル；および

(d) C₁~6ヒドロカルビルであって、前記C₁~6ヒドロカルビルが、以下の基：

【化20】



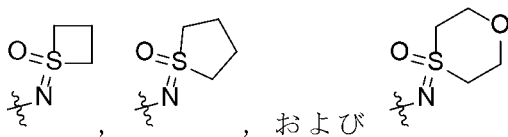
のうちの1、2または3個で任意に置換されていてもよく、前記C₁~6ヒドロカルビルが、以下の基：F、Cl、Br、-OHおよび-OCH₃のうちの0、1、2または3個で任意に置換されていてもよい、C₁~6ヒドロカルビル、

20

【0020】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、前記基-Z-R¹⁰は、-N=S(=O)-(R¹⁰)₂であり、ここで、2つのR¹⁰は、それらにそれぞれ結合している硫黄原子と組み合わせられて、0、1、2または3個のN原子と、OおよびSから選択される0、1または2個の原子とを含む飽和または部分飽和の3員、4員、5員または6員の単環式環を形成してもよく、好ましくは、前記基-Z-R¹⁰は、

【化21】



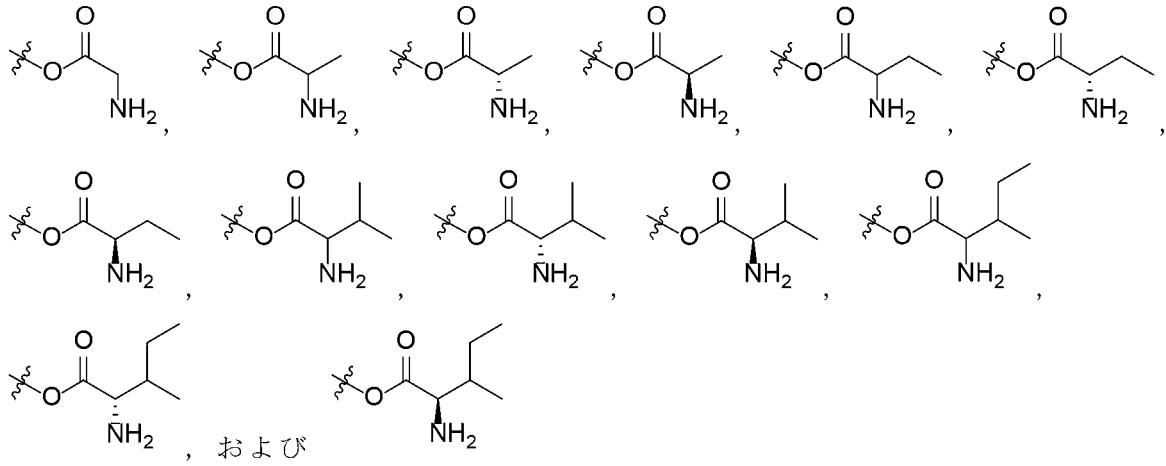
から選択される。

【0021】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R¹は、基-Z-R¹⁰であり、ここで、Zは、-NH-SO₂-または-SO₂NH-であり、R¹⁰は、オキセタニルまたはシクロプロピルであるか、あるいはR¹⁰は、0、1、2または3個のOH基で置換されたC₁~6ヒドロカルビルであるか；あるいはR¹⁰は、C₁~6ヒドロカルビルであり、ここで、前記C₁~6ヒドロカルビルは、以下の基：

40

【化 2 2】



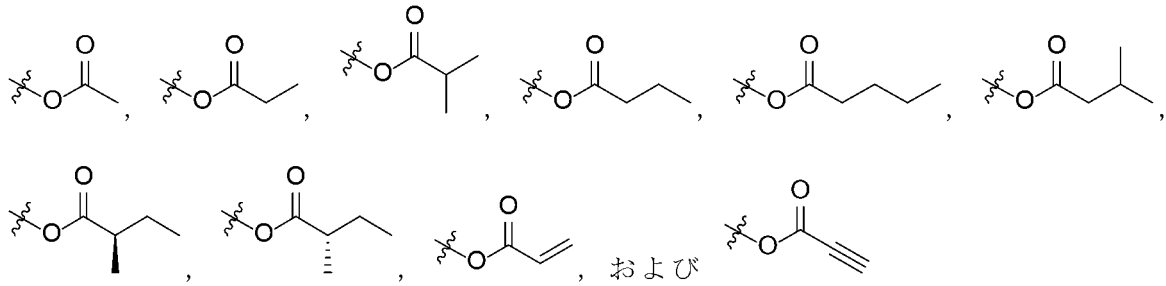
10

のうちの 1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよい。

【0 0 2 2】

別の好ましい実施形態では、一般式 (1) において、 R^{10} は、 C_{1-6} ヒドロカルビルから選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：

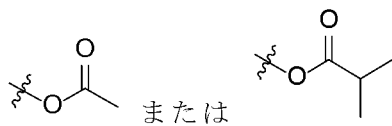
【化 2 3】



20

のうちの 0、1、2 または 3 個で任意に置換されていてもよく、前記ヒドロカルビルは、好ましくは、

【化 2 4】



30

で置換され、Z は、 $-NH SO_2-$ または $-SO_2 NH-$ であり、Z は、好ましくは、 $-NH SO_2-$ である。

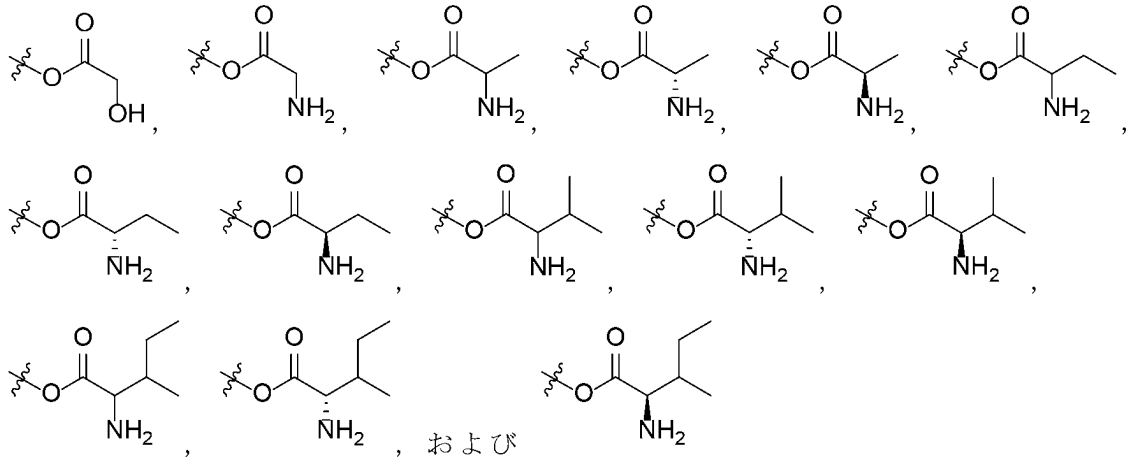
【0 0 2 3】

別の好ましい実施形態では、一般式 (1) において、 R^{10} は、 C_{1-6} ヒドロカルビルから選択され、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基：

40

50

【化 2 5】



10

のうちの1、2または3個で任意に置換されていてもよく、Zは、 $-NH SO_2-$ または $-SO_2 NH-$ である。

【0024】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、ハロゲンまたは基 $-Y-R^{12}$ であり、ここでYは、化学結合、 $-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{0-4}-$ 、または $-O-(CH_2)_{0-4}-$ であり、 R^{12} は、0、1、2もしくは3個のN原子と、OおよびSから選択される0もしくは1個の原子とを含む、飽和、部分飽和もしくは不飽和の3員、4員、5員、6員もしくは7員の単環式環、または4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式環であり、ここで、前記単環式環および前記二環式環は、それぞれ独立して、以下の基： F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-6} ヒドロカルビル、 C_{1-4} ハロヒドロカルビル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、 CN 、 R^{14} 、およびオキシのうちの0、1、2もしくは3個で任意に置換されていてもよく、あるいは R^{12} は、 C_{1-6} ヒドロカルビルであり、ここで、前記ヒドロカルビルは、以下の基： F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、および CN のうちの0、1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよい。

20

30

【0025】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、飽和5員または6員単環式環であり、前記環は、0、1または2個のN原子と、0または1個のO原子とを含み、前記環は、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-6} ヒドロカルビル、 C_{1-4} ハロヒドロカルビル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ ハロヒドロカルビル、 CN 、 R^{14} 、およびオキシから選択されるうちの0、1、2または3個の基で置換されている。

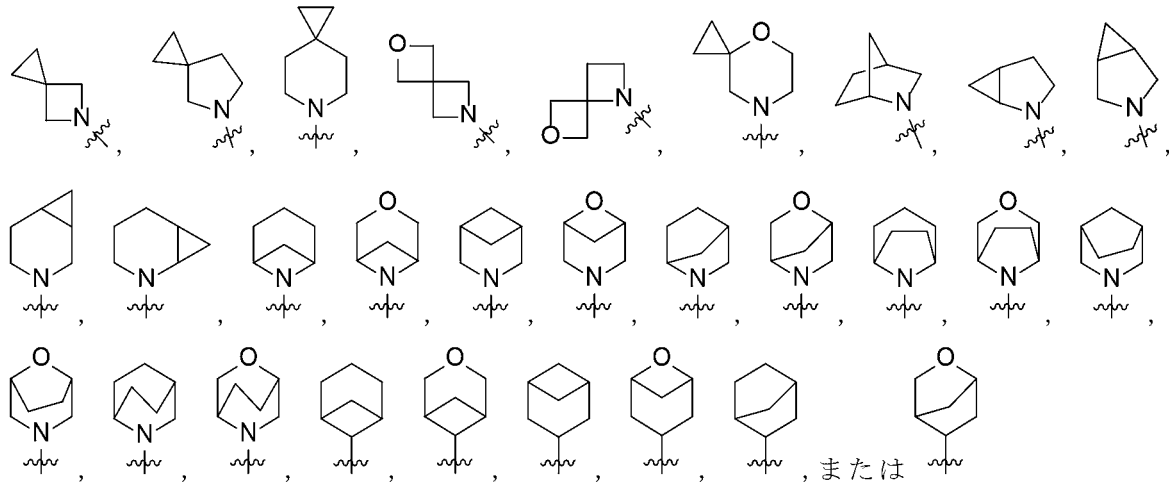
【0026】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、
 (a) ハロゲン；
 (b) 基 $-Y-R^{12}$ (式中、Yは、化学結合であり、 R^{12} が、モルホリニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、

40

50

【化 2 6】



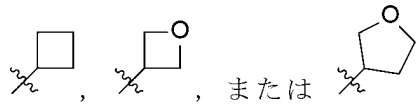
10

であり、ここで、それぞれの環は、F、Cl、Br、メチル、CF₃、-OH、-OCH
F₂、CN、およびオキソから選択されるうちの0、1、2、または3個の基で置換され
ている) ; または

(c) 基 - Y - R^{1 2} (式中、Yは、-NH-、-O-、-O-(CH₂)-、-O-(
CH₂)-(CH₂)-、または-O-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)であり、R^{1 2}は、

20

【化 2 7】



であるか、あるいはR^{1 2}は、C₁~6ヒドロカルビルであり、ここで、前記ヒドロカル
ビルは、以下の基：F、Cl、Br、メチル、CF₃、-OH、およびCNのうち0、
1、2、3、4、または5個で任意に置換されていてもよい)、
である。

30

【0027】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R²は、モルホリニルまたはピペ
リジニルであり、ここで、前記モルホリニルおよび前記ピペリジニルは、以下の基：F、
Cl、Br、メチル、CF₃、-OH、-OCHF₂、およびCN、のうち0、1、2
または3個で任意に置換されていてもよい。

【0028】

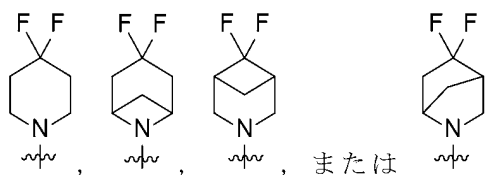
別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R²は、1、2または3個のフッ
素基で置換されたピペリジニルである。

【0029】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R²は、

40

【化 2 8】



である。

【0030】

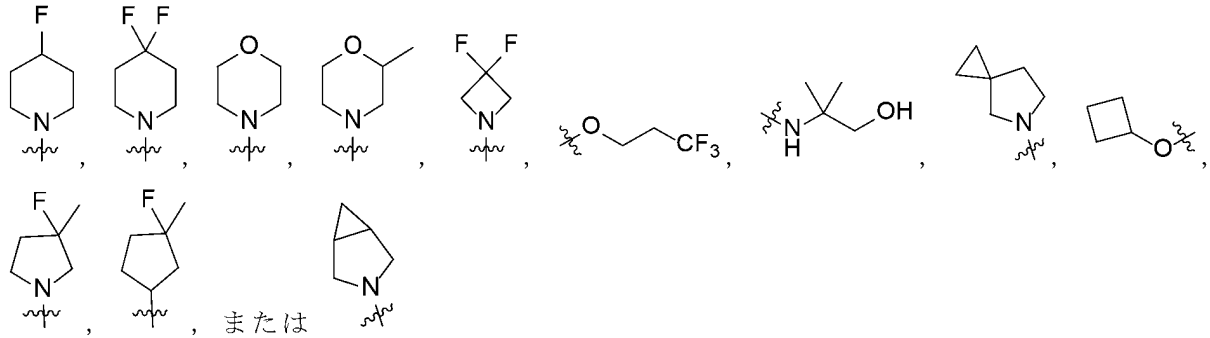
50

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、1、2、または3個のメチル基で置換されたモルホリニルである。

【0031】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、

【化29】



10

である。

【0032】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^{10} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキサニル、アゼチジニル、テトラヒドロフランニル、および1,3,4-オキサチアジナニルから選択される。

20

【0033】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^3 は、Hである。

【0034】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^4 は、

- (a) H;
- (b) 0、1、2、または3個のOH基で置換された C_{1-6} ヒドロカルビル;
- (c) シクロプロピル; および
- (d) F、

から選択され、 R^4 は、好ましくは、H、F、またはメチルであり; R^4 は、より好ましくは、Hである。

30

【0035】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^5 は、HまたはFであり、好ましくは、Hである。

【0036】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^6 は、HまたはFであり、好ましくはHである。

【0037】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^7 は、Hである。

【0038】

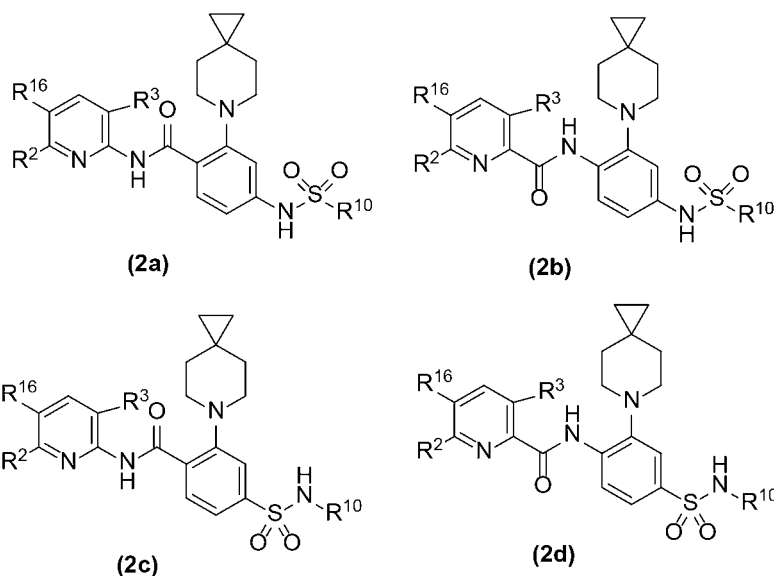
別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^{15} は、HまたはFであり、好ましくは、Hである。

40

【0039】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)は、以下:

【化30】



10

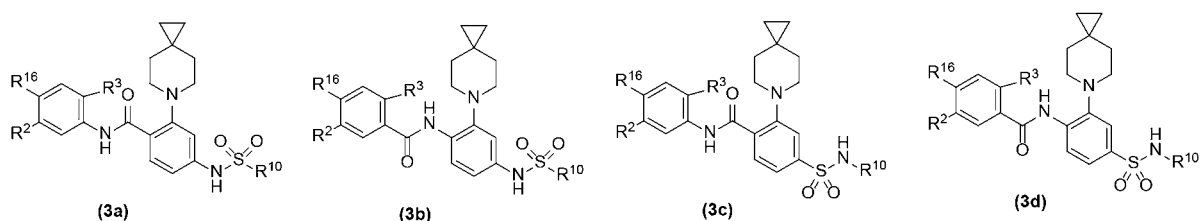
の構造を有し、ここで、R¹⁶は、-C₃~6シクロアルキル、-OH、-O-C₁~4ヒドロカルビル、-O-C₁~4ハロヒドロカルビル、-O-C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6ハロシクロアルキル、-SH、-S-C₁~6ヒドロカルビル、-S-C₁~4ハロヒドロカルビル、-S-C₃~6シクロアルキル、-S-C₃~6ハロシクロアルキル、-NR₂₀R₂₁、または-NO₂であり、ここで、R²、R³、R¹⁰、R²⁰、およびR²¹は、先に記載して具体例において例示している通りに、定義される。

20

【0040】

別の好ましい実施形態において、一般式(1)は、以下：

【化31】



30

の構造を有し、ここで、R¹⁶は、-C₃~6シクロアルキル、-OH、-O-C₁~4ハロヒドロカルビル、-O-C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6ハロシクロアルキル、-SH、-S-C₁~6ヒドロカルビル、-S-C₁~4ハロヒドロカルビル、-S-C₃~6シクロアルキル、-S-C₃~6ハロシクロアルキル、-NR¹⁸R¹⁹、または-NO₂であり、ここで、R²、R³、R¹⁰、R¹⁸、およびR¹⁹は、先に記載して具体例において例示している通りに、定義される。

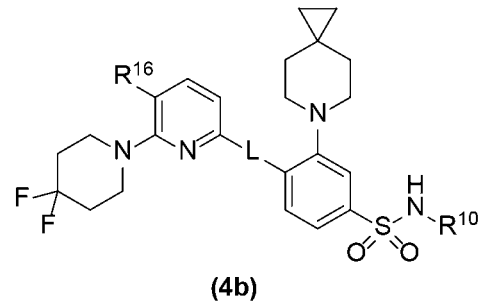
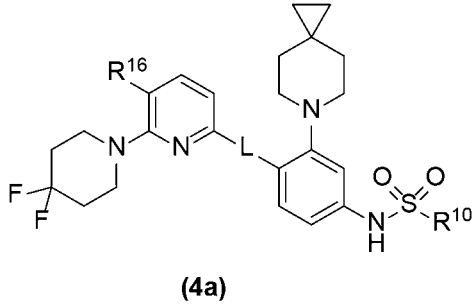
40

【0041】

別の好ましい実施形態において、一般式(1)は、以下：

50

【化 3 2】



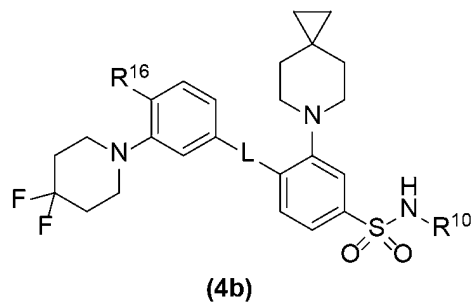
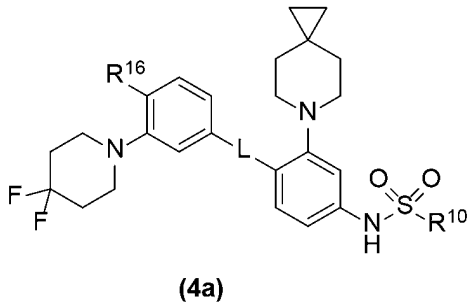
10

の構造を有し、式中、 R^{16} は、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル、 $-O-C_{3\sim 6}$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_{1\sim 6}$ ヒドロカルビル、 $-S-C_{1\sim 4}$ ハロシクロアルキル、 $-S-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{3\sim 6}$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{20}R^{21}$ 、または $-NO_2$ であり、ここで、 L 、 R^{10} 、 R^{20} 、および R^{21} は、先に記載して具体例において例示している通りに、定義される。

【0042】

別の好ましい実施形態において、一般式(1)は、以下：

【化 3 3】



20

の構造を有し、式中、 R^{16} は、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビル、 $-O-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3\sim 6}$ ハロシクロアルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_{1\sim 6}$ ヒドロカルビル、 $-S-C_{1\sim 4}$ ハロシクロアルキル、 $-S-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{3\sim 6}$ ハロシクロアルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ 、または $-NO_2$ であり、ここで、 L 、 R^{10} 、 R^{18} 、および R^{19} は、先に記載して具体例において例示している通りに、定義される。

30

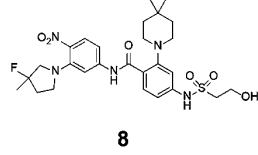
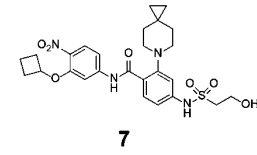
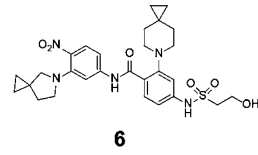
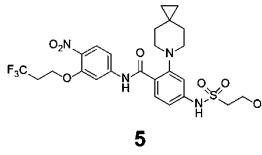
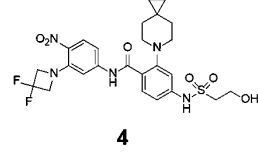
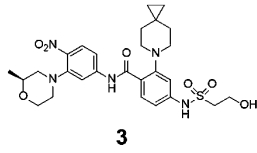
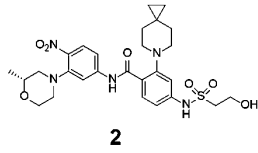
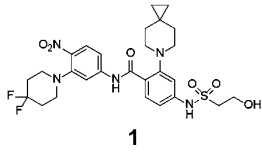
【0043】

本発明の様々な異なる実施形態において、一般式(1)の化合物は、以下の構造：

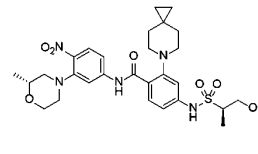
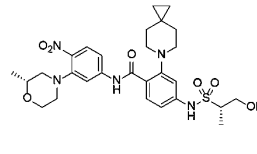
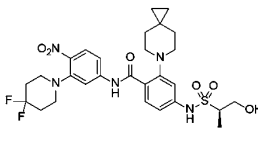
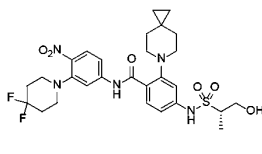
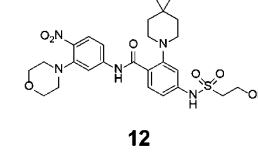
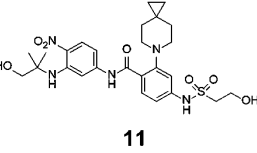
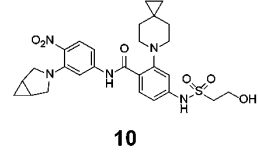
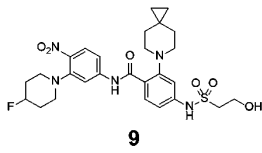
40

50

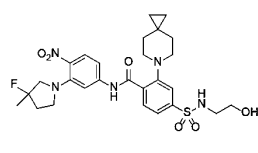
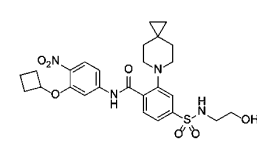
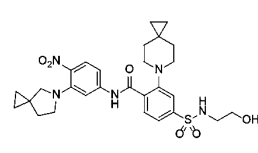
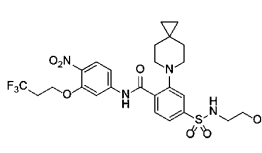
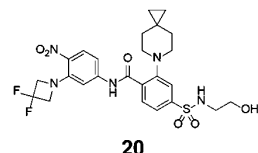
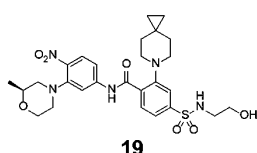
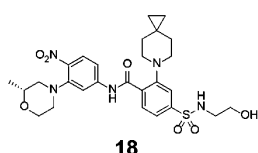
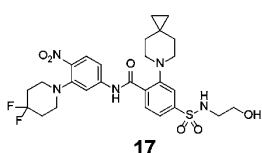
【化 3 4 - 1】



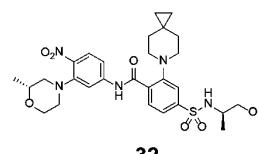
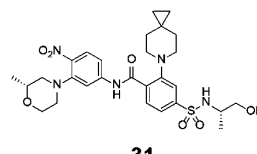
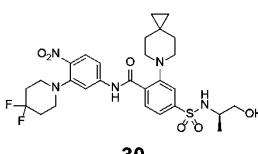
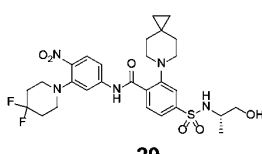
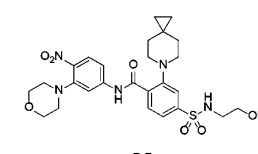
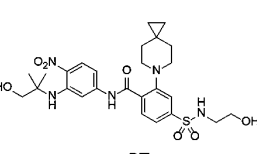
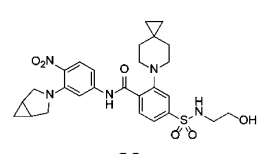
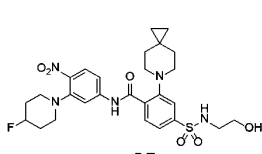
10



20

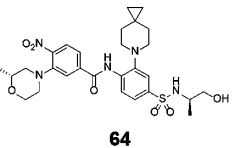
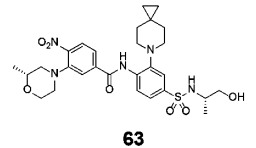
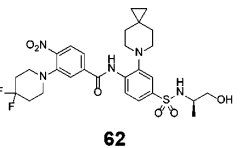
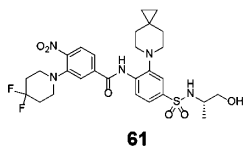
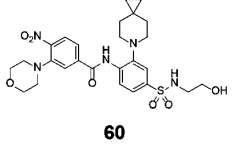
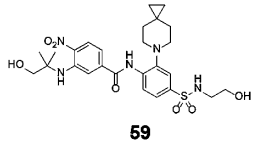
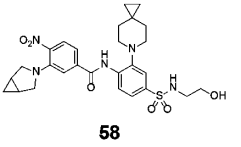
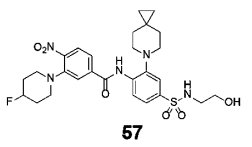
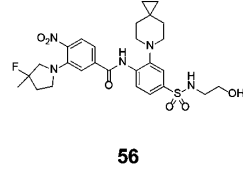
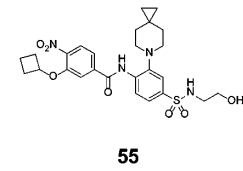
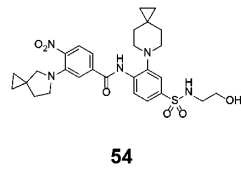
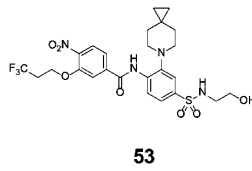
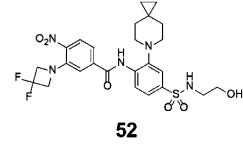
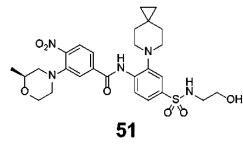
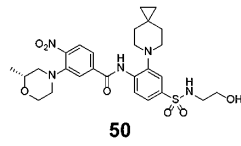
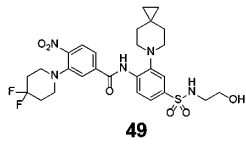
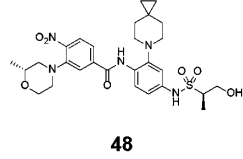
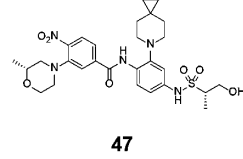
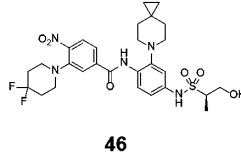
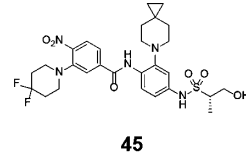
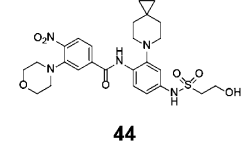
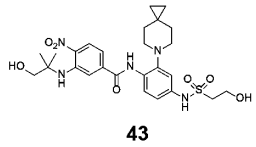
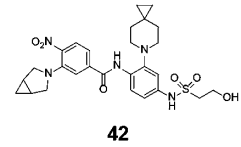
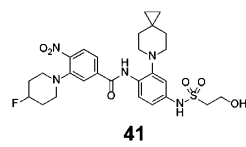
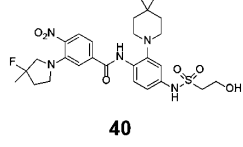
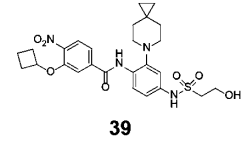
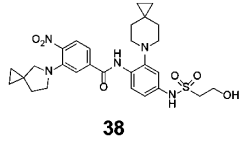
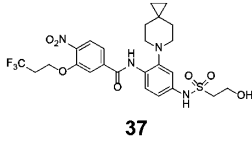
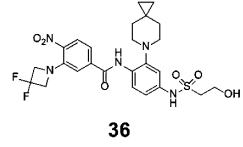
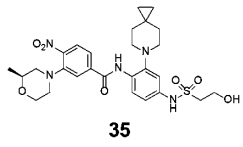
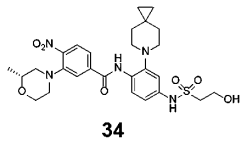
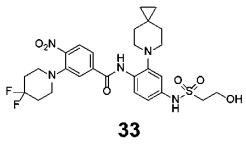


30



40

【化 3 4 - 2】



10

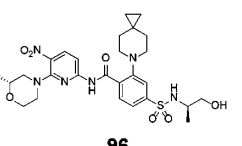
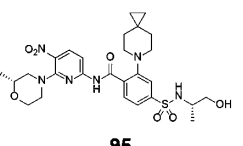
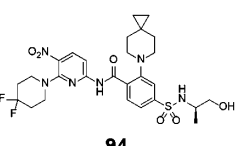
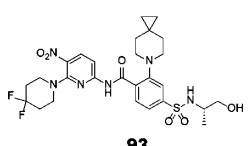
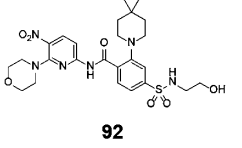
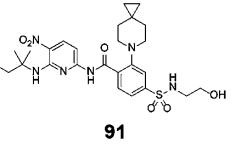
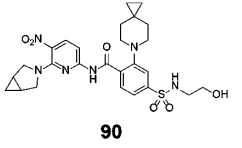
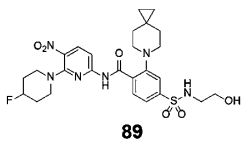
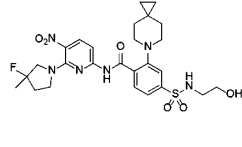
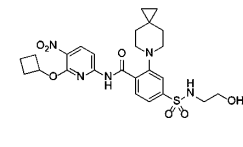
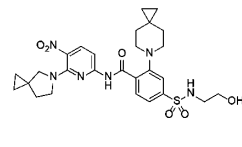
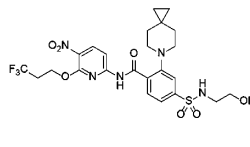
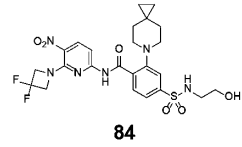
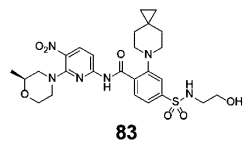
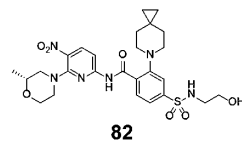
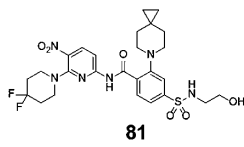
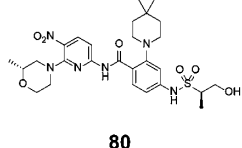
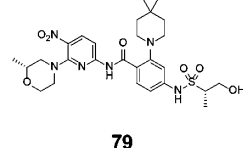
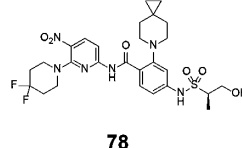
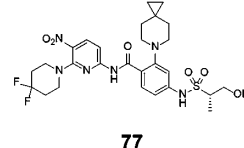
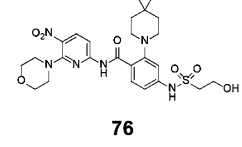
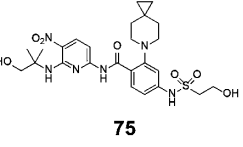
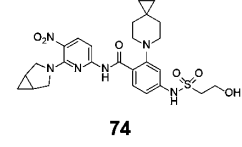
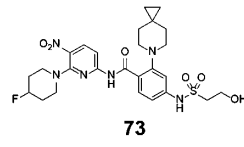
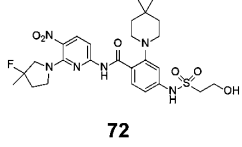
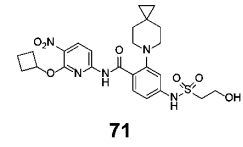
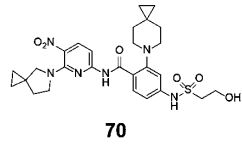
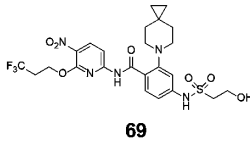
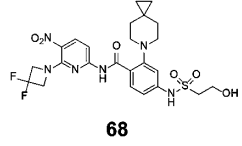
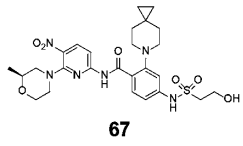
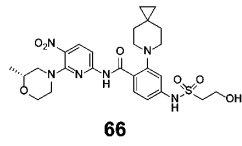
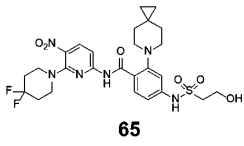
20

30

40

50

【化 3 4 - 3】



10

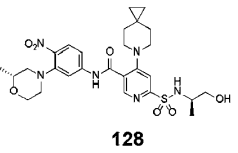
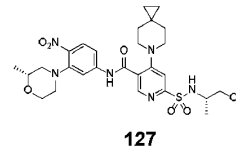
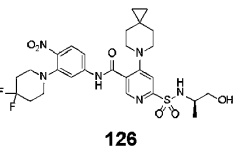
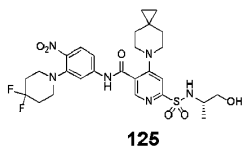
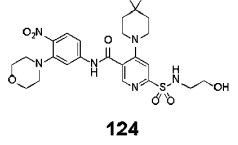
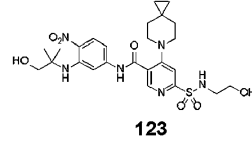
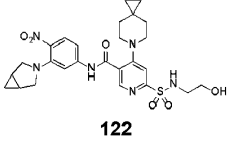
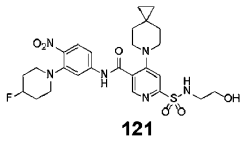
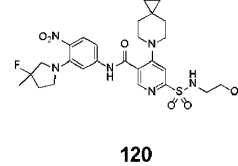
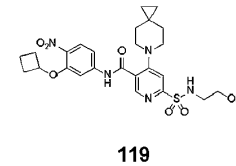
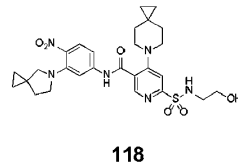
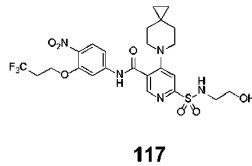
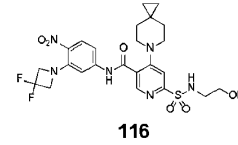
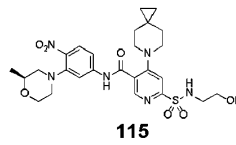
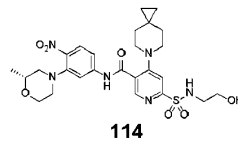
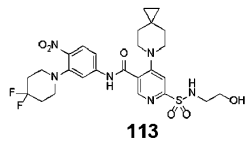
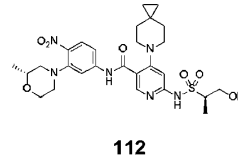
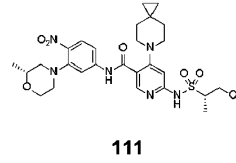
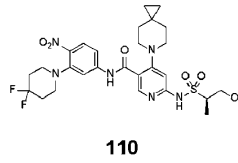
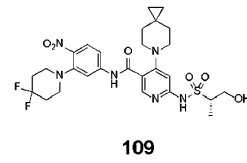
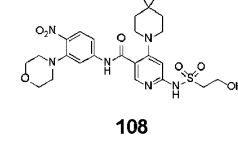
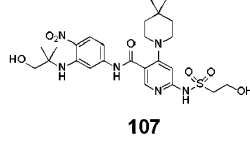
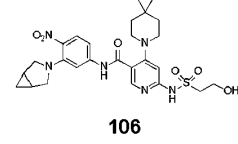
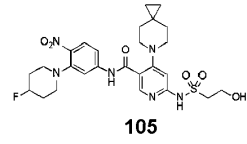
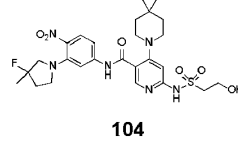
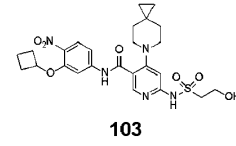
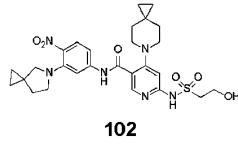
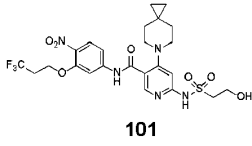
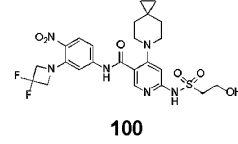
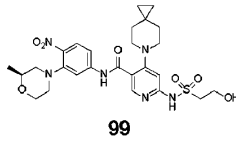
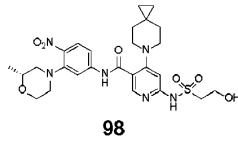
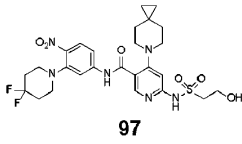
20

30

40

50

【化 3 4 - 4】



10

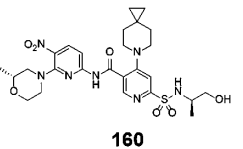
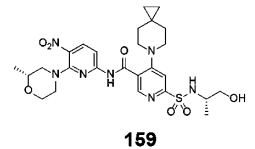
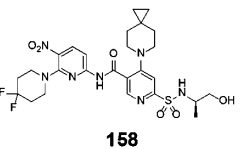
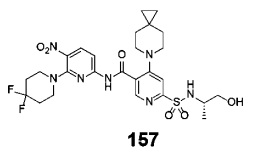
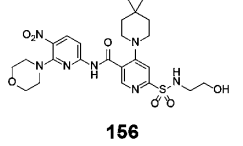
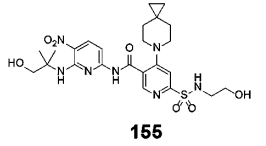
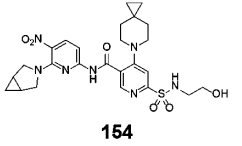
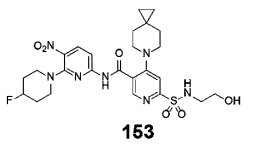
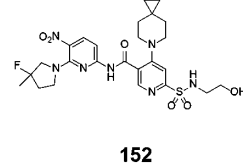
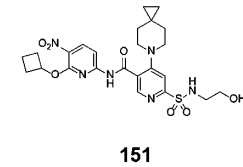
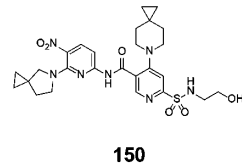
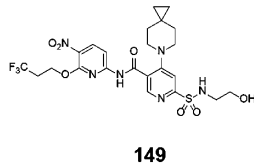
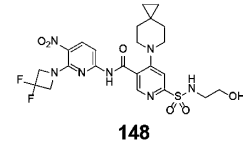
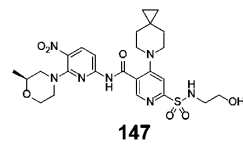
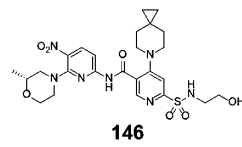
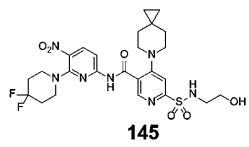
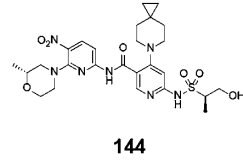
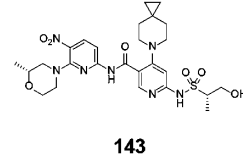
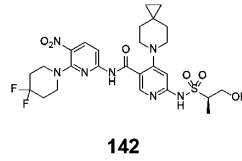
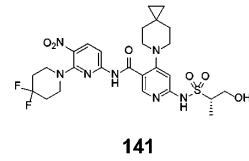
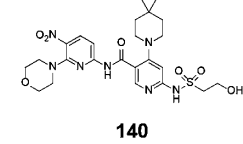
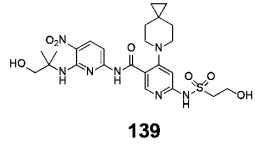
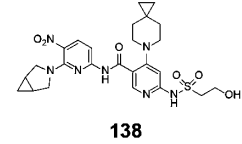
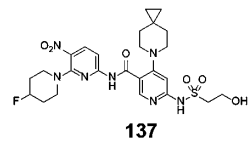
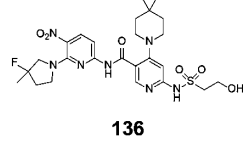
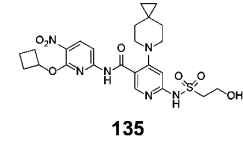
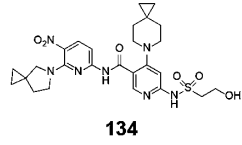
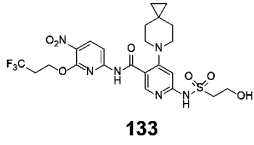
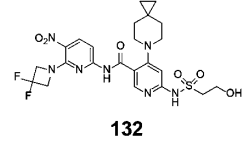
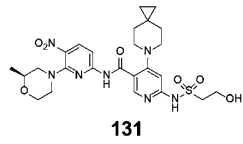
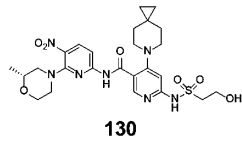
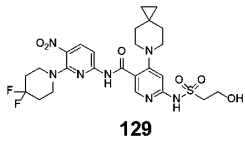
20

30

40

50

【化 3 4 - 5】



10

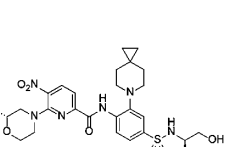
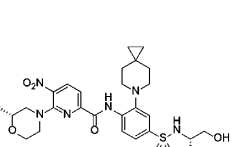
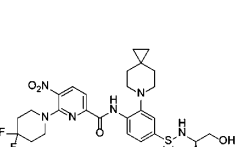
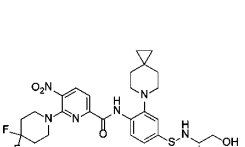
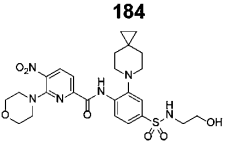
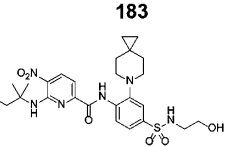
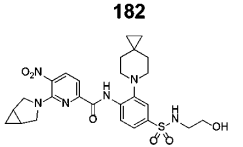
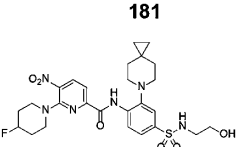
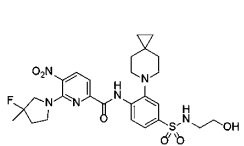
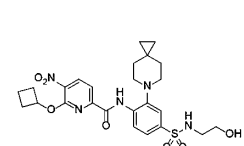
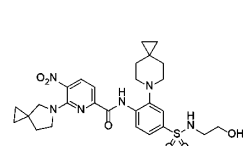
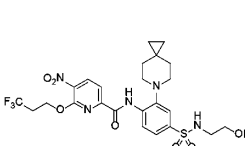
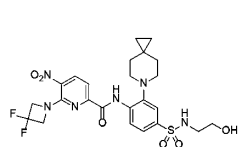
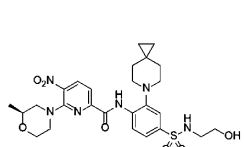
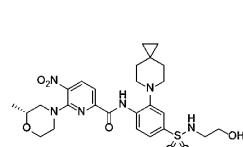
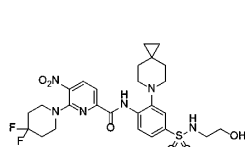
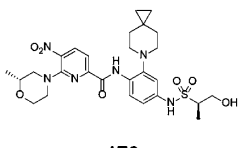
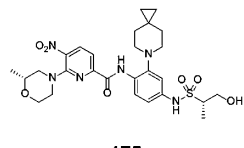
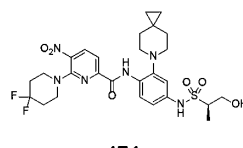
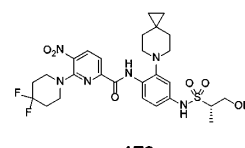
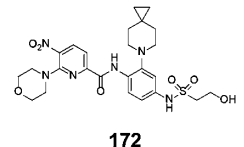
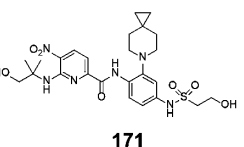
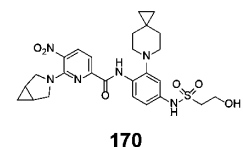
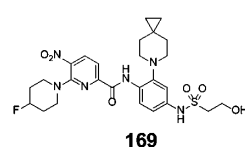
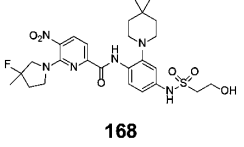
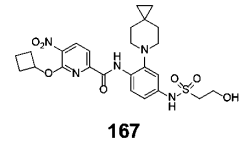
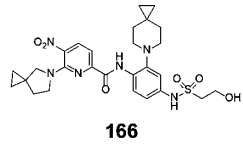
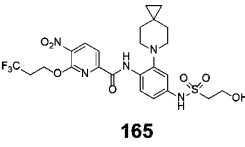
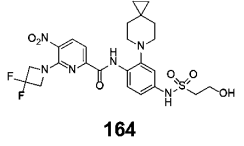
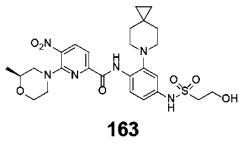
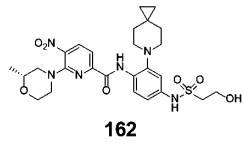
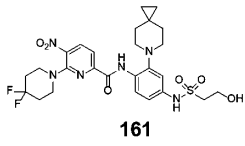
20

30

40

50

【化 3 4 - 6】



10

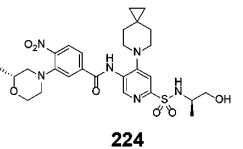
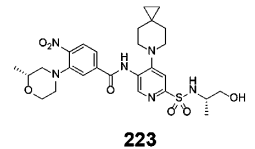
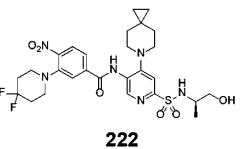
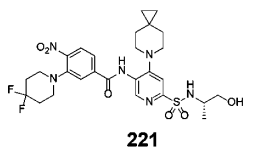
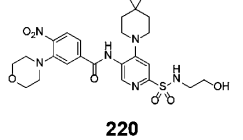
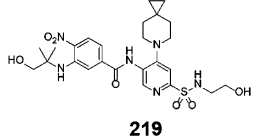
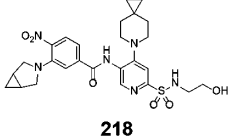
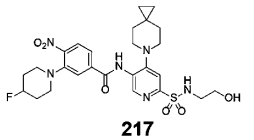
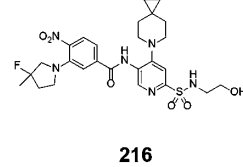
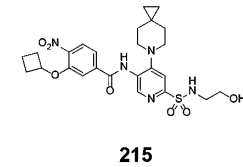
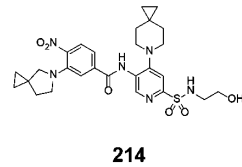
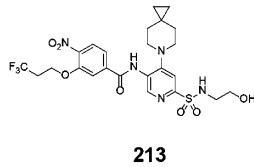
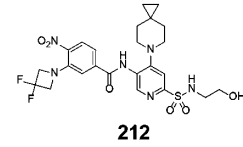
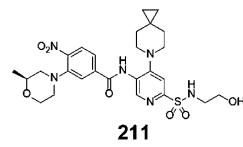
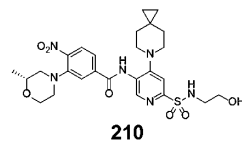
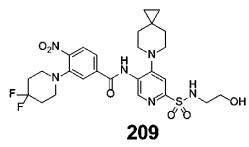
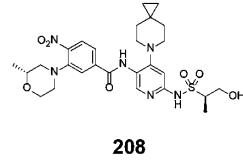
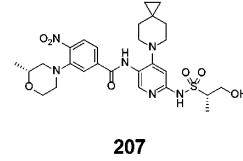
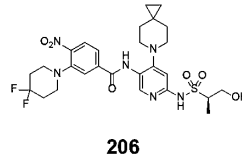
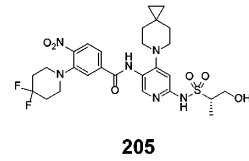
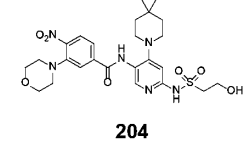
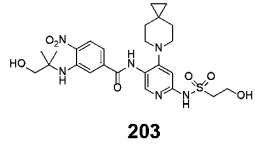
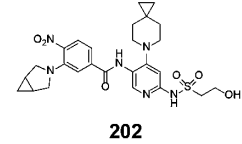
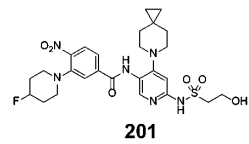
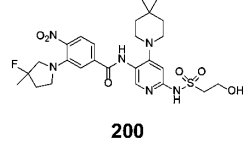
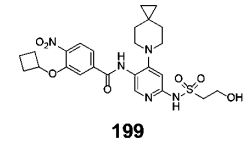
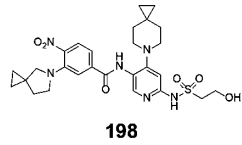
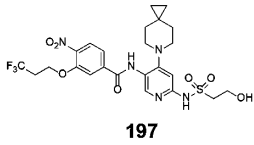
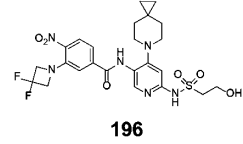
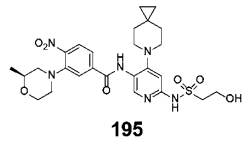
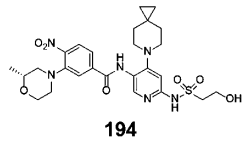
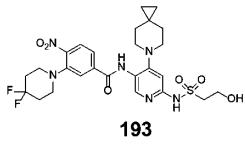
20

30

40

50

【化 3 4 - 7】



10

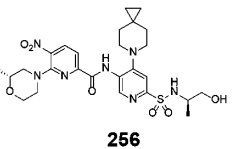
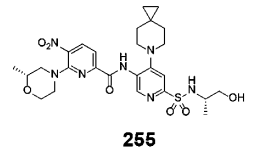
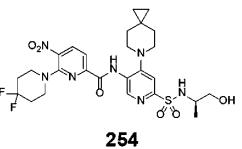
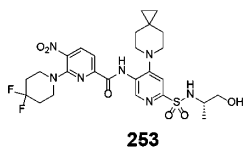
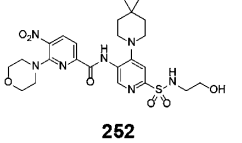
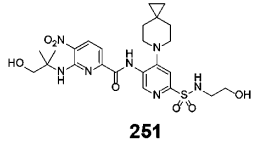
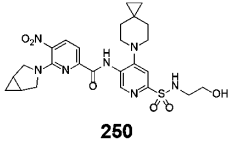
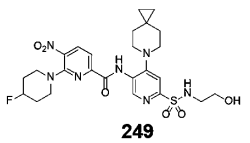
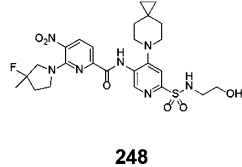
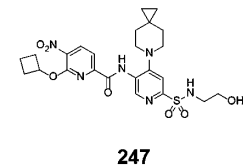
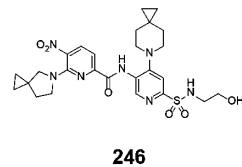
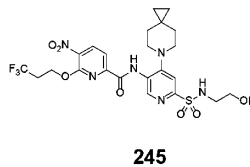
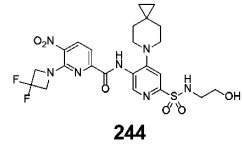
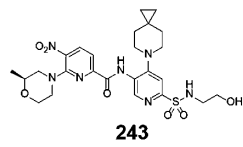
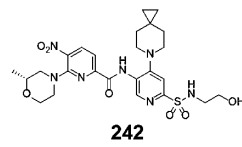
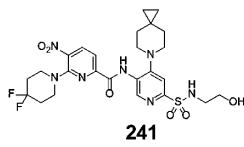
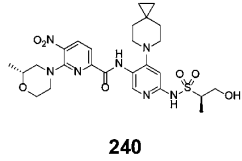
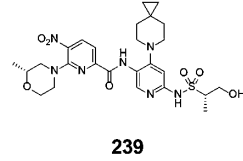
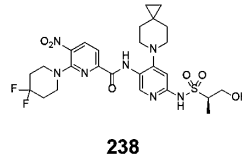
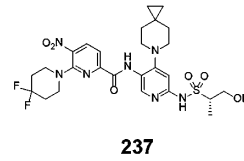
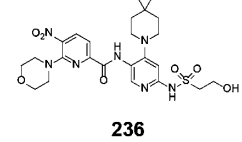
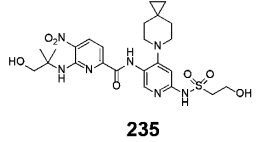
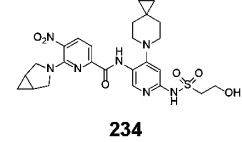
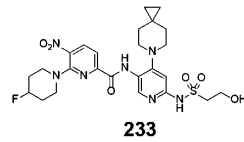
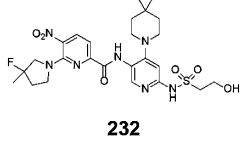
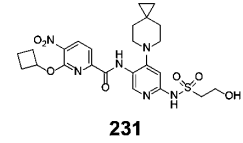
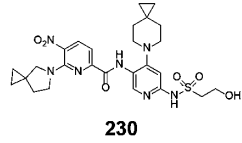
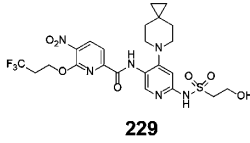
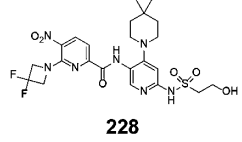
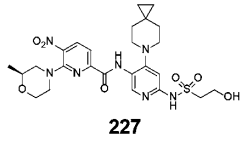
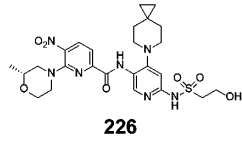
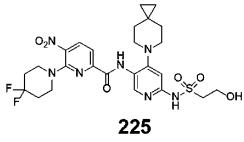
20

30

40

50

【化 3 4 - 8】



10

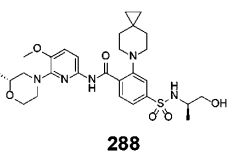
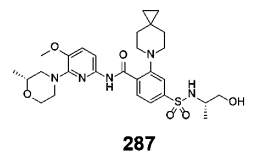
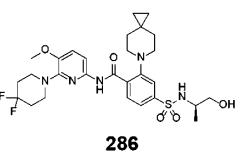
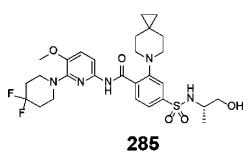
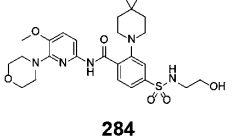
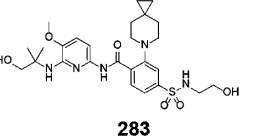
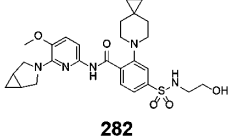
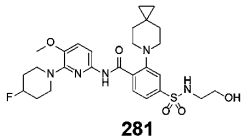
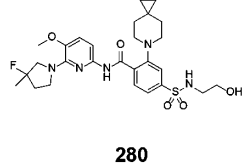
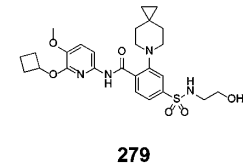
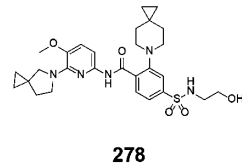
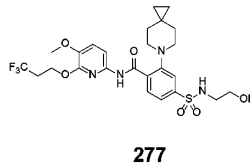
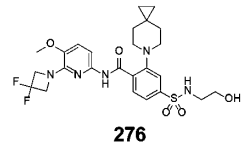
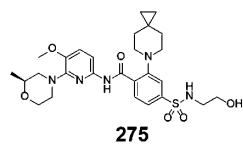
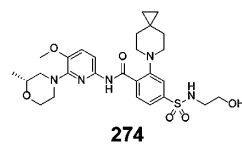
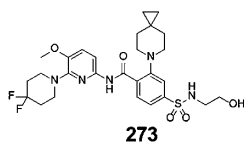
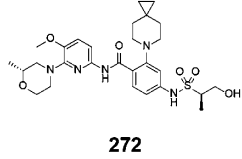
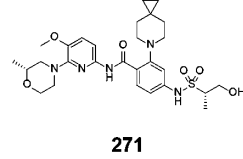
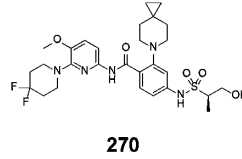
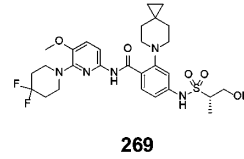
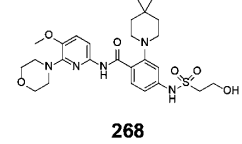
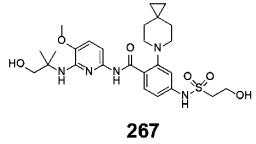
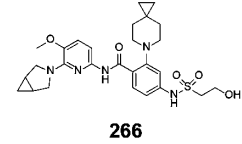
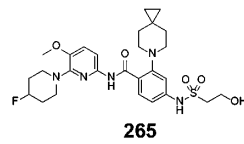
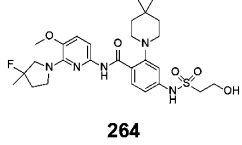
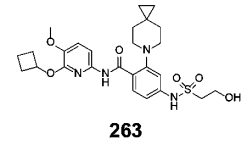
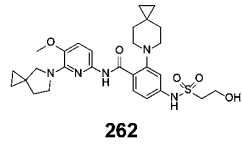
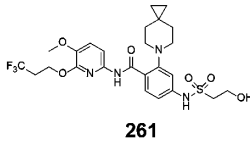
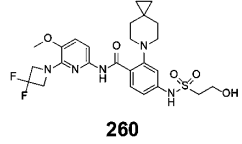
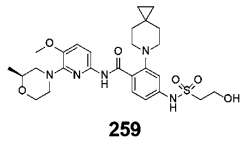
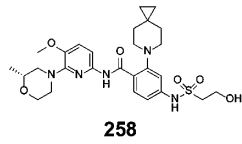
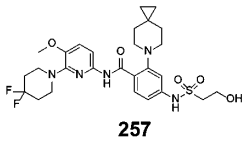
20

30

40

50

【化 3 4 - 9】



10

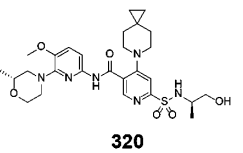
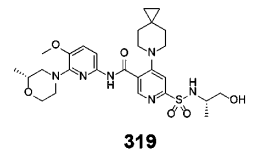
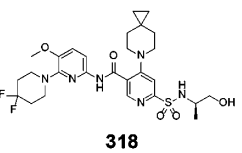
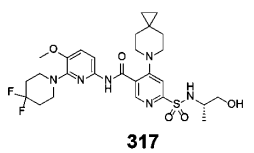
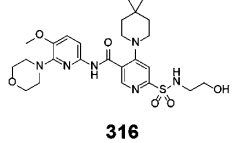
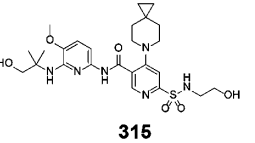
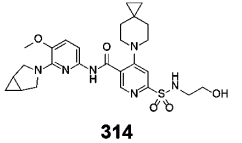
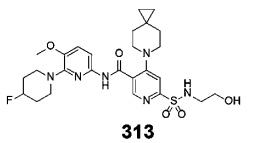
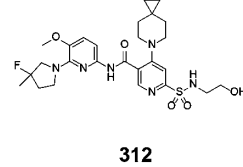
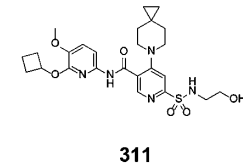
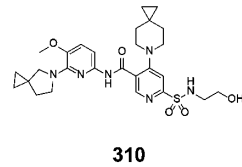
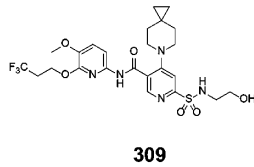
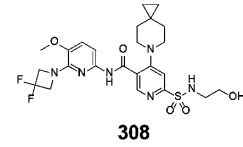
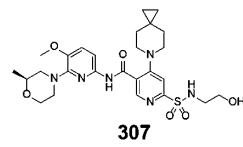
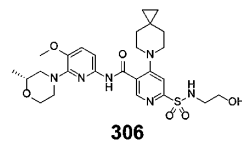
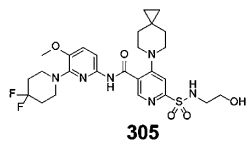
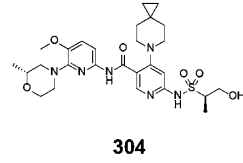
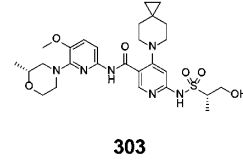
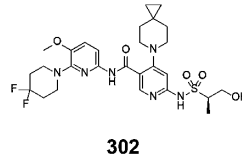
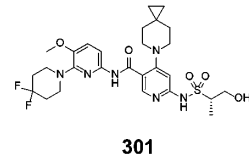
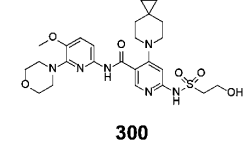
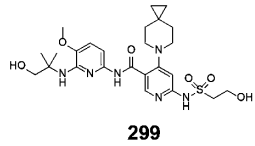
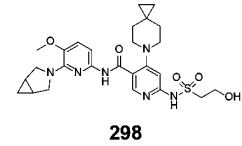
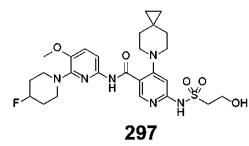
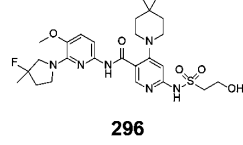
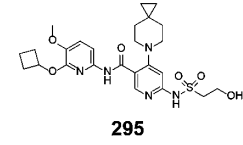
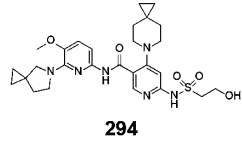
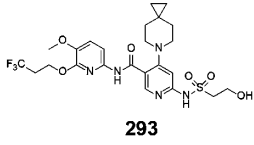
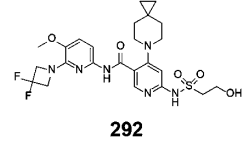
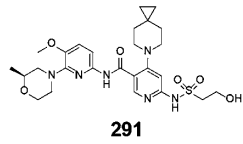
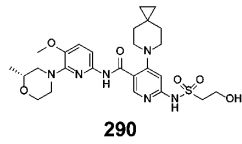
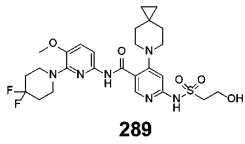
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 0】



10

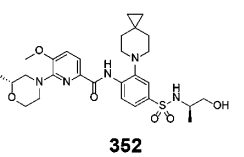
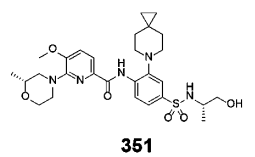
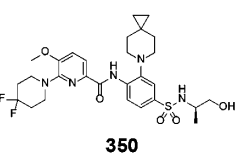
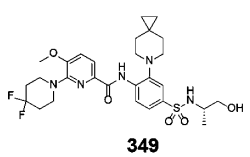
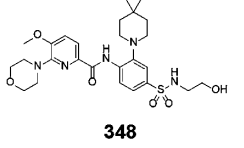
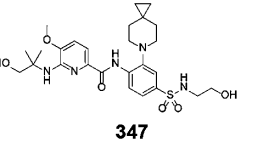
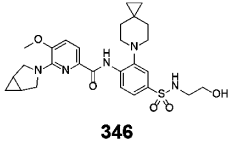
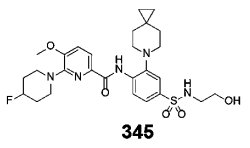
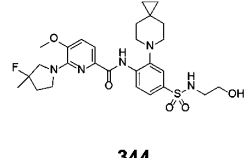
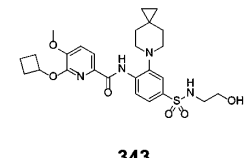
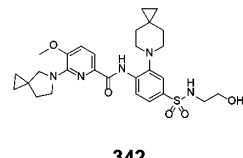
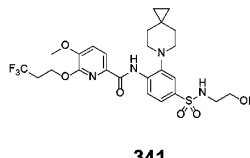
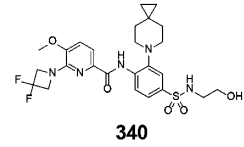
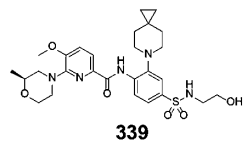
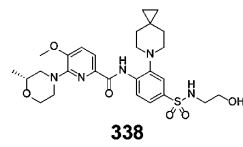
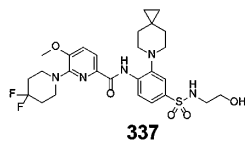
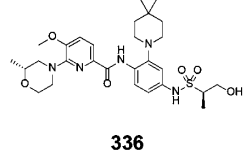
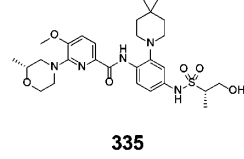
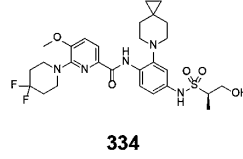
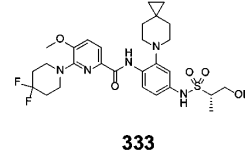
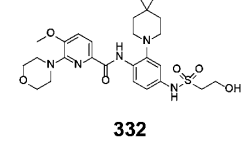
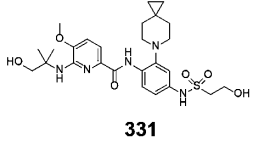
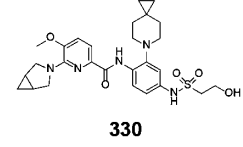
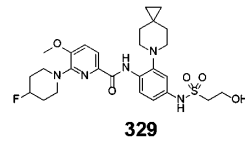
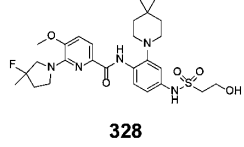
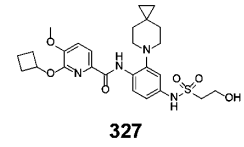
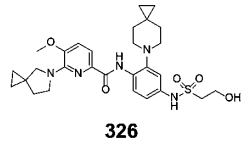
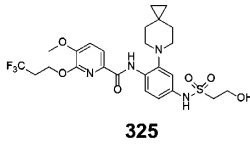
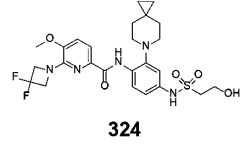
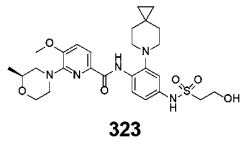
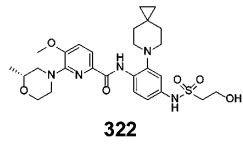
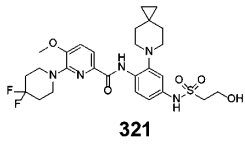
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 1】



10

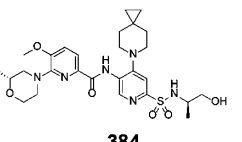
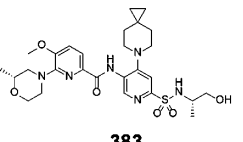
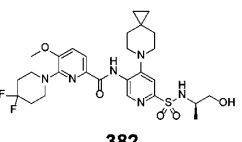
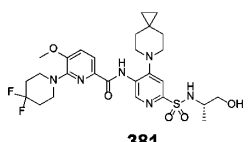
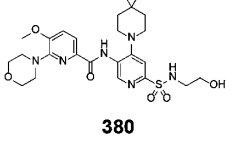
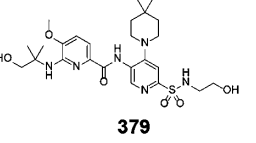
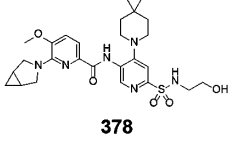
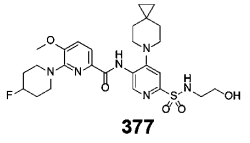
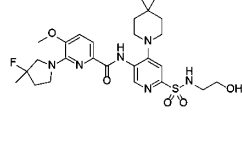
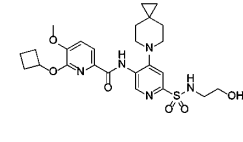
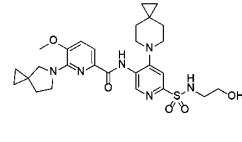
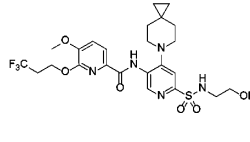
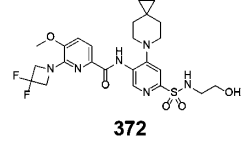
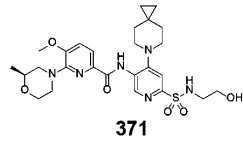
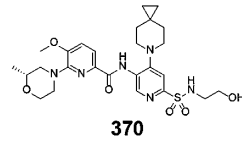
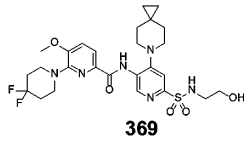
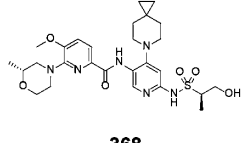
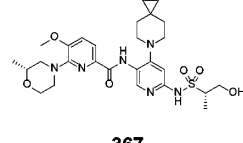
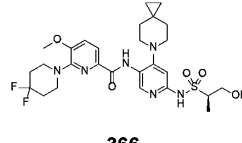
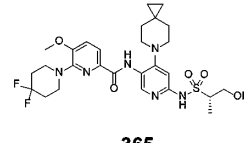
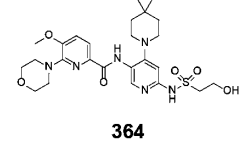
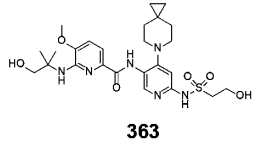
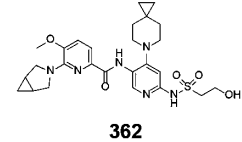
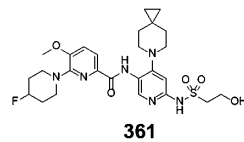
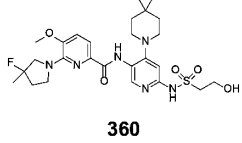
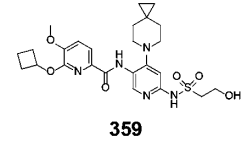
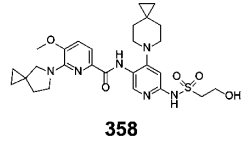
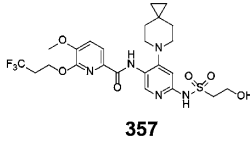
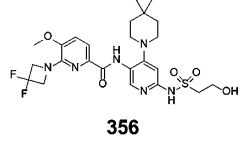
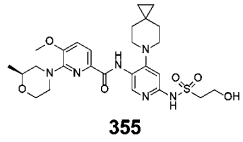
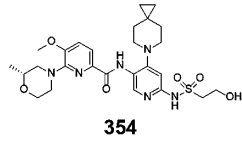
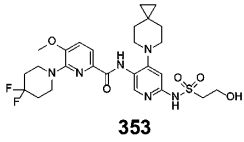
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 2】



10

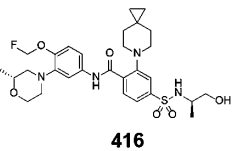
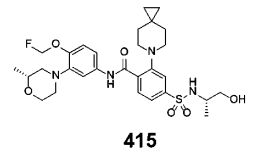
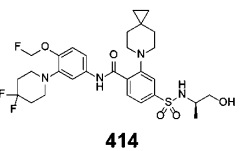
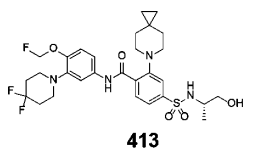
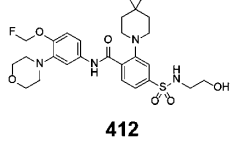
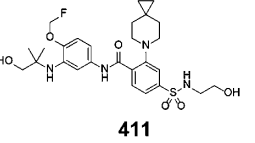
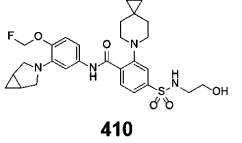
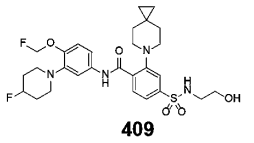
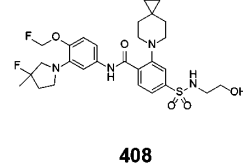
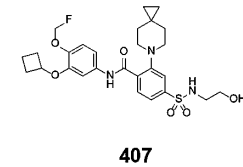
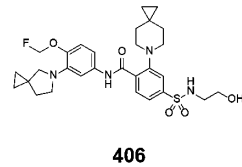
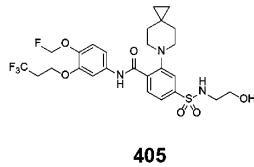
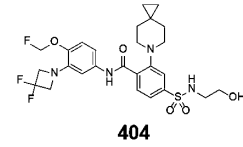
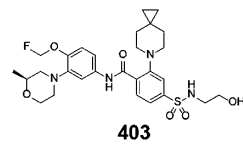
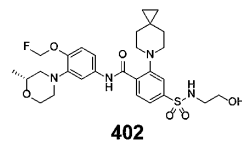
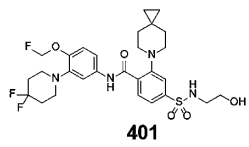
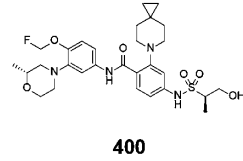
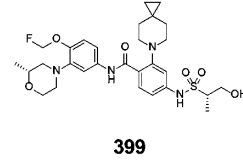
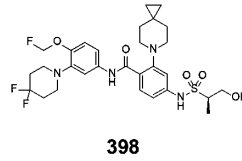
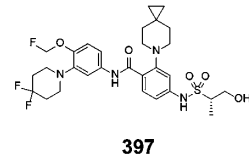
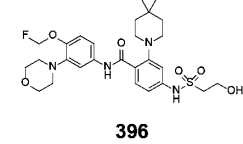
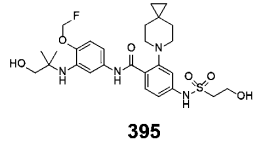
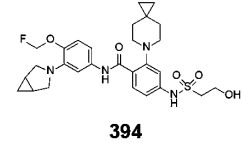
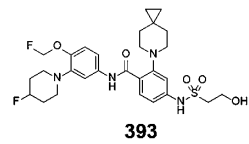
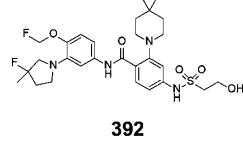
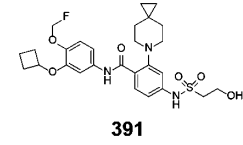
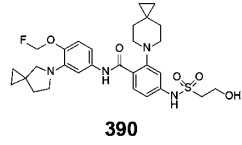
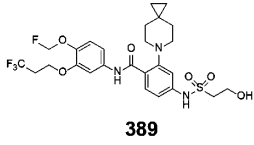
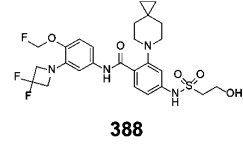
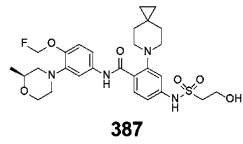
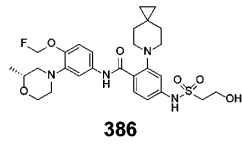
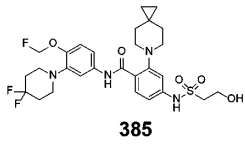
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 3】



10

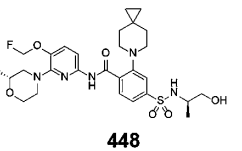
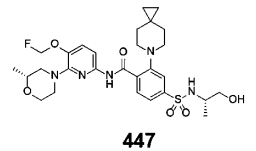
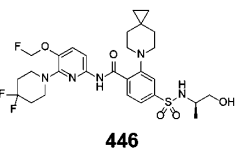
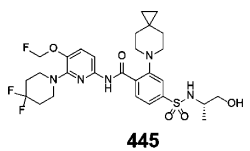
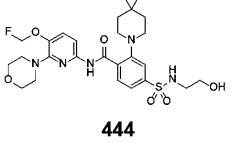
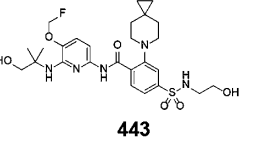
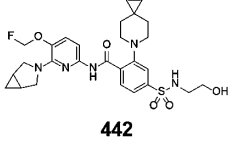
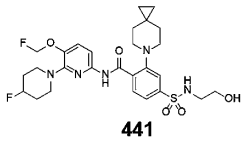
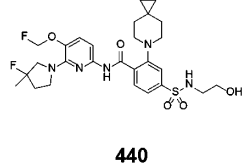
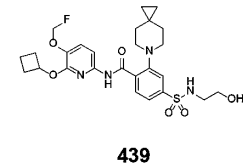
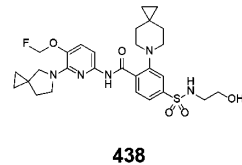
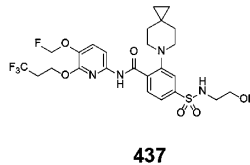
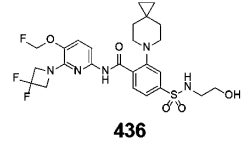
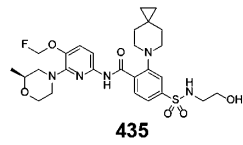
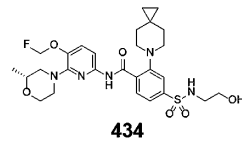
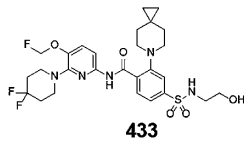
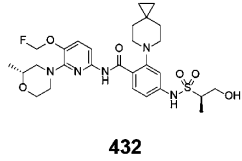
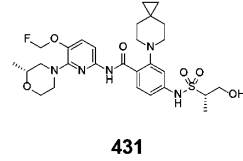
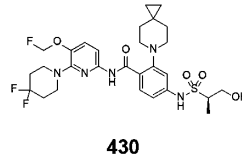
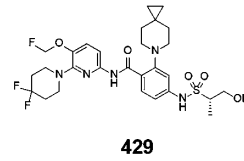
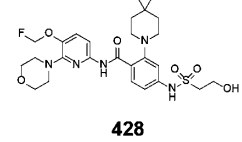
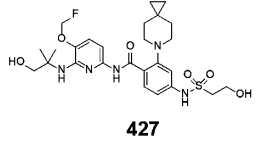
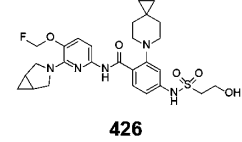
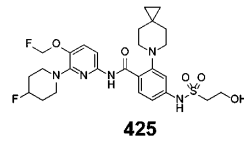
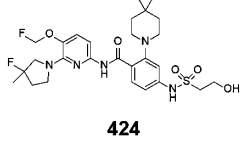
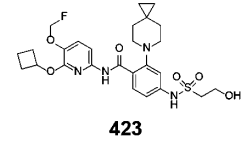
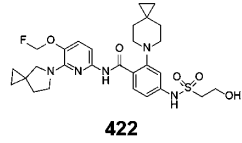
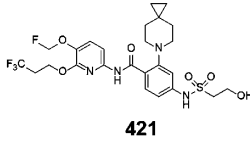
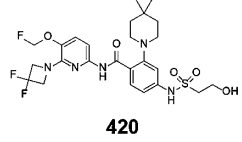
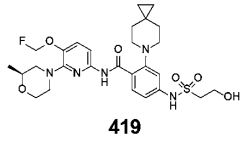
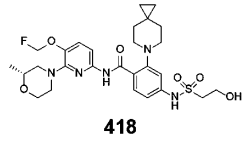
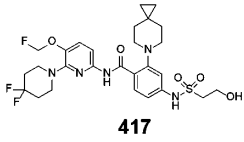
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 4】



10

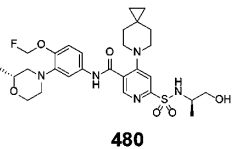
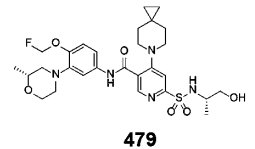
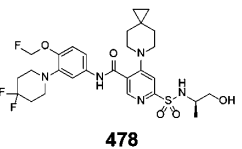
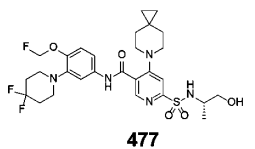
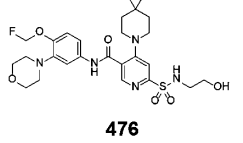
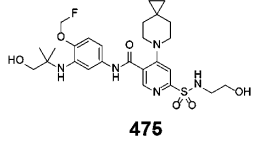
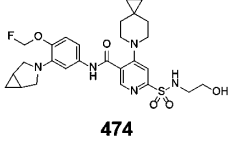
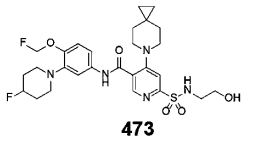
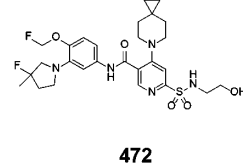
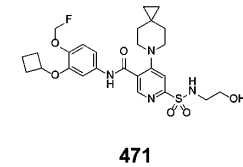
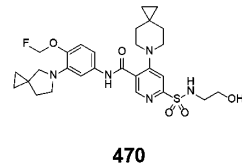
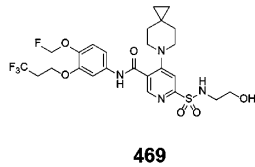
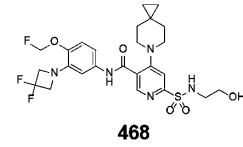
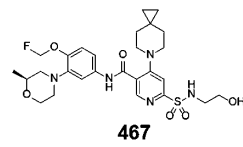
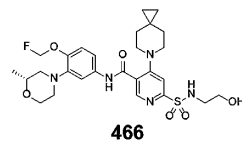
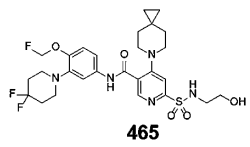
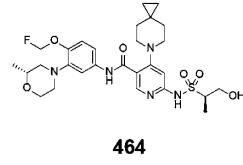
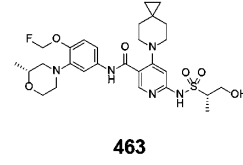
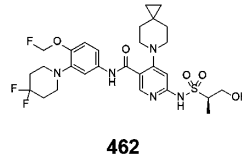
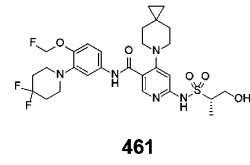
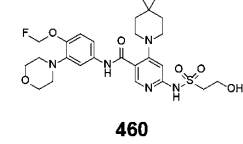
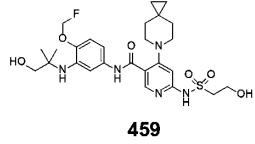
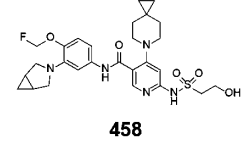
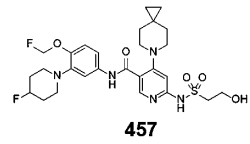
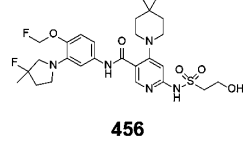
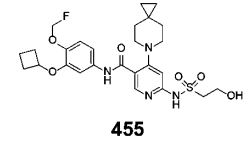
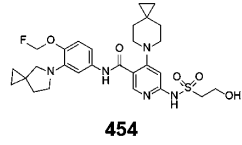
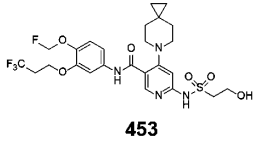
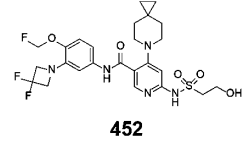
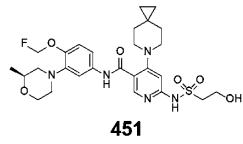
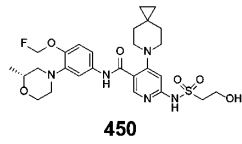
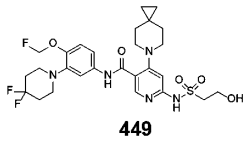
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 5】



10

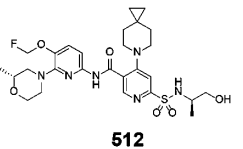
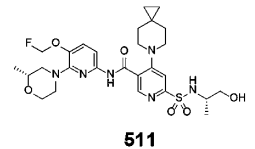
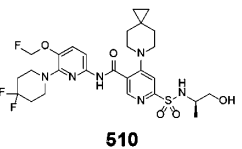
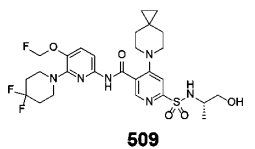
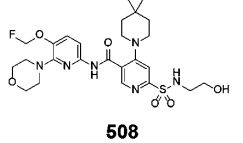
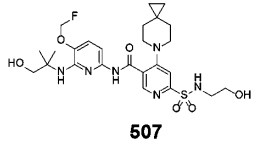
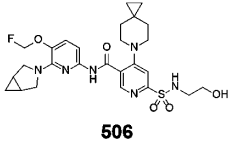
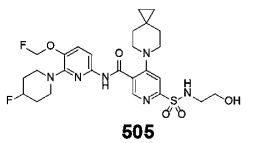
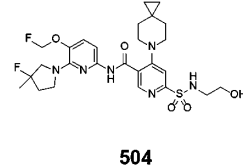
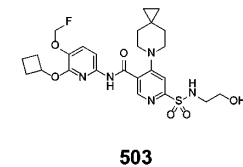
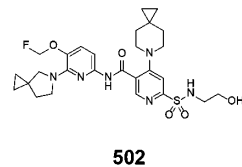
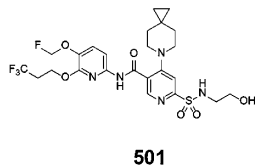
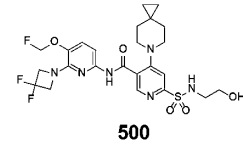
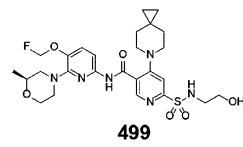
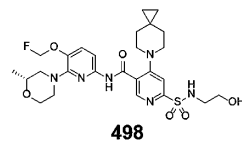
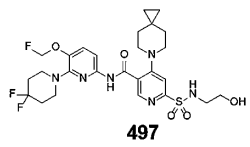
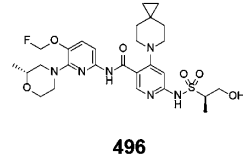
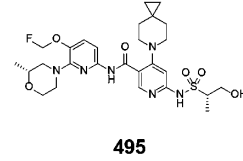
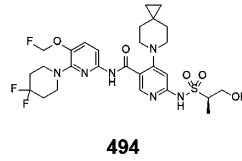
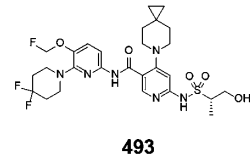
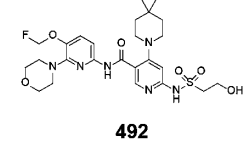
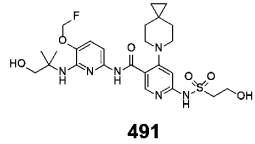
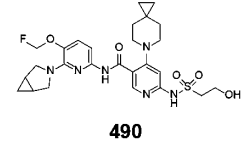
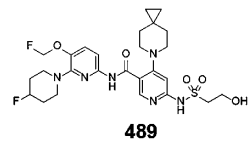
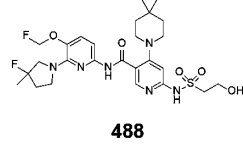
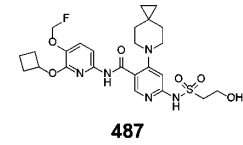
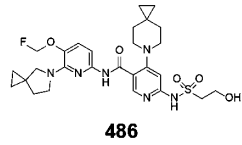
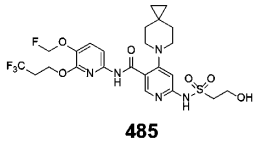
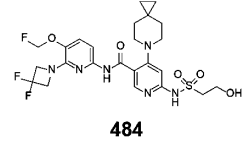
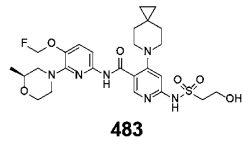
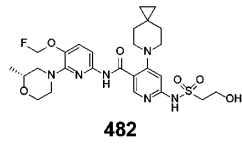
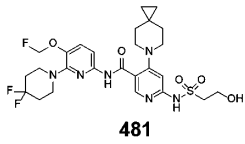
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 6】



10

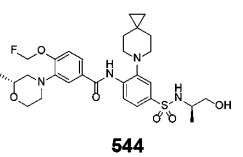
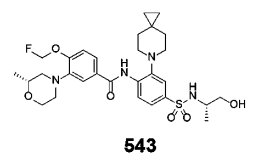
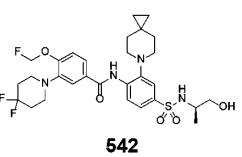
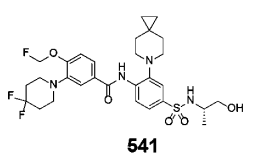
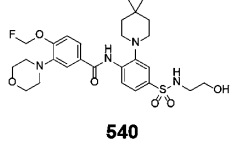
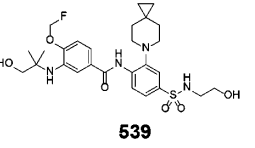
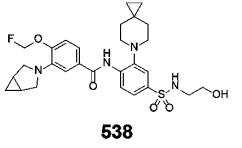
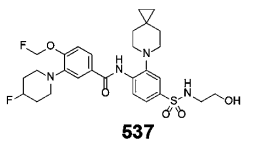
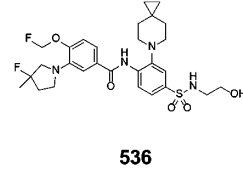
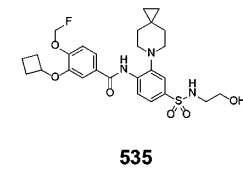
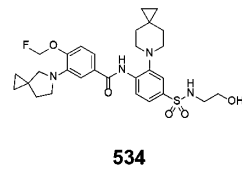
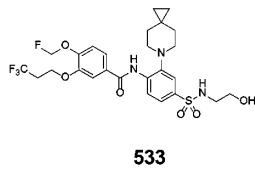
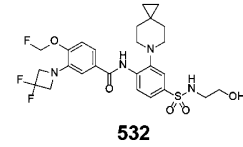
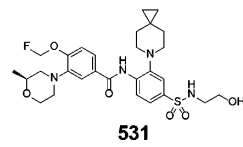
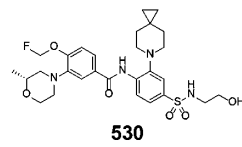
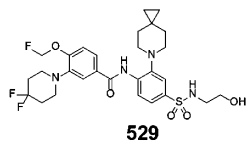
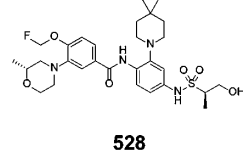
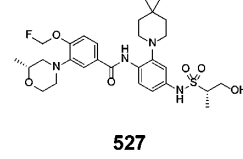
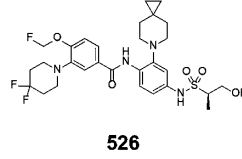
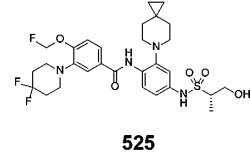
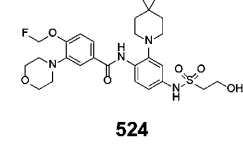
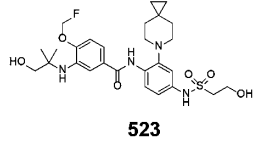
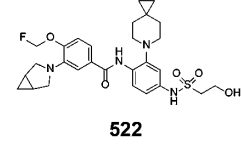
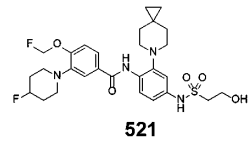
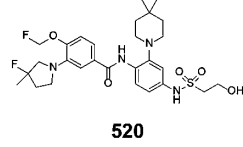
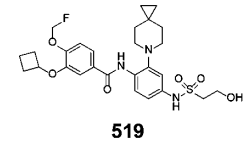
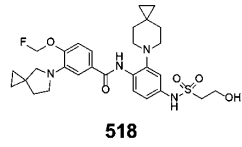
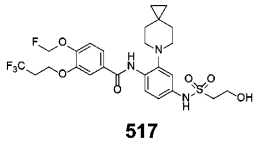
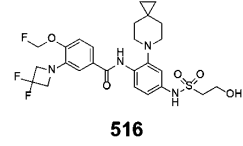
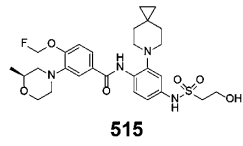
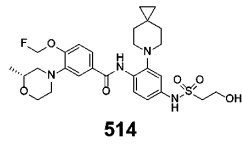
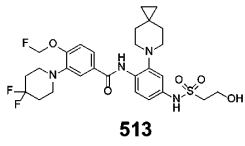
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 7】



10

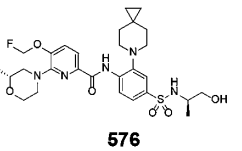
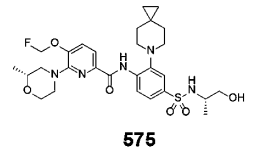
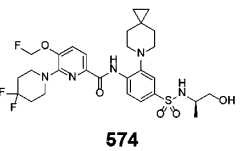
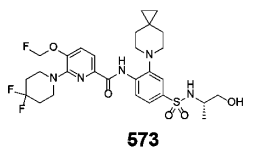
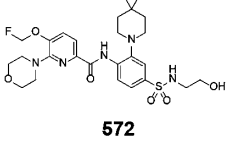
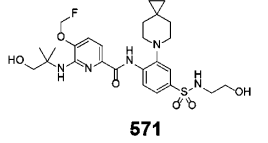
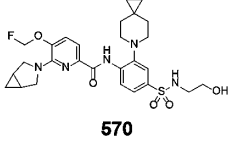
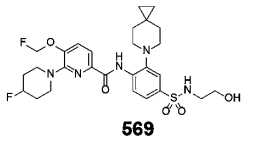
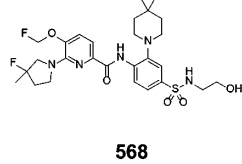
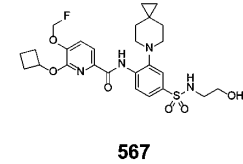
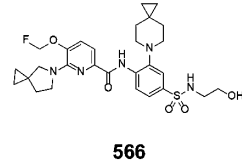
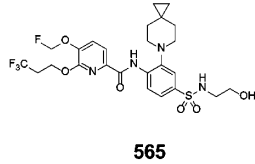
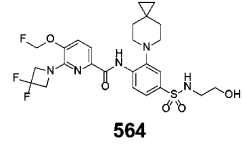
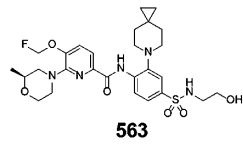
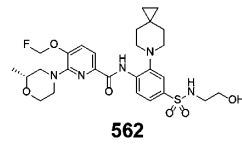
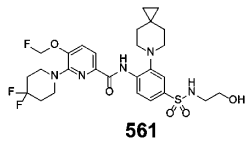
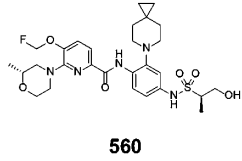
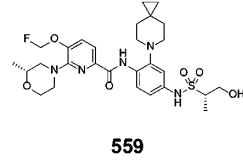
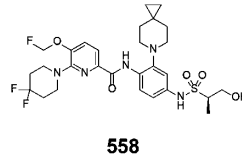
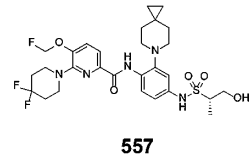
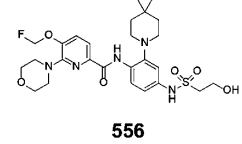
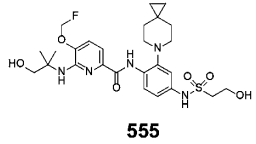
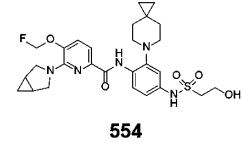
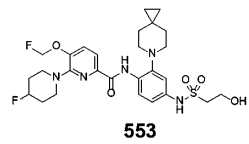
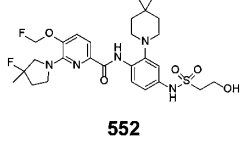
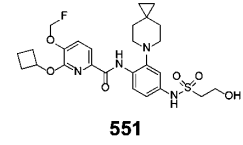
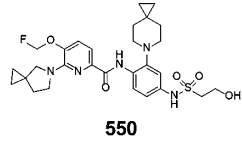
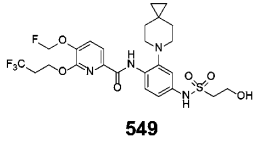
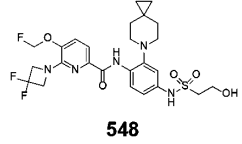
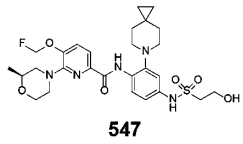
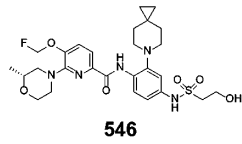
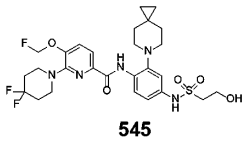
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 8】



10

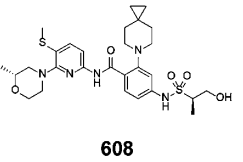
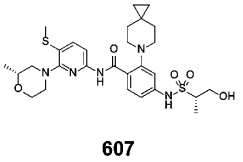
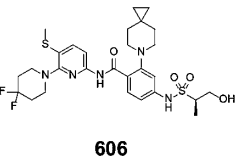
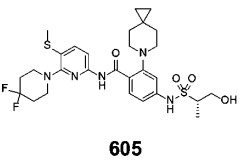
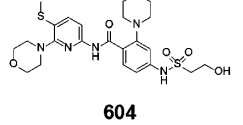
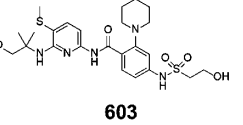
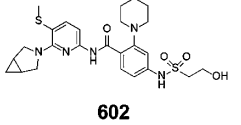
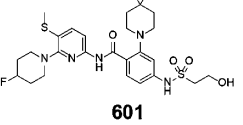
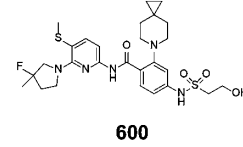
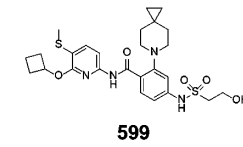
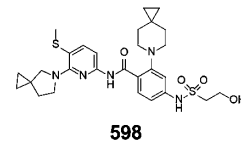
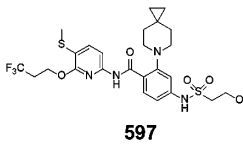
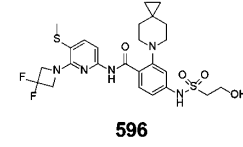
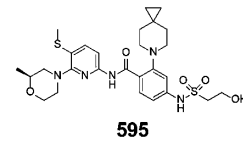
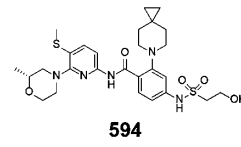
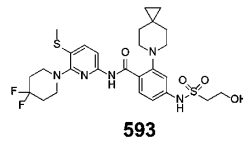
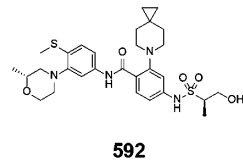
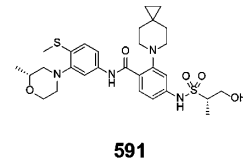
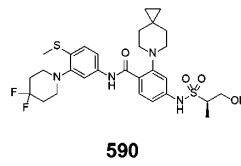
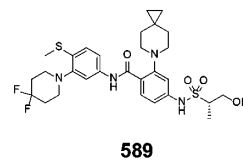
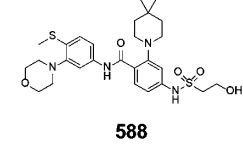
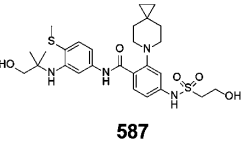
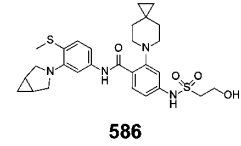
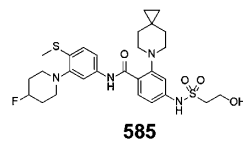
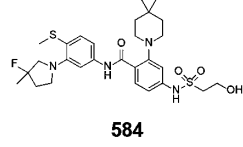
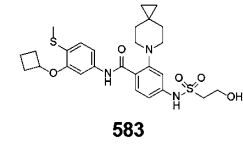
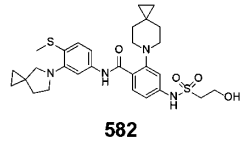
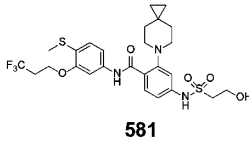
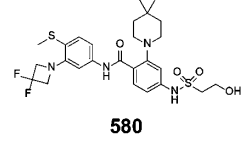
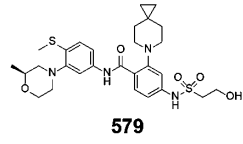
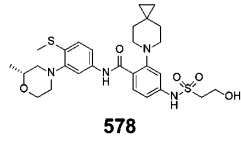
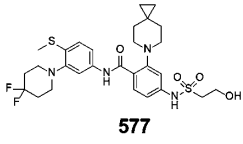
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 9】



10

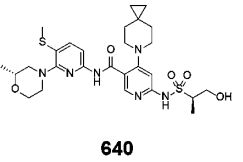
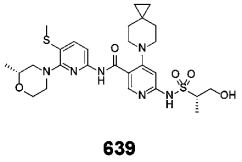
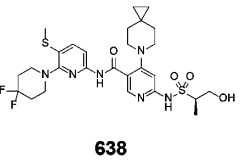
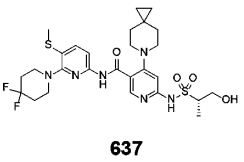
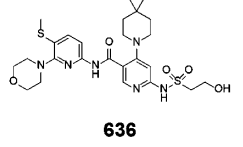
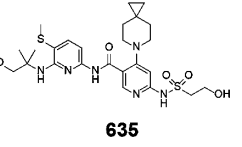
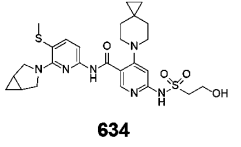
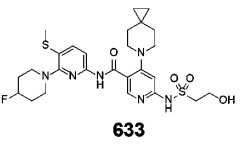
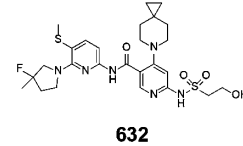
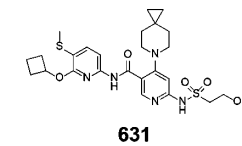
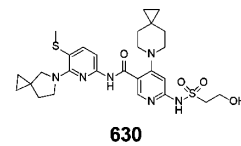
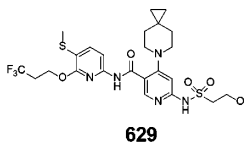
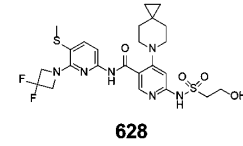
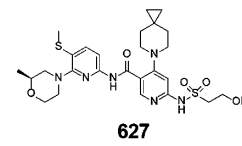
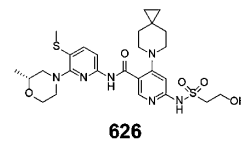
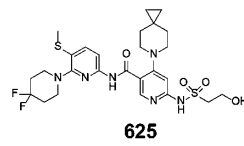
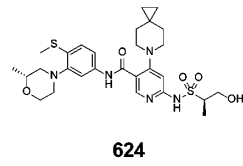
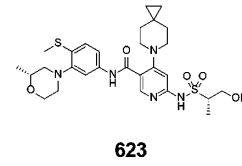
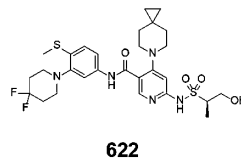
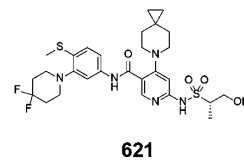
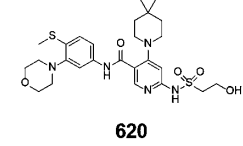
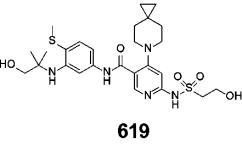
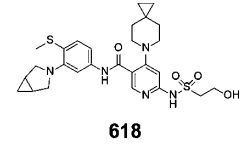
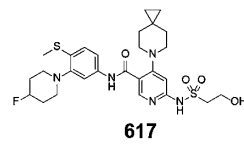
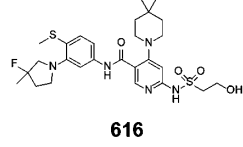
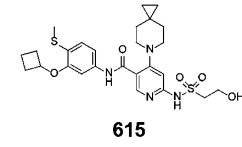
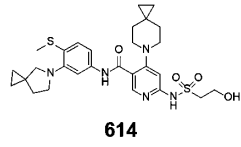
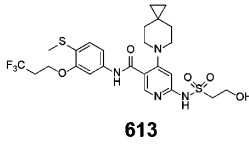
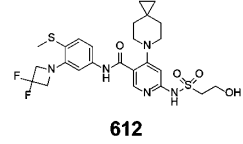
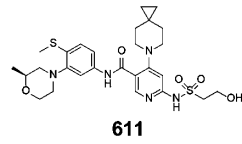
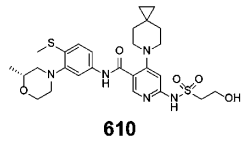
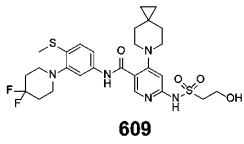
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 0】



10

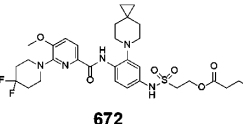
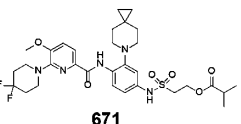
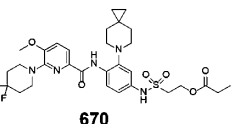
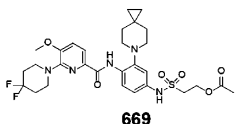
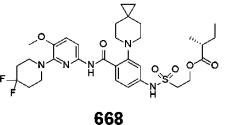
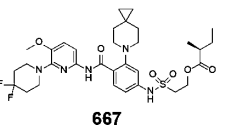
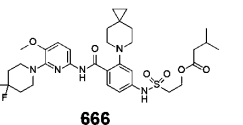
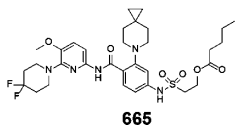
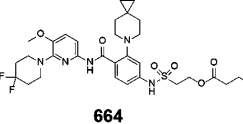
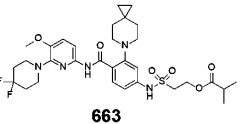
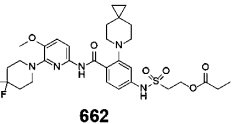
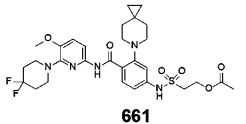
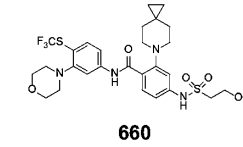
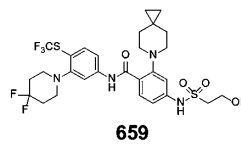
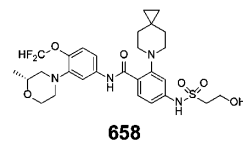
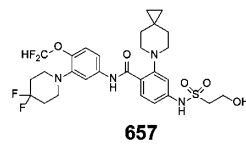
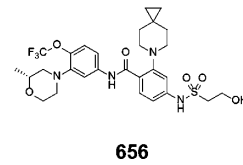
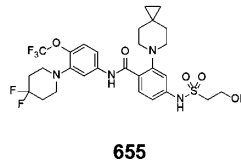
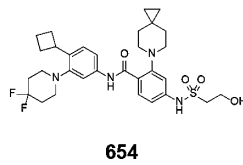
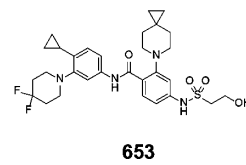
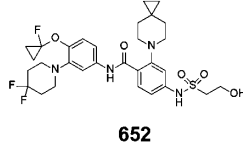
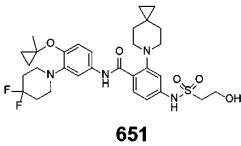
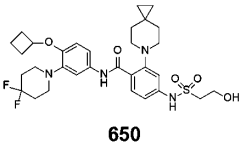
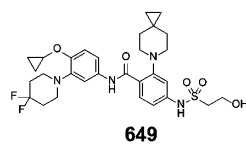
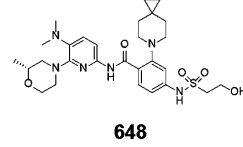
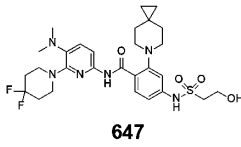
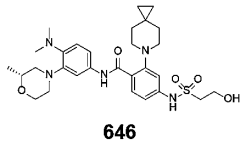
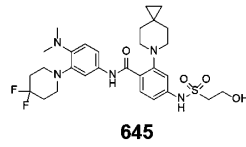
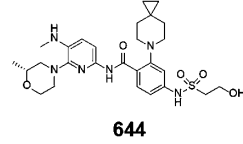
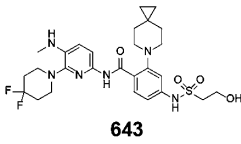
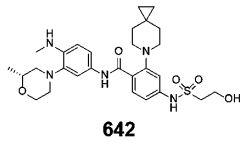
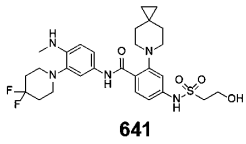
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 1】



10

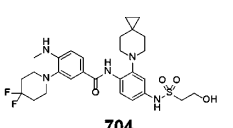
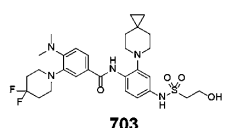
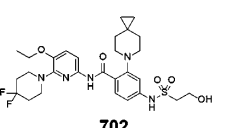
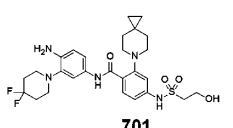
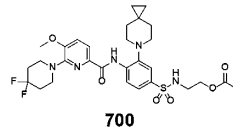
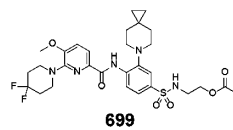
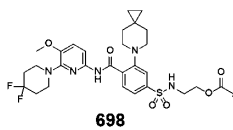
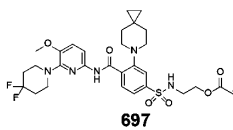
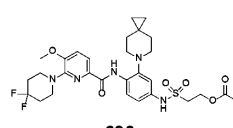
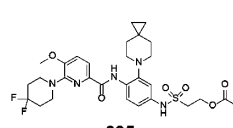
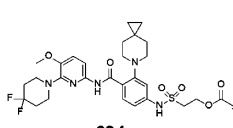
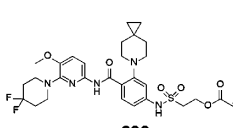
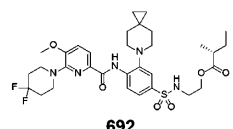
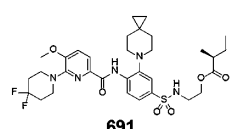
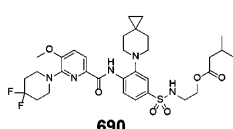
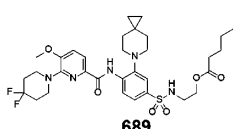
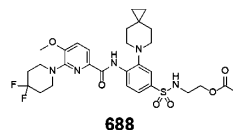
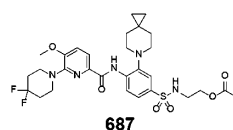
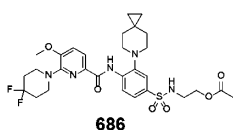
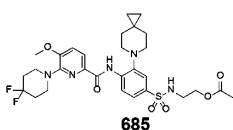
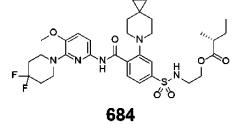
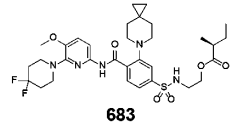
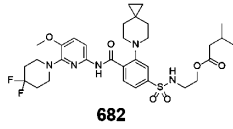
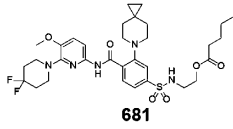
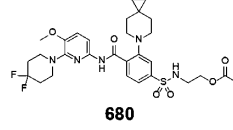
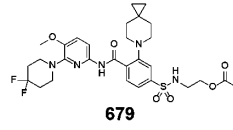
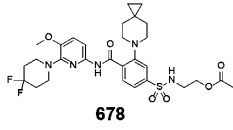
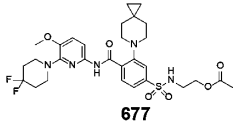
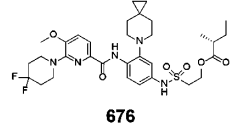
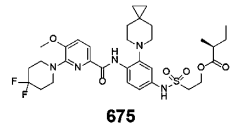
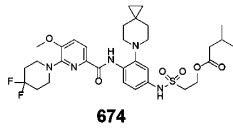
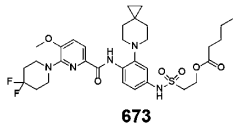
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 2】



10

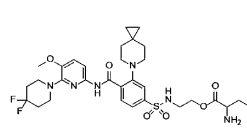
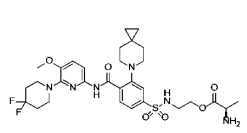
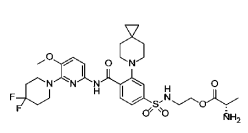
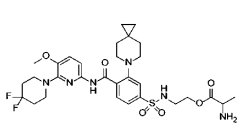
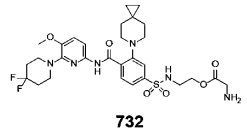
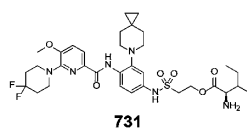
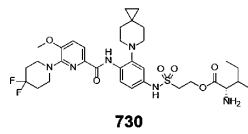
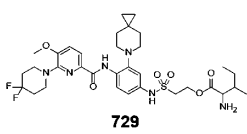
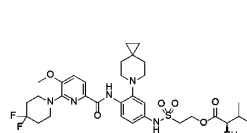
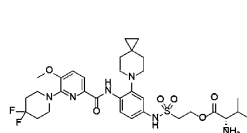
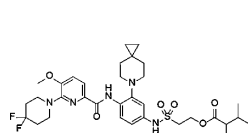
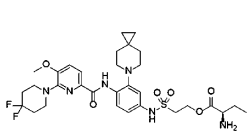
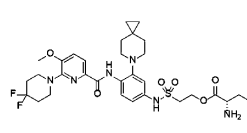
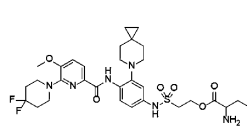
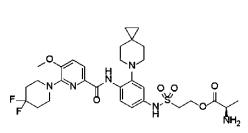
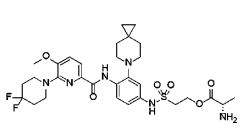
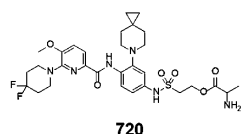
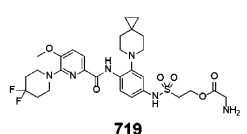
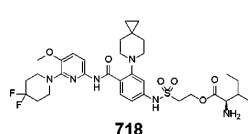
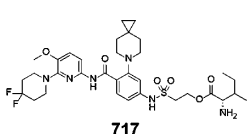
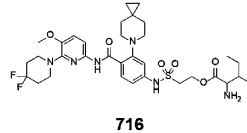
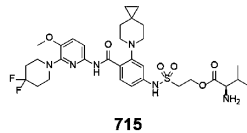
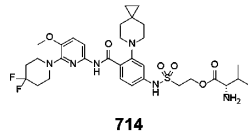
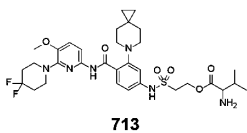
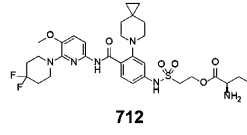
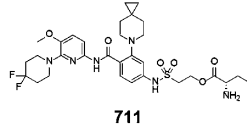
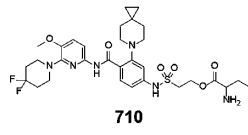
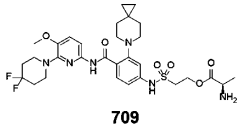
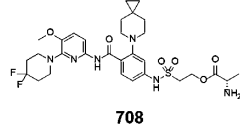
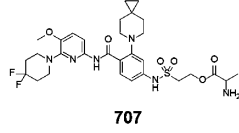
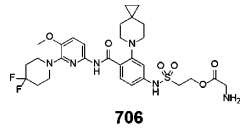
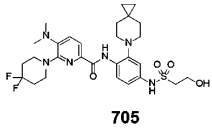
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 3】



10

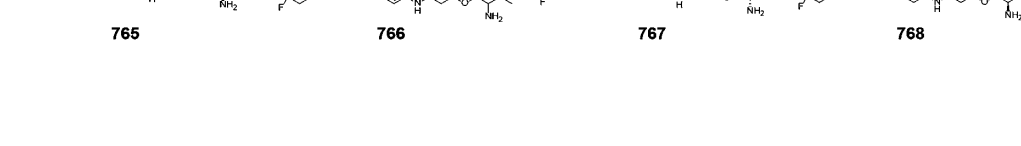
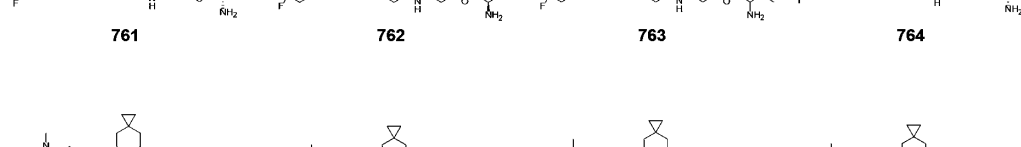
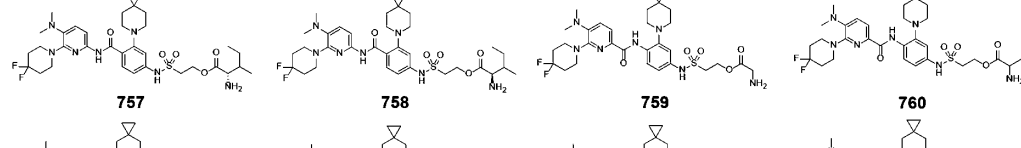
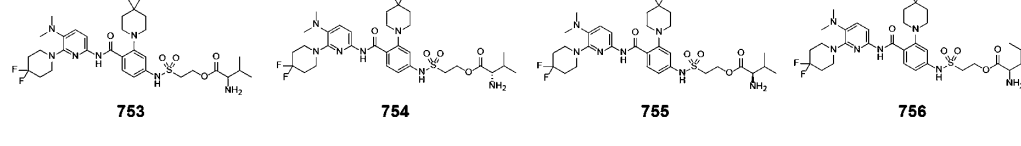
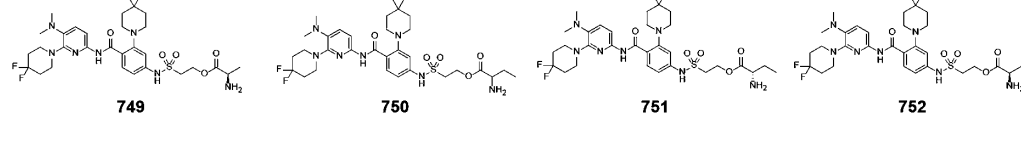
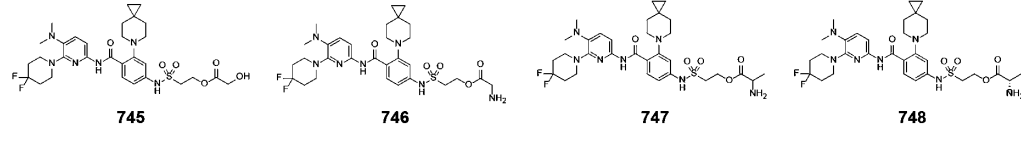
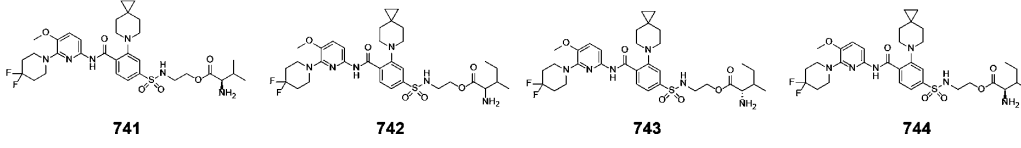
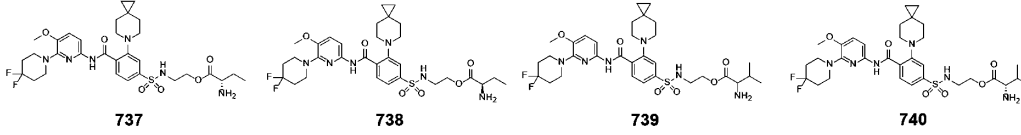
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 4】



10

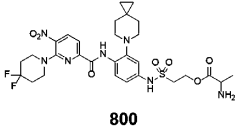
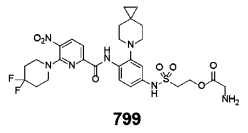
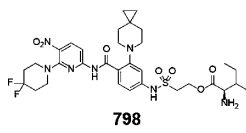
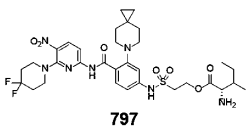
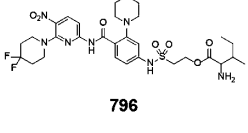
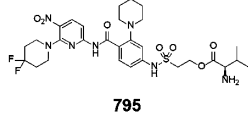
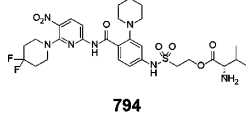
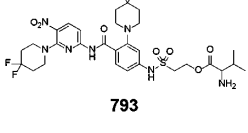
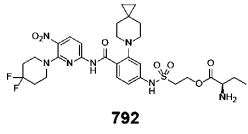
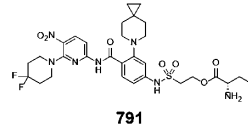
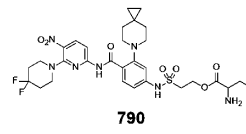
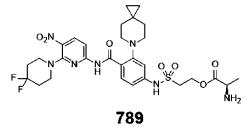
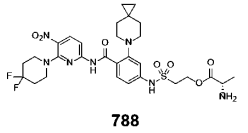
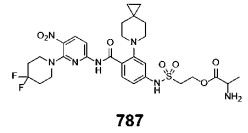
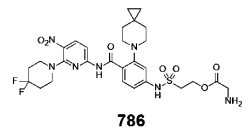
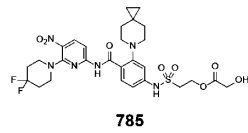
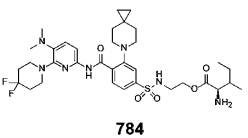
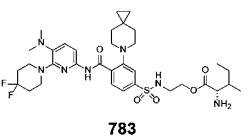
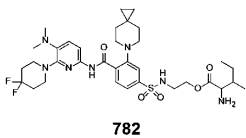
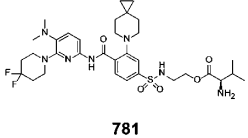
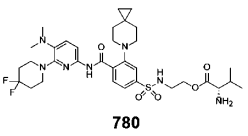
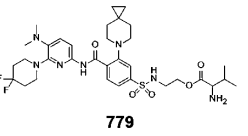
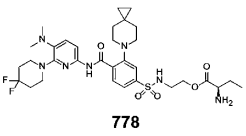
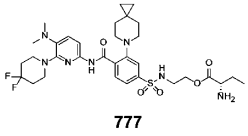
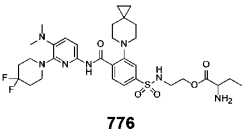
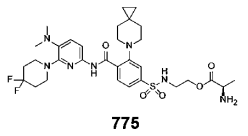
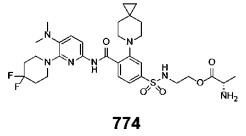
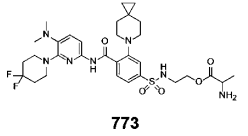
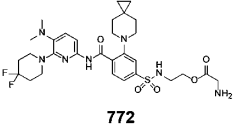
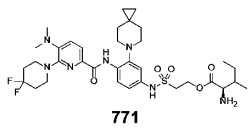
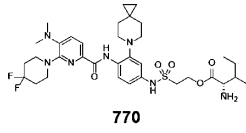
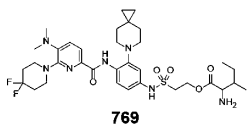
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 5】



10

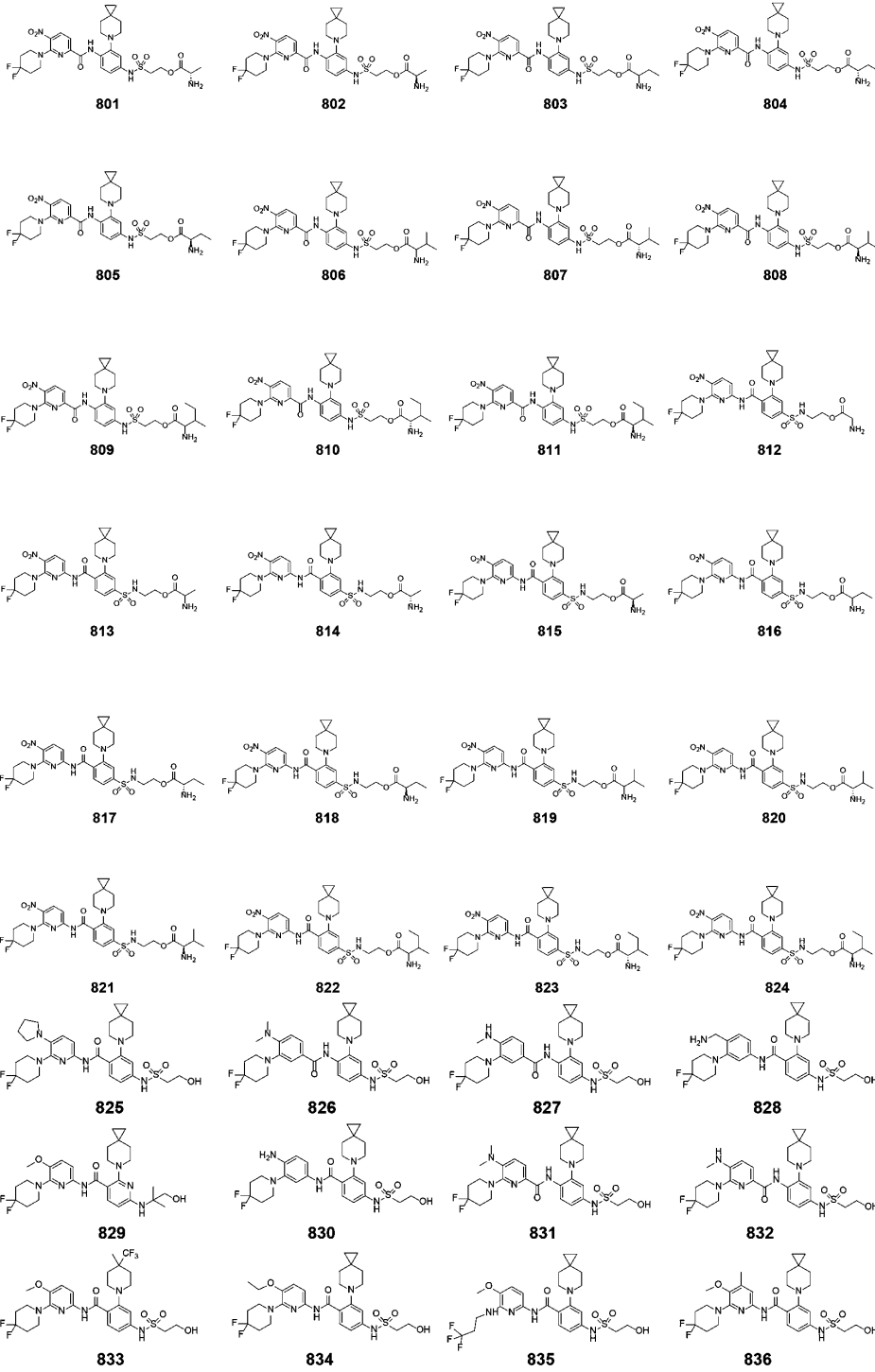
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 6】



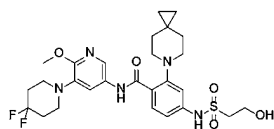
10

20

30

40

【化 3 4 - 2 7】



または

837

のうちの 1 つを有する。

50

【0044】

本発明はさらに、薬学的に許容される担体、希釈剤および/または賦形剤と、有効成分として、本明細書に開示される一般式(1)の化合物またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

【0045】

本発明はさらに、K I F 1 8 A タンパク質に関連する疾患を処置、調節または予防するための医薬の調製における、本明細書に開示される一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または上記医薬組成物の使用を提供することを目的とし、ここで、前記疾患は、好ましくは癌であり、前記癌は、血液癌または固形癌である。

10

【0046】

本発明はさらに、K I F 1 8 A タンパク質に関連する疾患を処置、調節または予防するための方法であって、治療有効量の、本明細書に開示されている一般式(1)の化合物、または、異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または上記医薬組成物を対象に投与すること、を含む方法、を提供することを意図している。

【0047】

本発明者らは、K I F 1 8 A タンパク質阻害作用を有する様々なクラスの新規化合物の合成および注意深い研究を通じて、一般式(1)の化合物が驚くほど強力なK I F 1 8 A タンパク質阻害活性を有することを見出した。

20

【0048】

本発明の前述の一般的説明および以下の詳細な説明は、いずれも例示的かつ説明的なものであり、特許請求される本発明のさらなる説明を提供することを意図するものと理解されたい。

【0049】

(化合物の合成)

本明細書に開示される化合物を調製するための方法を以下に具体的に記載するが、これらは本発明を何ら限定することを意図していない。

【0050】

上記の化合物は、本明細書に記載の方法と組み合わせた標準的な合成技術、周知の技術を使用して、合成され得る。さらに、本明細書に記載される溶媒、温度および他の反応条件は異なってもよい。化合物の合成のための出発物質は、合成により得てもよいし、限定されないがAldrich Chemical Co. (ウィスコンシン州ミルウォーキー)またはSigma Chemical Co. (ミズーリ州セントルイス)などの市販の供給元から得てもよい。本明細書に記載の化合物および様々な置換基を有する他の関連化合物は、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th Ed., (Wiley 1992); CareyおよびSundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th Ed., Vols. AおよびB (Plenum 2000, 2001)、ならびにGreenおよびWuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd Ed., (Wiley 1999)に見出される方法を含む、周知の技術および出発物質を用いて合成され得る。化合物を調製するための一般的な方法は、本明細書に記載される式に様々な基を導入するための適切な試薬および条件を使用することによって、変更され得る。

30

40

【0051】

1つの態様において、本明細書に記載された化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って調製される。ただし、反応物、溶媒、塩基、使用する化合物の量、反応温度、反応に要する時間などの方法に関わる条件は、以下の記載に限定されない。また、本発明の化合物は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の種々の合成方法を任意に組み合わせて簡便に調製され得、このような組み合わせは、本発明が関連する当業者によって容易に決められ得る。1つの態様において、本発明は、本明細書に記載の化合物の調製方法をさら

50

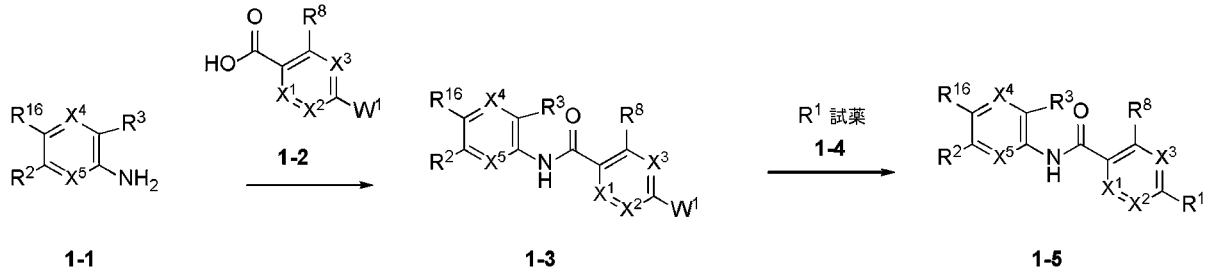
に提供し、ここで、前記一般式(1)の化合物は、下記一般反応スキーム1、2、3、または4によって調製され得る。

【0052】

一般反応スキーム1

【0053】

【化35】



10

【0054】

一般式(1)の化合物の実施形態は、一般的な反応スキーム1に従って調製され得、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^{16} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、上記で定義した通りであり、 W^1 はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、Hは水素を表し、Nは窒素を表し、 R^1 試薬は、例えば、(1)1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド、(2)3-メチルオキサタン-3-アミン、(3)tert-ブチル3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート、(4)2-スルファモイルプロピオン酸エチル、(5)2-ヒドロキシプロパン-1-スルホンアミド、(6)2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド、(7)ヨード酢酸エチル、(8)2-メルカプトプロパン-1-オール、(9)2-メルカプト-2-メチルプロパン-1-オール、(10)2-アミノエチル-1-オール、または(11)シクロプロパンチオール、である。一般的な反応スキーム1に示すように、化合物1-1と化合物1-2とをアミド化反応させて化合物1-3を生成し、化合物1-3と R^1 試薬1-4とを反応させて、化合物1-5を生成する。

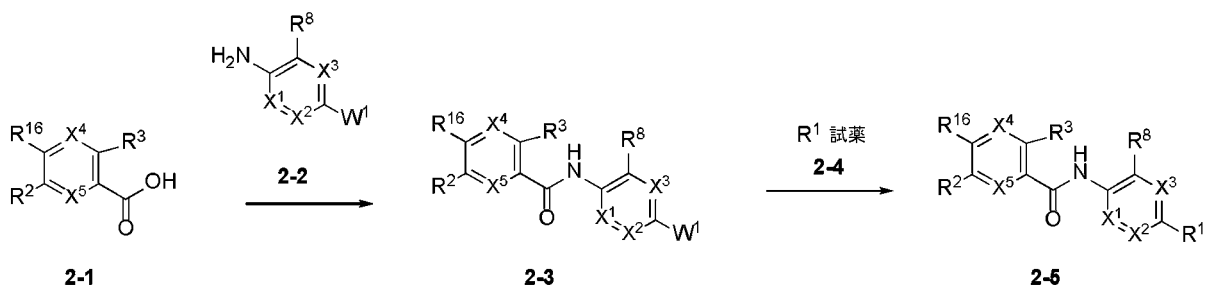
20

【0055】

一般反応スキーム2

【0056】

【化36】



30

40

【0057】

一般式(1)の化合物の実施形態は、一般反応スキーム2に従って調製され得、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^{16} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 は上記で定義した通りであり、 W^1 はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、Hは水素を表し、Nは窒素を表し、 R^1 試薬は、例えば、(1)1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド、(2)3-メチルオキサタン-3-アミン、(3)tert-ブチル3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート、(4)2-スルファモイルプロピオン酸エチル、(5)2-ヒドロキシプロパン-1-スルホンアミド、(6)2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド、(7)ヨード酢酸エチル、(8)2-メルカプトプロパン-1-オール、(9)2-メルカプト-2-メチルプロパン-1-オール、(10)2-アミノエチル-1

50

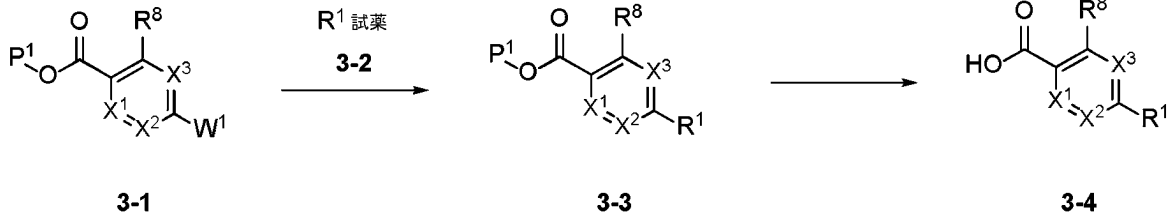
- オール、または (1 1) シクロプロパンチオール、である。一般的な反応スキーム 2 に示すように、化合物 2 - 1 と化合物 2 - 2 とをアミド化反応させて化合物 2 - 3 を生成し、化合物 2 - 3 と R¹ 試薬 2 - 4 とを反応させて化合物 2 - 5 を生成する。

【 0 0 5 8 】

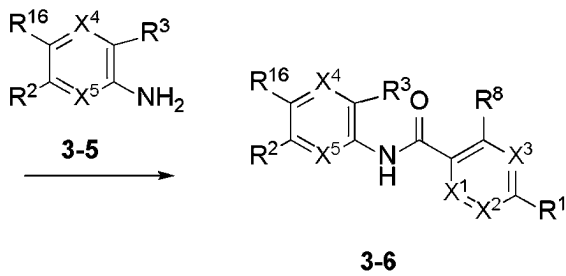
一般反応スキーム 3

【 0 0 5 9 】

【 化 3 7 】



10



20

【 0 0 6 0 】

一般式 (1) の化合物の実施形態は、一般反応スキーム 3 に従って調製され得、式中、R¹、R²、R³、R⁸、R¹⁶、X¹、X²、X³、X⁴、および X⁵ は上記で定義した通りであり、W¹ はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、H は水素を表し、N は窒素を表し、P¹ はエステル基保護基であり、R¹ 試薬は、例えば、(1) 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド、(2) 3 - メチルオキセタン - 3 - アミン、(3) t e r t - ブチル 3 - メルカプトアゼチジン - 1 - カルボキシレート、(4) 2 - スルファモイルプロピオン酸エチル、(5) 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホンアミド、(6) 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド、(7) ヨード酢酸エチル、(8) 2 - メルカプトプロパン - 1 - オール、(9) 2 - メルカプト - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、(1 0) 2 - アミノエチル - 1 - オール、または (1 1) シクロプロパンチオール、である。一般的な反応スキーム 3 に示すように、化合物 3 - 1 と R¹ 試薬 3 - 2 とを反応させて化合物 3 - 3 を生成し、化合物 3 - 3 からエステル基保護基 P¹ を除去して化合物 3 - 4 を生成し、化合物 3 - 4 と化合物 3 - 5 とをアミド化反応させて化合物 3 - 6 を生成する。

30

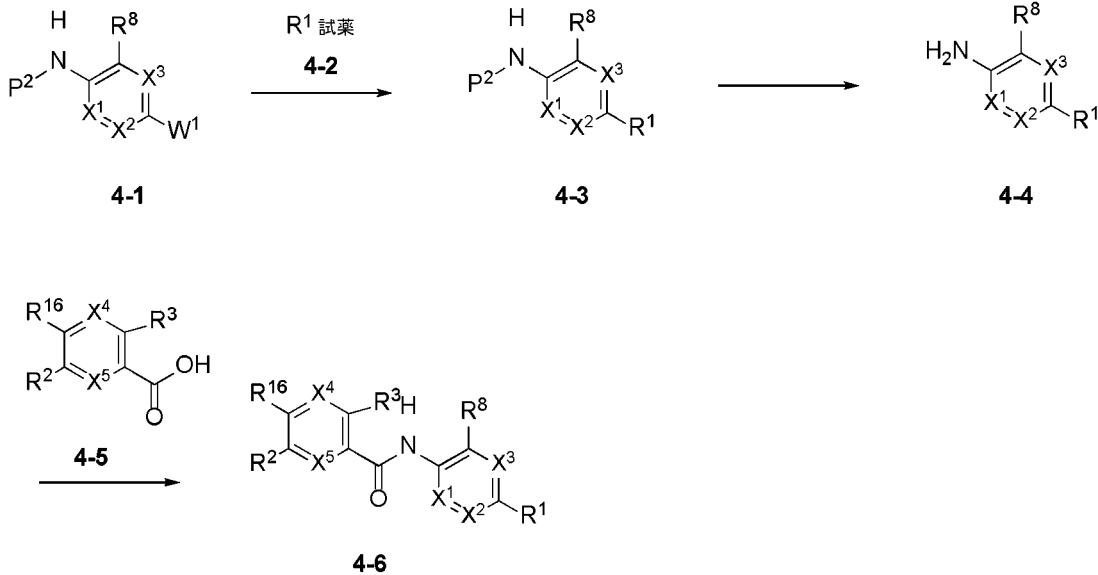
【 0 0 6 1 】

一般反応スキーム 4

【 0 0 6 2 】

40

【化 3 8】



10

【0063】

一般式(1)の化合物の実施形態は、一般反応スキーム4に従って調製され得、式中、R¹、R²、R³、R⁸、R¹⁶、X¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵は上記で定義した通りであり、W¹はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、Hは水素を表し、Nは窒素を表し、P²はアミノ保護基であり、R¹試薬は、例えば、(1)1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド、(2)3-メチルオキサタン-3-アミン、(3)tert-ブチル3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート、(4)2-スルファモイルプロピオン酸エチル、(5)2-ヒドロキシプロパン-1-スルホンアミド、(6)2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド、(7)ヨード酢酸エチル、(8)2-メルカプトプロパン-1-オール、(9)2-メルカプト-2-メチルプロパン-1-オール、(10)2-アミノエチル-1-オール、または(11)シクロプロパンチオール、である。一般的な反応スキーム4に示すように、化合物4-1とR¹試薬4-2とを反応させて化合物4-3を生成し、化合物4-3からアミノ保護基P²を除去して化合物4-4を生成し、化合物4-4と化合物4-5とをアミド化反応させて化合物4-6を生成する。

20

30

【0064】

化合物のさらなる形態

【0065】

本明細書において「薬学的に許容される」とは、担体や希釈剤など、化合物における生物学的活性または特性の消失を引き起こさず、比較的無毒の物質を指す。例えば、個体に、ある物質を投与する場合、その物質は、望ましくない生物学的作用、またはその含有成分のいずれかと有害な相互作用を、引き起こさない。

【0066】

用語「薬学的に許容される塩」は、投与を受ける生物体に著しい刺激を与えず、または化合物の生物学的活性および特性を排除しない化合物の形態を指す。ある特定の態様において、薬学的に許容される塩は、一般式の化合物を酸または塩基との反応に供することによって得られ、ここで前記酸または前記塩基としては、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 第1版(Wiley, 2002)に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0067】

薬学的に許容可能な塩は、溶媒付加形態または結晶形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含み、

50

水およびエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒における結晶化の際に選択的に形成される。溶媒が水の場合は水和物が、溶媒がエタノールの場合はアルコールが形成される。一般式(1)の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載の方法に従って好都合に調製または形成される。例えば、一般式(1)の化合物の水和物は、水/有機溶媒の混合溶媒における再結晶によって好都合に調製され、使用される有機溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトン、エタノールまたはメタノールを含むが、これらに限定されない。さらに、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態のいずれかで存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

【0068】

10

他の特定の例では、一般式(1)の化合物は、非晶質形態、粉碎形態、およびナノ粒子形態を含むが、これらに限定されない様々な形態で調製される。さらに、式(1)の化合物は、結晶形態を含むが、多形体であってもよい。多形体は、化合物の同じ元素の異なる格子配列を含む。多形体は、一般に、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形態、光学的特性、電気的特性、安定性、および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、および保存温度などの様々な要因により、単一の優勢な結晶系がもたらされる場合がある。

【0069】

別の態様では、一般式(1)の化合物は、キラル中心および/または軸不斉を有し得、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、単一ジアステレオマーおよびシス-トランス異性体の形態で存在し得る。各キラル中心または軸不斉は、独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物および純粋または部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体を含むことを意味する。

20

【0070】

本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1つ以上において、不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。例えば、前記化合物は、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)およびC-14(^{14}C)などの放射性同位体で標識され得る。他の例として、重水素を用いて水素原子を置換して重水素化化合物を形成することができる。重水素と炭素とによって形成される結合は、一般的な水素と炭素とによって形成される結合よりも強く、重水素化されていない医薬と比較して、一般に、重水素化医薬は、副作用の低減、医薬の安定性の向上、効力の増強、*in vivo*半減期の延長などの利点を有している。本発明の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲に包含されることが意図される。

30

【0071】

用語の説明

【0072】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲に記載されたものを含め、本明細書で使用される用語は、以下のように定義される。本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形の「1つの(a)」および「1つの(an)」は、特に明記しない限り、複数の意味を含むことに留意されたい。特に明記しない限り、質量分析法、核磁気共鳴分光法、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術および薬理学の従来の方法が用いられる。本明細書において、「または」または「および」は、特に明記しない限り、「および/または」を意味する。

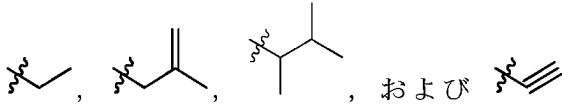
40

【0073】

特に明記しない限り、「C_n-ヒドロカルビル」は、分枝状または直鎖状の関係で最小個、最大個の炭素原子を含むヒドロカルビル基を意味し、 n および m は整数を表す。本項に記載のヒドロカルビルはまた、1つまたは2つの二重結合または三重結合を含んでもよい。C₀ヒドロカルビルの表記は直接結合を表す。C₁-6ヒドロカルビルの例としては、以下：

50

【化 3 9】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

特に明記しない限り、「C - ハロヒドロカルビル」は、上記のように、ヒドロカルビル鎖に結合している任意の数（少なくとも1つ）の水素原子が、F、Cl、Br、またはIで置換されている、上記のヒドロカルビル基を意味する。

10

【0075】

特に明記しない限り、「オキシ」および「チオ」は、それぞれ = O（例えば、カルボニル）および = S（例えば、チオカルボニル）を表す。

【0076】

特に明記しない限り、「ハロ」または「ハロゲン」は、F、Cl、Br、およびIから選択されるハロゲン原子を意味する。

【0077】

特に明記しない限り、「アルコキシ」は、エーテル酸素原子を介して分子の残りの部分に結合するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシなどの1~6個の炭素原子を有するものである。本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、非置換および置換アルコキシ、特に1つ以上のハロゲンで置換されたアルコキシを含む。好ましいアルコキシは、OCH₃、OCF₃、CHF₂O、CF₃CH₂O、i-PrO、n-PrO、i-BuO、n-BuOおよびt-BuOから選択される。

20

【0078】

特に明記しない限り、「シクロアルキル」は、単環式非芳香族炭化水素環系を指す。前記シクロアルキルの環炭素原子は、任意に、酸化されてオキシ基またはスルフィド基を形成し得る。前記シクロアルキルは、シクロアルキレンをさらに含む。いくつかの実施形態において、前記シクロアルキルは、0、1、または2個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、前記シクロアルキルは、1または2個の二重結合を含む（部分不飽和シクロアルキル）。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

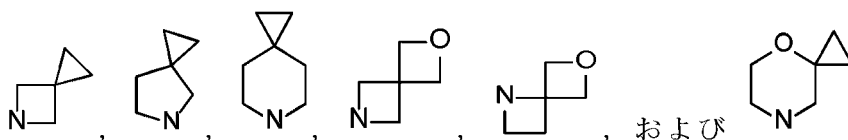
【0079】

特に明記しない限り、「二環式環」は、2つの連結環を特徴とする基を意味する。二環式環は、炭素環（すべての環原子が炭素原子である）または複素環（環原子は、炭素原子に加えて、例えば、N、O、またはSなどの1、2、または3個のヘテロ原子を含む）であってもよい。これらの2つの環は、脂肪族（例えば、デカリンおよびノルボルナン）であってもよいし、芳香族（例えば、ナフタレン）であってもよいし、脂肪族と芳香族との組み合わせ（例えば、テトラリン）であってもよい。二環式環には以下のものが含まれる：

40

(a) スピロ環式化合物であって、ここで2つの環は1つの単一原子（通常は4級炭素である、スピロ原子）のみを共有し、スピロ環式化合物の例としては、

【化 4 0】

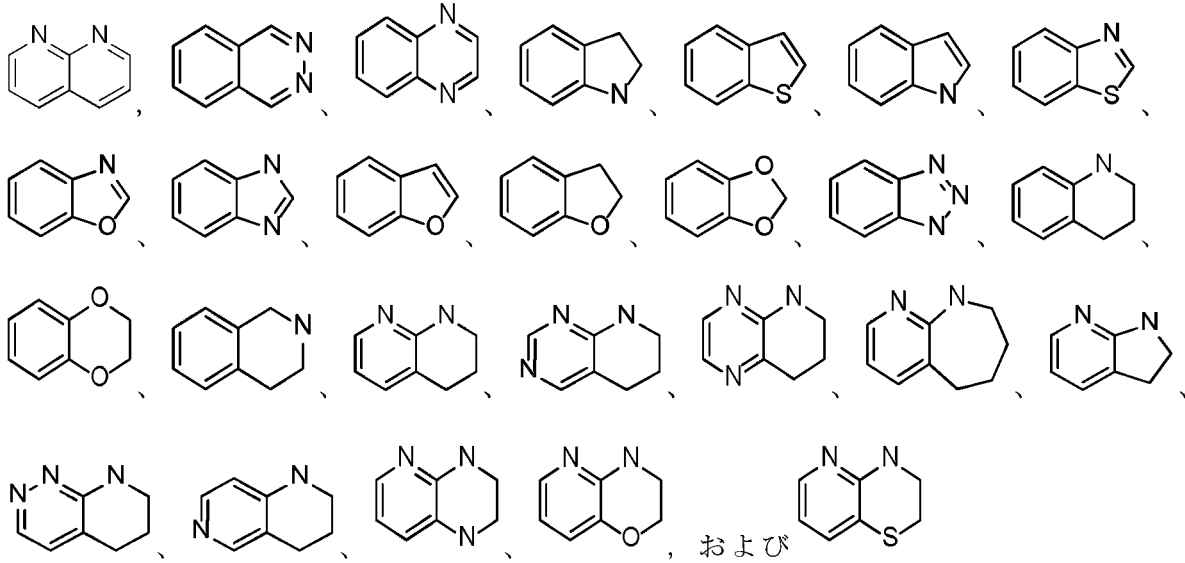


50

があげられるが、これらに限定されない、スピロ環式化合物；

(b) 縮合二環式化合物であって、2つの環が隣接する2つの原子を共有し、すなわち前記環が共有結合を共有し、すなわち橋頭原子が直接結合しており（例えば、 β -ツジエンおよびデカリン）、縮合二環式環の例としては、以下：

【化41】



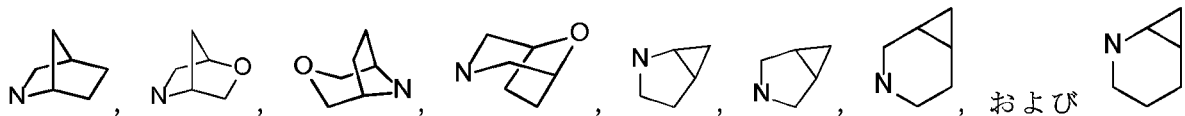
10

20

が挙げられるがこれらに限定されない、縮合二環式化合物；ならびに

(c) 架橋二環式化合物であって、2つの環は3つ以上の原子を共有し、2つの橋頭原子は少なくとも1つの原子を含む架橋によって隔てられおり、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンとしても知られるノルボルナンは、それぞれが5つの炭素原子のうち3つを共有する一対のシクロペンタン環と考えられ得、架橋二環式環の例としては、以下：

【化42】



30

が挙げられるがこれらに限定されない、架橋二環式化合物。

【0080】

特に明記しない限り、「炭素環」または「炭素環式」は、それ自体で、または他の用語と組み合わせて、「C - ヒドロカルビル」の環状形態を表す。炭素環式環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルカンファニル、ノルピナニル、ノルカルニル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル等が挙げられる。

40

【0081】

特に明記しない限り、「複素環」または「複素環式」とは、少なくとも1つの炭素原子と、N、O、およびSから選択される少なくとも1つの他の原子とを含む環を意味する。特許請求の範囲において見いだされ得る複素環の例としては、以下：

【化 4 4】



およびくさび形破線結合

【化 4 5】



により表され、立体中心の相対配置は、直線実線結合

10

【化 4 6】



および直線破線結合

【化 4 7】



により表される。波線

20

【化 4 8】



は、くさび形実線結合

【化 4 9】



またはくさび形破線結合

30

【化 5 0】



を表し、あるいは波線

【化 5 1】



は直線実線結合

40

【化 5 2】



または直線破線結合

【化 5 3】



を表す。

50

【 0 0 8 8 】

特に記載のない限り、単結合または二重結合は、

【 化 5 4 】

==

により表される。

【 0 0 8 9 】

具体的な医薬品・医療用語

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用される「許容可能な」という用語は、製剤成分または活性成分が、一般的な治療対象の健康に過度にかつ有害な作用を及ぼさないことを意味する。

【 0 0 9 1 】

本明細書で使用される用語「処置」、「処置経過」、および「治療」は、疾患の症状または状態を緩和、阻害、または改善すること、合併症の発生を阻害すること、基礎となるメタボリック症候群を改善または予防すること、疾患または状態の発生を阻害すること（例えば、疾患または状態の進行を制御すること）、疾患または症状を緩和すること、疾患または症状を退行させること、および疾患または症状によって引き起こされる合併症を緩和すること、または疾患もしくは症状によって引き起こされる兆候を予防もしくは処置することを含む。本明細書で使用される場合、化合物または医薬組成物は、投与されると、疾患、症状、または状態を改善することができ、特に、疾患の重症度を改善させる、発症を遅らせる、進行を遅らせる、または持続期間を短縮することができる。固定投与もしくは一時投与、または継続投与もしくは間欠投与は、投与に起因するか、または投与に関連し得る。

【 0 0 9 2 】

「有効成分」は、一般式(1)の化合物、および一般式(1)の化合物の薬学的に許容可能な無機塩または有機塩を指す。本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心(キラル中心または軸不斉)を含んでいてもよく、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、および単一ジアステレオマーの形態で存在し得る。存在し得る不斉中心は、分子上の様々な置換基の特性に依存して存在し得る。このような不斉中心はそれぞれ独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物、および純粋なまたは部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体形態を含むことを意味する。

【 0 0 9 3 】

本明細書では、「化合物」、「組成物」、「薬剤」または「医薬または医薬品」などの用語は、互換的に用いられ、いずれも、個体(ヒトまたは動物)に投与されると、局所および/または全身作用により所望の薬理学的および/または生理学的反応を誘発することができる化合物または組成物を指す。

【 0 0 9 4 】

「投与される、投与する、または投与」という用語は、本明細書では化合物もしくは組成物の直接投与、または活性化合物のプロドラッグ、誘導體、アナログ等の投与を意味する。

【 0 0 9 5 】

本発明の広い範囲を定義する数値範囲およびパラメータは近似値であるが、特定の実施形態に示される関連する値は、可能な限り正確に本明細書に示されている。しかし、どのような数値も本質的に、ある種の試験方法から必然的に生じる標準偏差を含んでいる。ここで、「約」とは、一般に、実際の値が特定の値または範囲 $\pm 10\%$ 、 5% 、 1% 、または 0.5% 以内であることを意味する。あるいは、「約」という用語は、当業者が考えるように、実際の数値が平均値の許容できる標準誤差の範囲内にあることを示す。実験例を

10

20

30

40

50

除きまたは特に明記されない限り、本明細書で使用されるすべての範囲、量、値および百分率（例えば、材料の量、時間の長さ、温度、運転条件、量の割合などを記載するために）は、用語「約」によって修正されることが理解される。したがって、特に明記されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載された数値パラメータは、すべて所望により変化し得る近似値である。少なくとも、これらの数値パラメータは、示された有効数字または従来の丸め規則を使用して得られた数値と解釈されるべきである。

【0096】

本明細書で使用される科学技術用語は、本明細書で別途定義されない限り、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。さらに、本明細書で使用される単数形の名詞は、文脈と矛盾しない限り、それらの複数形を包含し、使用される複数形の名詞は、それらの単数形も包含する。

10

【0097】

治療用途

【0098】

本発明は、K I F 1 8 A タンパク質の阻害における、ひいては、K I F 1 8 A タンパク質の活性に関連する1つ以上の障害の処置における、一般式(1)の化合物または本明細書に開示される医薬組成物の使用を、提供する。したがって、特定の実施形態において、本発明は、K I F 1 8 A タンパク質が介在する障害を処置するための方法を提供し、当該方法は、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む。

20

【0099】

いくつかの実施形態において、構造一般式(1)の化合物を含む有効量の任意の前述の医薬組成物を、必要とする個体に投与することを含む、癌を処置するための方法が、提供される。いくつかの実施形態において、癌は、K I F 1 8 A タンパク質によって介在される。他の実施形態において、癌は、血液癌または固形癌であり、血液悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、および骨髄増殖性家族性症候群を含む骨髄腫）、および固形腫瘍（前立腺癌、乳癌、肺癌、結腸癌、膵臓癌、腎臓癌、卵巣癌、および軟部組織癌、骨肉腫、および間質性腫瘍などの癌腫）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0100】

投与経路

【0101】

本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、安全かつ有効な量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤または担体とを含む種々の製剤に調製することができ、ここで「安全かつ有効な量」とは、重篤な有害作用を引き起こすことなく状態を著しく改善するのに十分な化合物の量を意味している。化合物の安全かつ有効な量は、処置される対象の年齢、状態、処置の経過、および他の特定の状態に従って決定される。

30

【0102】

「薬学的に許容可能な賦形剤または担体」とは、ヒトでの使用に適し、かつ、十分な純度および低毒性を有していなければならない、1つ以上の適合性のある固体または液体の充填剤またはゲル物質を指す。「適合性」とは、組成物の成分が、化合物の医薬的効力を著しく低下させることなく、本発明の化合物と相互混合することが可能であることを意味する。薬学的に許容可能な賦形剤または担体の例としては、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースナトリウムまたは酢酸セルロース）、ゼラチン、タルク、固体潤滑剤（例えば、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム）、硫酸カルシウム、植物油（例えば、大豆油、ゴマ油、落花生油、またはオリーブ油）、ポリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセロール、マンニトール、またはソルビトール）、乳化剤（例えば、T w e e n（登録商標））、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、香料、安定剤、酸化防止剤、防腐剤、パ

40

50

イロジェンフリー水、などが挙げられる。

【0103】

本発明の化合物を投与する場合、経口、直腸、非経口（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）または局所的に投与することができる。

【0104】

経口投与のための固形剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、散剤（*pulvises*）および顆粒が含まれる。これらの固形剤形において、前記活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの従来の不活性賦形剤（または担体）、または以下の成分：（a）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤；（b）ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤；（c）グリセロールなどの保湿剤；（d）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（e）パラフィンなどの溶液遅延剤；（f）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（g）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；（h）カオリンなどの吸着剤；および（i）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、またはこれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、前記剤形は、緩衝剤をさらにも含む。

【0105】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒などの固体剤形は、腸溶性コーティングおよび当技術分野で周知の他の材料などのコーティングおよびシェルを用いて、調製され得る。これらは不透明化剤を含んでもよく、そのような組成物中の活性化合物または化合物は、消化管の特定の部分で遅延して放出され得る。使用され得る埋め込み成分の例としては、高分子物質およびワックス系物質が挙げられる。必要に応じて、前記活性化合物は、1つ以上の上記賦形剤と共にマイクロカプセルを形成し得る。

【0106】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容可能なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、またはエリキシルなどが含まれる。活性化合物に加えて、前記液体剤形は、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド、および油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、またはこれらの物質の混合物などの、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含み得る。

【0107】

このような不活性希釈剤に加えて、前記組成物はさらに、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、および香料などのアジュバントを含み得る。

【0108】

活性化合物に加えて、懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメチラート、ならびに寒天、またはこれらの物質の混合物などの、懸濁剤を含み得る。

【0109】

非経口注射用組成物は、生理学的に許容可能な滅菌水溶液または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、および滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含み得る。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤には、水、エタノール、ポリオール、およびそれらの適切な混合物が含まれる。

【0110】

本発明の化合物を局所投与するための剤形としては、軟膏、散剤、パッチ、スプレー、および吸入剤などが挙げられる。前記有効成分は、生理学的に許容可能な担体、および必要に応じて要求され得る任意の保存剤、緩衝剤または噴霧剤と無菌条件下で混合される。

【0111】

本発明の化合物は、単独で、または他の薬学的に許容可能な化合物と組み合わせで投与され得る。本発明の医薬組成物が使用される場合、処置対象となる哺乳動物（ヒトなど）に対して、安全かつ有効な量の本発明の化合物が投与され、ここで、投与量は、薬学的に有効な用量である。60kgのヒトの場合、1日の投与量は、通常1~2000mg、好ましくは50~1000mgである。もちろん、具体的な投与量において、投与経路、患者の健康状態等の要因も考慮されるが、これらは当業者には周知である。

【0112】

本発明で述べた特徴、または実施形態において上記の特徴は、任意に組み合わせることができる。本明細書に開示される全ての特徴は、任意の組成物の形態で使用することができ、本明細書に開示される様々な特徴は、同一、同等または類似の目的を提供する任意の代替の特徴で置き換えることができる。従って、特に指定しない限り、本明細書で開示された特徴は、同等または類似の特徴の一般的な例に過ぎない。

10

【0113】

(詳細な説明)

上記の化合物、方法および医薬組成物の様々な特定の態様、特徴および利点は、以下のように詳細に記載され、これにより本発明の内容が非常に明確になるであろう。以下の詳細な説明および実施例は、参考のみのために特定の実施例を記述していることを理解されたい。本発明の説明を読んだ後、当業者は、本発明に対して様々な変更または修正を加えることができ、そのような均等物も、本明細書で定義される本出願の範囲内に入る。

20

【0114】

すべての実施例において、¹H-NMRスペクトルはVarian Mercury 400核磁気共鳴装置で記録し、化学シフトは(ppm)で表した。分離用シリカゲルは、特に指定がなければ200~300メッシュのシリカゲルを用い、溶離液の比率は体積比とした。

【0115】

本発明では以下の略語を使用する。(Boc)₂Oは、ジ-tert-ブチルジカーボネート; BOPClは、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド; CDCl₃は、重水素化クロロホルム; Cs₂CO₃は、炭酸セシウム; CuIは、ヨウ化第一銅; EtOAcは、酢酸エチル; Hexaneは、n-ヘキサン; HPLCは、高速液体クロマトグラフィー; MeCNは、アセトニトリル; DCEは、1,2-ジクロロエタン; DCMはジクロロメタン; DIPEAはジイソプロピルエチルアミン; 1,4-Dioxaneは1,4-ジオキサン; DMFはN,N-ジメチルホルムアミド; DMAPは4-(ジメチルアミノ)ピリジン; DMSOはジメチルスルホキシド; hは時間; HATUはN-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート-N-オキシド; IPAはイソプロパノール; minは分; K₂CO₃は炭酸カリウム; KOAcは酢酸カリウム; K₃PO₄はリン酸カリウム; LiBH₄は水素化ホウ素リチウム; minは分; MeOHはメタノール; MSは質量分析; NMRは核磁気共鳴; Pd/Cはパラジウム炭素; Pd(PPh₃)₄はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム; Pd₂(dba)₃はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0); PEは石油エーテル; RuPhos-Pd-G₃は、(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-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート; Sarcosineはサルコシン; TFAはトリフルオロ酢酸; TMSClはトリメチルクロロシラン; T₃Pは1-プロパンホスホン酸無水物; XantPhosは4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン; X-Phosは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; TLCは薄層クロマトグラフィー; XPhosは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; XantPhosは4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサン

30

40

50

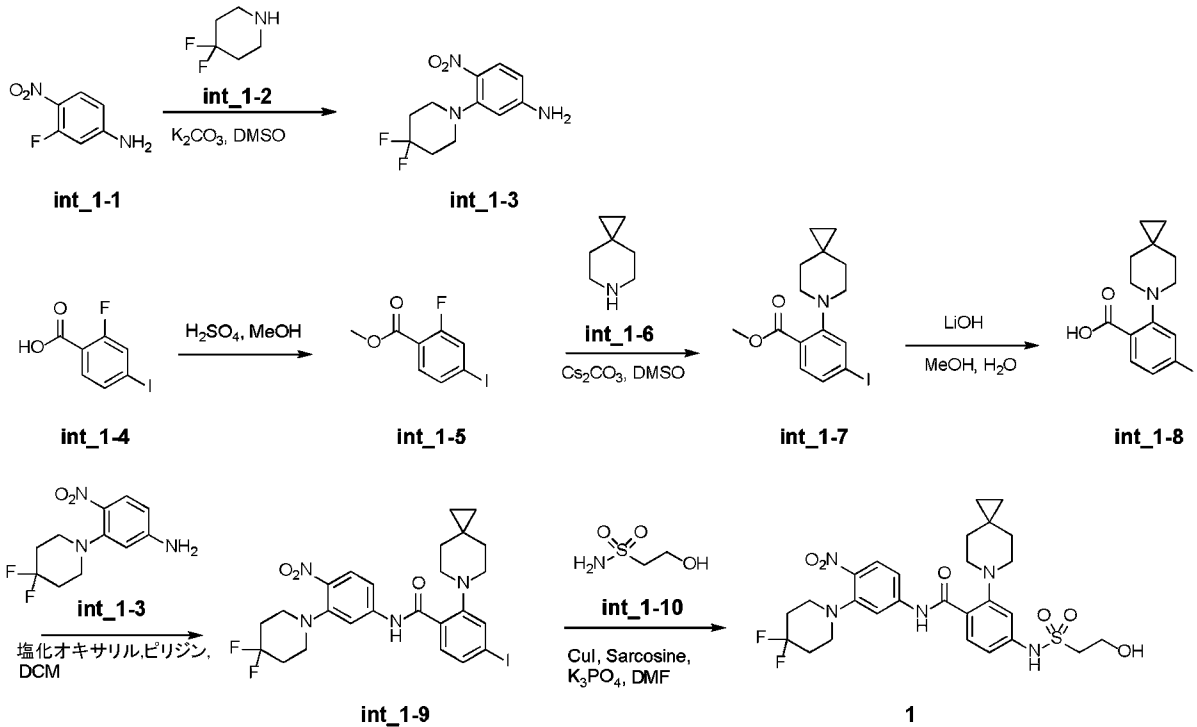
テン、を表す。

【 0 1 1 6 】

実施例 1：化合物 1 の合成

【 0 1 1 7 】

【 化 5 5 】



10

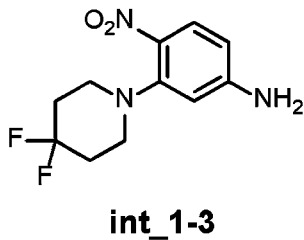
20

【 0 1 1 8 】

ステップ 1：化合物 int_1-3 の合成

【 0 1 1 9 】

【 化 5 6 】



30

【 0 1 2 0 】

int_1-1 (800 mg、5.124 mmol) を DMSO (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.41 g、10.249 mmol) および int_1-2 (1.24 g、10.249 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して、粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (1.2 g、収率：91.6%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 258 [M+H]⁺。

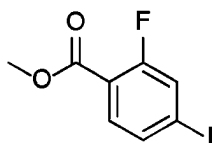
【 0 1 2 1 】

ステップ 2：化合物 int_1-5 の合成

【 0 1 2 2 】

50

【化 5 7】

**int_1-5**

【 0 1 2 3】

10

int__1 - 4 (1 5 g、 5 6 . 3 m m o l) をメタノール (1 5 0 m L) に溶解し、濃硫酸 (2 . 5 m L) を加えた。混合物を 8 0 に加熱し、LC - MS が反応の完了を示すまで、4 時間インキュベートして反応させた。反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して白色固体 (1 4 g、収率 : 8 9 %) を得た。この固体を次の反応にそのまま使用した。

ESI-MS m/z: 281 [M+H]⁺。

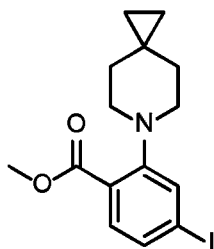
【 0 1 2 4】

ステップ 3 : 化合物 int__1 - 7 の合成

【 0 1 2 5】

20

【化 5 8】

**int_1-7**

30

【 0 1 2 6】

int__1 - 5 (1 4 g、 4 9 . 9 m m o l) を D M S O (1 0 0 m L) に溶解し、炭酸セシウム (2 3 . 4 g、 7 1 . 7 m m o l) および int__1 - 6 (6 . 9 8 g、 6 2 . 8 m m o l) を加えた。混合物を 9 0 に加熱し、LC - MS が反応の完了を示すまで、2 4 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (5 0 0 m L) で希釈し、水相を酢酸エチル (1 0 0 m L × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O 2、EtOAc : ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的生成物 (1 6 . 3 g、収率 : 8 8 %) を得た。

ESI-MS m/z: 372 [M+H]⁺。

【 0 1 2 7】

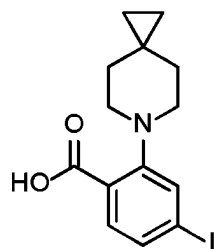
ステップ 4 : 化合物 int__1 - 8 の合成

【 0 1 2 8】

40

50

【化59】



int_1-8

10

【0129】

int_1-7 (16.3 g、43.9 mmol) を、メタノール (100 mL) と水 (10 mL) との混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (2.1 g、87.8 mmol) を室温で加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で6時間攪拌して反応させた。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (17 g) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

ESI-MS m/z : 358 [M+H]⁺。

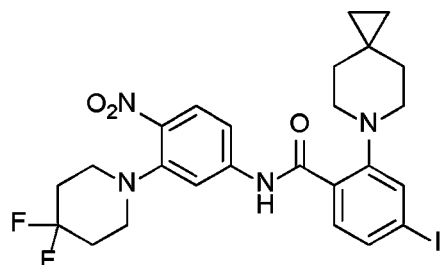
【0130】

ステップ5: 化合物 int_1-9 の合成

20

【0131】

【化60】



int_1-9

30

【0132】

int_1-8 (1.1 g、3.08 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (888.4 mg、7 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、固体を得た。この固体を DCM (10 mL) に溶解し、int_1-3 (792 mg、3.08 mmol) およびピリジン (730 mg、9.24 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を40℃で10時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EtOAc = 100:1) で精製し、固体 (1.4 g、収率: 76.1%) を得た。

ESI-MS m/z : 597 [M+H]⁺。

40

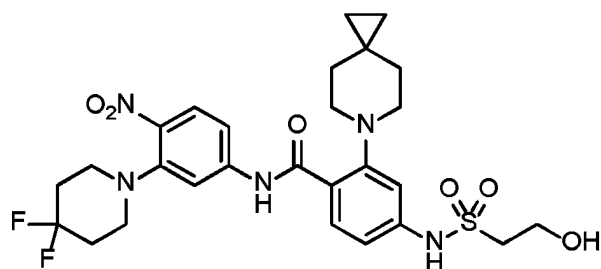
【0133】

ステップ6: 化合物1の合成

【0134】

50

【化 6 1】



1

10

【 0 1 3 5】

int_1-10 (291 mg、2.374 mmol)、サルコシン (209.1 mg、2.348 mmol)、ヨウ化第一銅 (227 mg、1.174 mmol)、およびリン酸カリウム (1.5 g、7.041 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-9 (1.4 g、2.347 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下で、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、3 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、固体 (1 g、収率: 71.8%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.92 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.11 (tq, J = 14.6, 8.9, 7.2 Hz, 4H), 1.50 (s, 4H), 0.33 (s, 4H)。

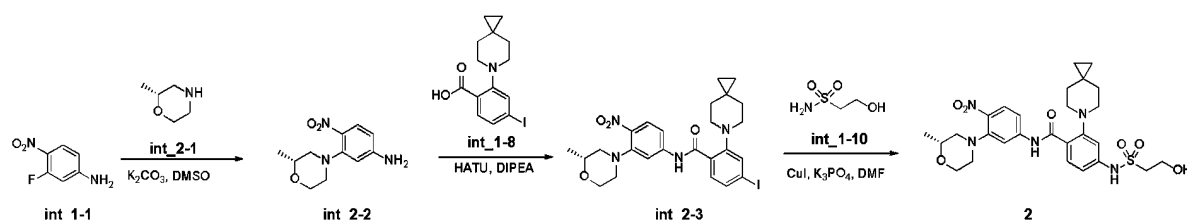
ESI-MS m/z: 594 [M+H]⁺。

【 0 1 3 6】

実施例 2 : 化合物 2 の合成

【 0 1 3 7】

【化 6 2】



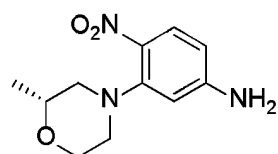
【 0 1 3 8】

ステップ 1 : 化合物 int_2-2 の合成

40

【 0 1 3 9】

【化 6 3】



int_2-2

【 0 1 4 0】

50

int_1-1 (200 mg、1.281 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (354 mg、2.562 mmol) および int_2-1 (259 mg、2.562 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (300 mg、収率：99%) を得た。

ESI-MS m/z: 238 [M+H]⁺。

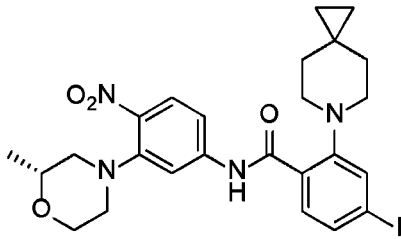
【0141】

ステップ 2：化合物 int_2-3 の合成

10

【0142】

【化64】



int_2-3

20

【0143】

int_1-8 (151 mg、0.422 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、HATU (240 mg、0.632 mmol)、DIPEA (163 mg、1.264 mmol)、および int_2-2 (100 mg、0.422 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 80 で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (60 mg、収率：24.6%) を得た。

ESI-MS m/z: 577 [M+H]⁺。

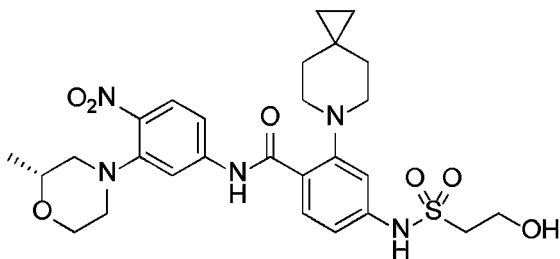
30

【0144】

ステップ 3：化合物 2 の合成

【0145】

【化65】



2

40

【0146】

int_1-10 (20 mg、0.15 mmol)、(1S, 2S)-N,N-ジメチルシクロヘキサン (7 mg、0.05 mmol)、ヨウ化第一銅 (10 mg、0.05 mmol)、およびリン酸カリウム (63 mg、0.3 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_2-3 (60 mg、0.1 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の

50

完了を示すまで、12時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体(20mg、収率：34.9%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 12.95 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 7.6, 6.5$ Hz, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.45 (s, 4H)。

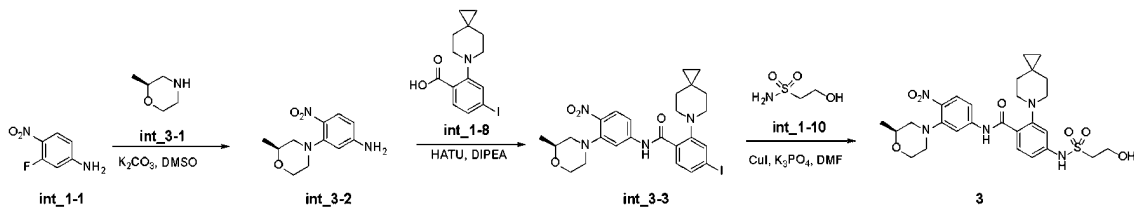
ESI-MS m/z : 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0147】

実施例3：化合物3の合成

【0148】

【化66】



10

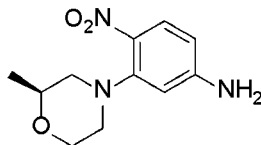
20

【0149】

ステップ1：化合物int_3-2の合成

【0150】

【化67】



int_3-2

30

【0151】

int_1-1 (200mg、1.281mmol)をDMSO(10mL)に溶解し、炭酸カリウム(354mg、2.562mmol)およびint_3-1(259mg、2.562mmol)を加えた。混合物を80℃に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、24時間インキュベートして反応させた。反応液を水(50mL)で希釈し、水相を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物(280mg、収率：92%)を得た。

40

ESI-MS m/z : 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

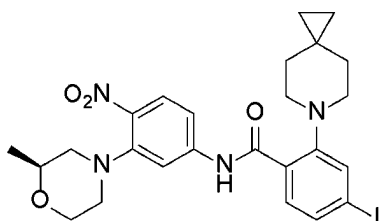
【0152】

ステップ2：化合物int_3-3の合成

【0153】

50

【化68】



int_3-3

10

【0154】

int_1-8 (151 mg、0.422 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、HATU (240 mg、0.632 mmol)、DIPEA (163 mg、1.264 mmol)、int_3-2 (100 mg、0.422 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 80 で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (119 mg、収率：48.9%) を得た。

ESI-MS m/z : 577 $[M+H]^+$ 。

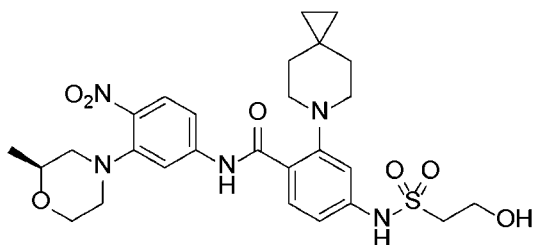
【0155】

ステップ3：化合物3の合成

20

【0156】

【化69】



3

30

【0157】

int_1-10 (39 mg、0.310 mmol)、(1S, 2S)-N,N-ジメチルシクロヘキサン (15 mg、0.103 mmol)、ヨウ化第一銅 (20 mg、0.103 mmol)、およびリン酸カリウム (132 mg、0.620 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_3-3 (119 mg、0.207 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下で、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、3 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (50 mg、収率：42.3%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.00 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.07 (dd, $J = 29.4, 12.0$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 11.9, 9.8$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.33 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 574 $[M+H]^+$ 。

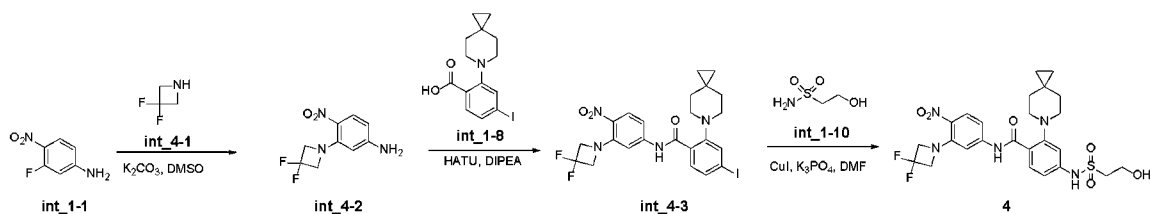
【0158】

実施例4：化合物4の合成

【0159】

50

【化70】



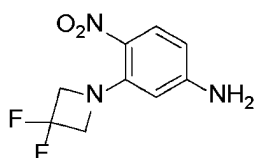
【0160】

ステップ1：化合物 int_4-2 の合成

10

【0161】

【化71】



int_4-2

【0162】

20

int_1-1 (200 mg、1.281 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (710 mg、5.124 mmol) および int_4-1 (塩酸塩、310 mg、2.562 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (300 mg、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z: 230 [M+H]⁺。

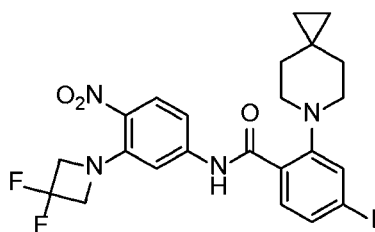
【0163】

ステップ2：化合物 int_4-3 の合成

30

【0164】

【化72】



int_4-3

40

【0165】

int_1-8 (156 mg、0.436 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、HATU (342 mg、0.872 mmol)、DIPEA (165 mg、1.308 mmol)、および int_4-2 (100 mg、0.436 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 80 で 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (130 mg、収率：52.6%) を得た。

ESI-MS m/z: 569 [M+H]⁺。

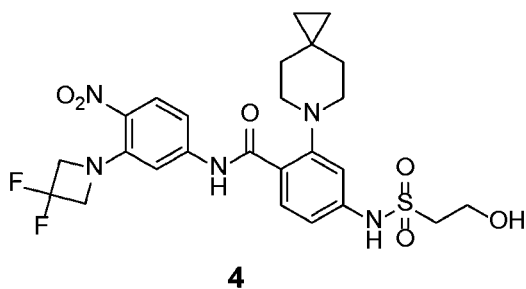
【0166】

50

ステップ 3 : 化合物 4 の合成

【 0 1 6 7 】

【 化 7 3 】



10

【 0 1 6 8 】

int_1-10 (16 mg、0.123 mmol)、(1S, 2S)-N, N-ジメチルシクロヘキサン (9 mg、0.062 mmol)、ヨウ化第一銅 (12 mg、0.062 mmol)、およびリン酸カリウム (80 mg、0.369 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_4-3 (70 mg、0.123 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下で、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、3 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (54 mg、収率: 77.1%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 12.85 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 11.9$ Hz, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.34 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.63 (s, 4H), 0.45 (s, 4H)。

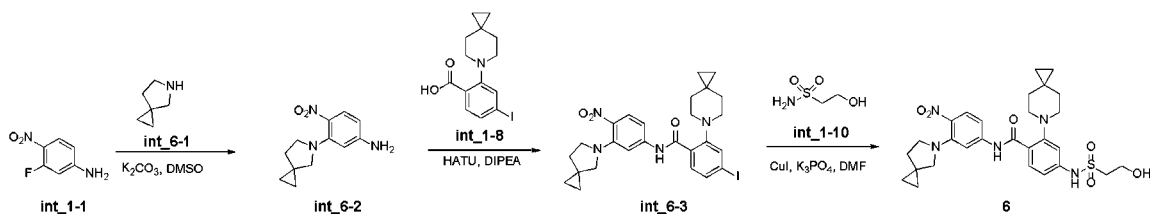
ESI-MS m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 6 9 】

実施例 5 : 化合物 6 の合成

【 0 1 7 0 】

【 化 7 4 】



30

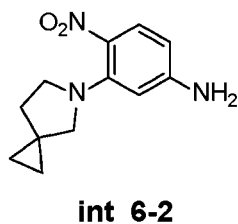
【 0 1 7 1 】

ステップ 1 : 化合物 int_6-2 の合成

40

【 0 1 7 2 】

【 化 7 5 】



【 0 1 7 3 】

50

int_1-1 (200 mg、1.281 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (710 mg、5.124 mmol) および int_6-1 (塩酸塩、171 mg、1.281 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (290 mg、収率：97.0%) を得た。

ESI-MS m/z : 234 $[M+H]^+$ 。

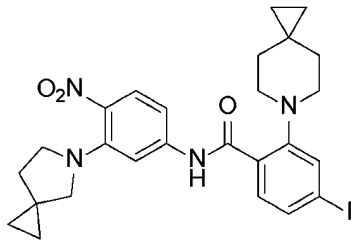
【0174】

ステップ 2：化合物 int_6-3 の合成

10

【0175】

【化76】



int_6-3

20

【0176】

int_1-8 (100 mg、0.28 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、HATU (342 mg、0.872 mmol)、DIPEA (165 mg、1.308 mmol)、および int_6-2 (65 mg、0.28 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 80 で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (70 mg、収率：43.8%) を得た。

ESI-MS m/z : 573 $[M+H]^+$ 。

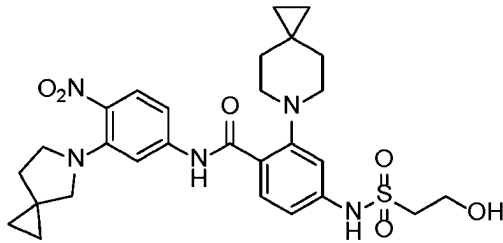
【0177】

30

ステップ 3：化合物 6 の合成

【0178】

【化77】



6

40

【0179】

int_1-10 (16 mg、0.123 mmol)、(1S, 2S)-N,N-ジメチルシクロヘキサン (9 mg、0.062 mmol)、ヨウ化第一銅 (12 mg、0.062 mmol)、およびリン酸カリウム (80 mg、0.369 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_6-3 (70 mg、0.122 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、3 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、

50

固体 (45 mg、収率 : 64.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 12.71 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.85 - 6.71 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.65 (s, 4H), 0.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 0.43 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

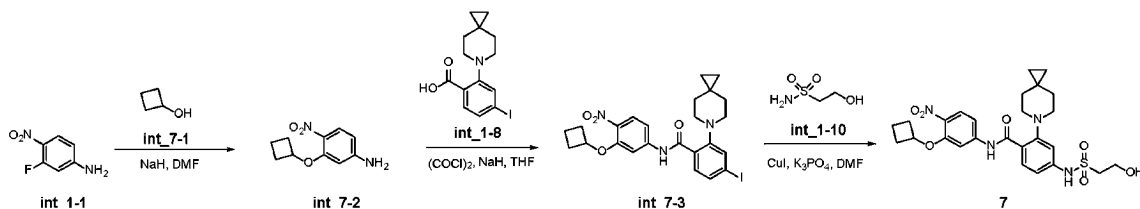
【 0180 】

実施例 6 : 化合物 7 の合成

【 0181 】

10

【 化 78 】



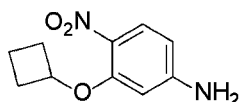
【 0182 】

ステップ 1 : 化合物 int_7-2 の合成

20

【 0183 】

【 化 79 】



int_7-2

【 0184 】

int_7-1 (372 mg、5.17 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 0 で NaH (820 mg、20.5 mmol、純度 60%) を加えた。反応液を窒素雰囲気下で、0 で 1 時間インキュベートして反応させた後、int_1-1 (400 mg、2.564 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (170 mg、収率 : 32%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

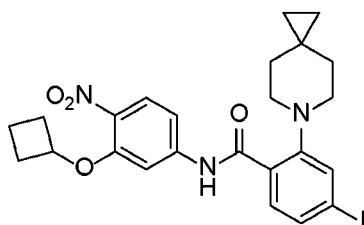
【 0185 】

ステップ 2 : 化合物 int_7-3 の合成

40

【 0186 】

【化 8 0】



int_7-3

10

【0187】

int_1-8 (129 mg、0.361 mmol) を DCM (2 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1 mL) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_7-2 (50 mg、0.24 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (100 mg) をゆっくり加えた。反応液を室温で 1 時間インキュベートして反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 40 °C で 5 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (77 mg、収率：59%) を得た。

20

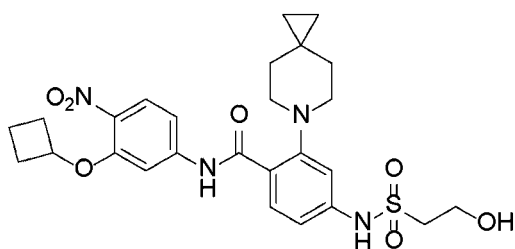
ESI-MS m/z : 548 [M+H]⁺.

【0188】

ステップ 3：化合物 7 の合成

【0189】

【化 8 1】



7

30

【0190】

int_1-10 (36 mg、0.29 mmol)、(1S, 2S)-N,N-ジメチルシクロヘキサン (10 mg、0.021 mmol)、ヨウ化第一銅 (14 mg、0.07 mmol)、およびリン酸カリウム (90 mg、0.42 mmol) を DMF (7 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_7-3 (77 mg、0.14 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (44 mg、収率：57%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.80 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 2H), 1.49 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 0.32 (s, 4H).
ESI-MS m/z : 545 [M+H]⁺.

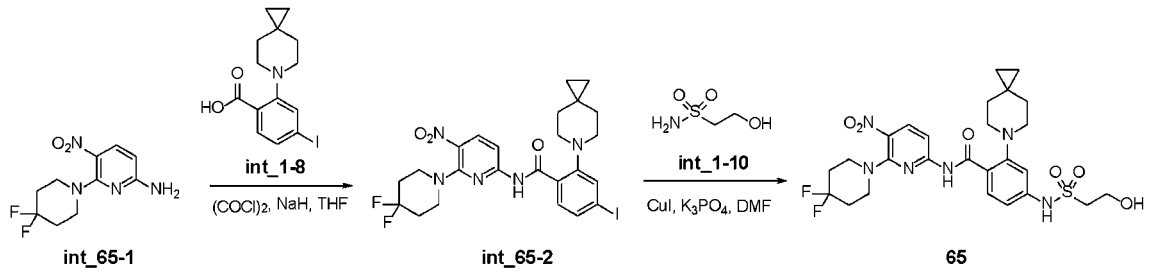
50

【 0 1 9 1 】

実施例 7 : 化合物 6 5 の合成

【 0 1 9 2 】

【 化 8 2 】



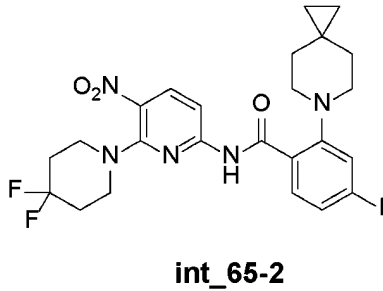
10

【 0 1 9 3 】

ステップ 1 : 化合物 **int_65-2** の合成

【 0 1 9 4 】

【 化 8 3 】



20

【 0 1 9 5 】

int_1-8 (100 mg、0.279 mmol) を DCM (8 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1 mL) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。**int_65-1** (72 mg、0.279 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (60 mg) をゆっくり加えた。反応液を室温で 1 時間インキュベートして反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 40 で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (50 mL \times 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、目的生成物 (130 mg、収率 : 78%) を得た。

30

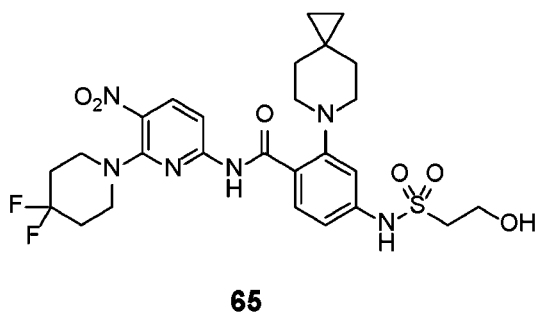
ESI-MS m/z : 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 9 6 】

ステップ 2 : 化合物 6 5 の合成

【 0 1 9 7 】

【 化 8 4 】



40

50

【 0 1 9 8 】

int_1-10 (40 mg、0.325 mmol)、(1S, 2S)-N, N-ジメチルシクロヘキサン(15 mg、0.108 mmol)、ヨウ化第一銅(20 mg、0.108 mmol)、およびリン酸カリウム(138 mg、0.651 mmol)をDMF(10 mL)に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_65-2(130 mg、0.217 mmol)を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、固体(10 mg、収率: 7.7%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 13.70 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.86 - 1.48 (m, 4H), 0.40 (s, 4H)。

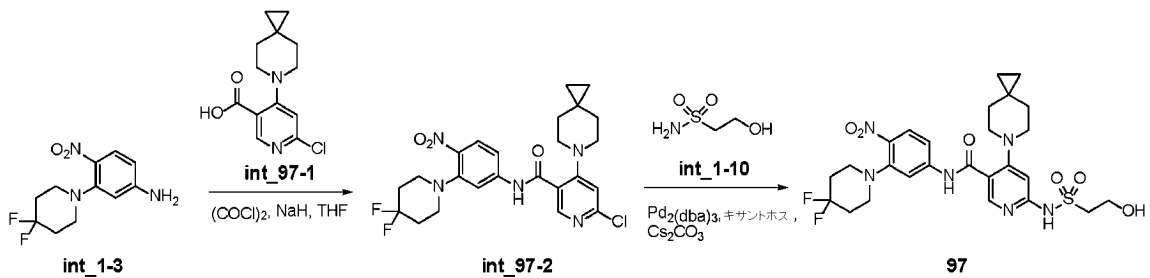
ESI-MS m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 9 9 】

実施例 8 : 化合物 97 の合成

【 0 2 0 0 】

【 化 8 5 】

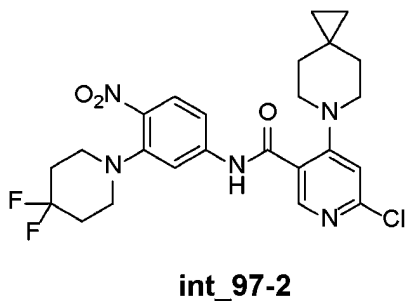


【 0 2 0 1 】

ステップ 1 : 化合物 int_97-2 の合成

【 0 2 0 2 】

【 化 8 6 】



【 0 2 0 3 】

int_97-1 (100 mg、0.375 mmol)をDCM(8 mL)に溶解し、塩化オキサリル(1 mL)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_1-3(96 mg、0.375 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム(60 mg)をゆっくり加えた。反応液を室温で1時間インキュベートして反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MSが反応の完了を示すまで、反応液を40 で12時間インキュベートして反応させた。反応液を水(50 mL)で希釈し、水相をジクロロメタン(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、

10

20

30

40

50

濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (128 mg、収率：68.1%) を得た。

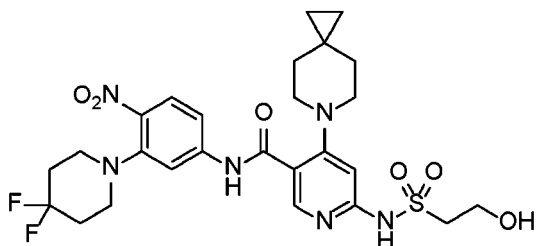
ESI-MS m/z : 506 $[M+H]^+$ 。

【0204】

ステップ2：化合物97の合成

【0205】

【化87】



97

10

【0206】

int_1-10 (52 mg、0.414 mmol)、炭酸セシウム (135 mg、0.414 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (12 mg、0.0138 mmol)、キサントホス (XantPhos) (19 mg、0.033 mmol)、int_97-2 (128 mg、0.253 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶解し、混合物をアルゴンで3回パージした。アルゴン雰囲気下、反応液を90 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、12時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (10 mg、収率：6.7%) を得た。

20

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.69 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 8H), 2.09 (d, $J = 15.1$ Hz, 4H), 1.37 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)。

30

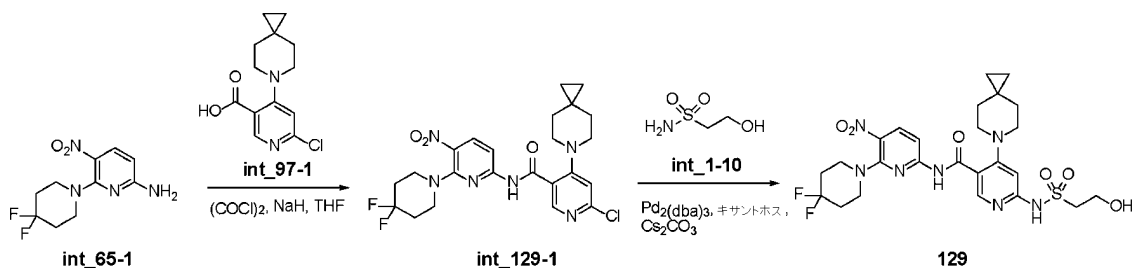
ESI-MS m/z : 595 $[M+H]^+$ 。

【0207】

実施例9：化合物129の合成

【0208】

【化88】



40

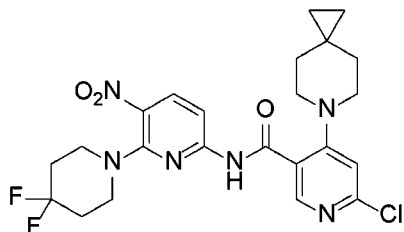
【0209】

ステップ1：化合物int_129-1の合成

【0210】

50

【化 8 9】



int_129-1

10

【 0 2 1 1】

int_97-1 (100 mg、0.375 mmol) を DCM (8 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1 mL) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_65-1 (96 mg、0.375 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (60 mg) をゆっくり加えた。反応液を室温で 1 時間インキュベートして反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 40 °C で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (140 mg、収率：74.4%) を得た。

20

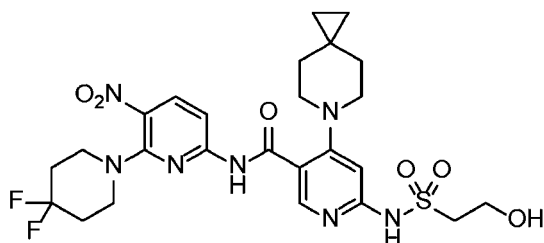
ESI-MS m/z : 507 $[M+H]^+$ 。

【 0 2 1 2】

ステップ 2：化合物 129 の合成

【 0 2 1 3】

【化 9 0】



129

30

【 0 2 1 4】

int_1-10 (52 mg、0.414 mmol)、炭酸セシウム (135 mg、0.414 mmol)、Pd₂(dba)₃ (12 mg、0.0138 mmol)、キサントホス (19 mg、0.033 mmol)、および int_129-1 (140 mg、0.276 mmol) をジオキサソラン (10 mL) に溶解し、混合液をアルゴンで 3 回パージした。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (20 mg、収率：12.2%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 0.35 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 596 $[M+H]^+$ 。

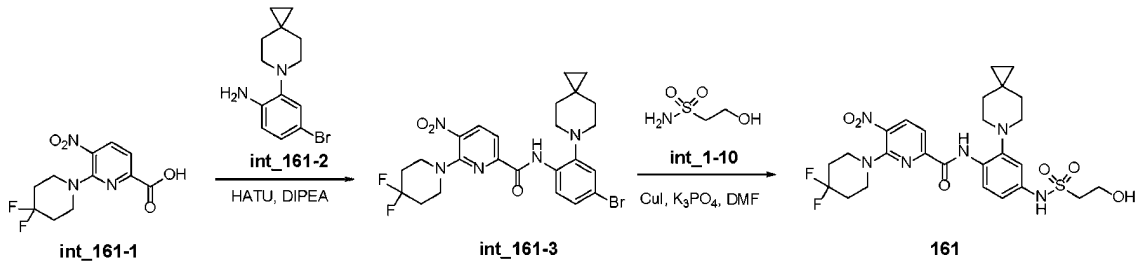
【 0 2 1 5】

50

実施例 10 : 化合物 161 の合成

【 0 2 1 6 】

【 化 9 1 】



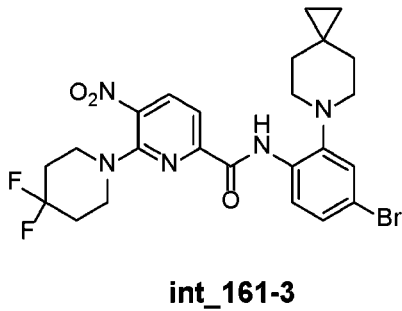
10

【 0 2 1 7 】

ステップ 1 : 化合物 int_161-3 の合成

【 0 2 1 8 】

【 化 9 2 】



20

【 0 2 1 9 】

int_161-1 (100 mg、0.348 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、HATU (264 mg、0.696 mmol)、DIPEA (163 mg、1.264 mmol)、int_161-2 (98 mg、0.348 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 60 で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (150 mg、収率 : 78%) を得た。

30

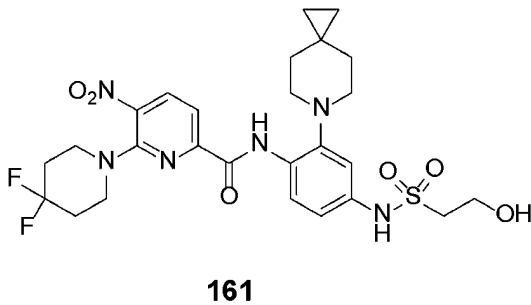
ESI-MS m/z : 550 $[M+H]^+$ 。

【 0 2 2 0 】

ステップ 2 : 化合物 161 の合成

【 0 2 2 1 】

【 化 9 3 】



40

【 0 2 2 2 】

int_1-10 (24 mg、0.191 mmol)、サルコシン (6 mg、0.064 mmol)、ヨウ化第一銅 (12 mg、0.062 mmol)、およびリン酸カリウム

50

(80 mg、0.369 mmol)をDMF (5 mL)に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_161-3 (70 mg、0.127 mmol)を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液をマイクロ波で130 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、3時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (22 mg、収率：19%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.37 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 3.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.37 (s, 4H)。

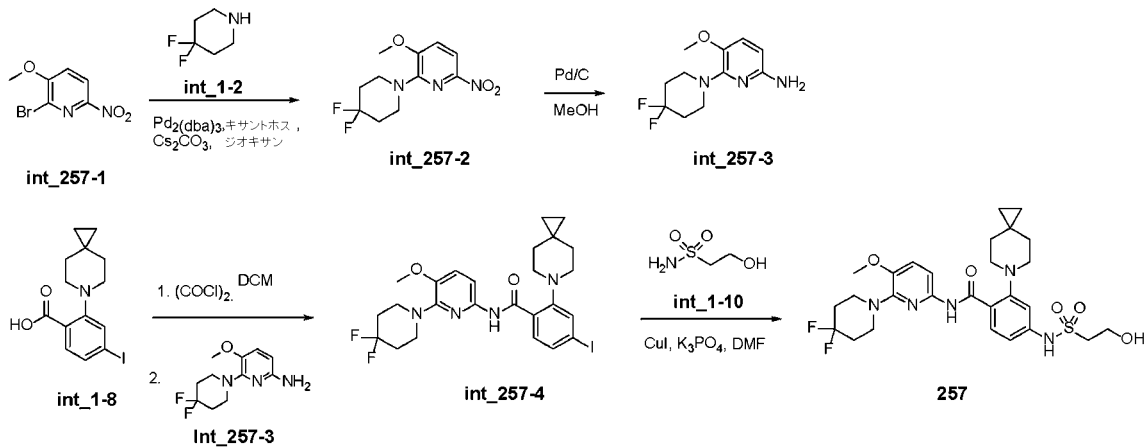
ESI-MS m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0223】

実施例11：化合物257の合成

【0224】

【化94】

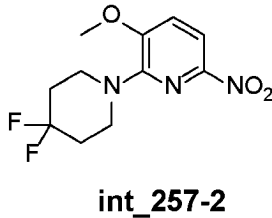


【0225】

ステップ1：化合物int_257-2の合成

【0226】

【化95】



【0227】

int_257-1 (25 g、107 mmol)をジオキサン (400 mL)に溶解し、int_1-2 (20 g、161 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 g、5.4 mmol)、キサントホス (3 g、5.4 mmol)、および Cs_2CO_3 (104 g、321 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、混合物を100 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を水 (500 mL)で希釈した。水相を酢酸エチル (500 mL \times 3)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 n -ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1)に付し、目的生成物 (5.5 g、収率：19%)を得た。

10

20

30

40

50

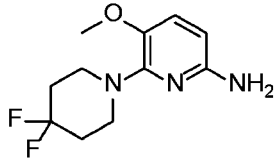
ESI-MS m/z : 274 $[M+H]^+$.

【0228】

ステップ2：化合物 *int_257-3* の合成

【0229】

【化96】



int_257-3

10

【0230】

int_257-2 (5.5 g, 20 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、Pd/C (2.00 g, 純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回パーズした。水素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 60 で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 (4.2 g, 収率: 86%) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

ESI-MS m/z : 244 $[M+H]^+$.

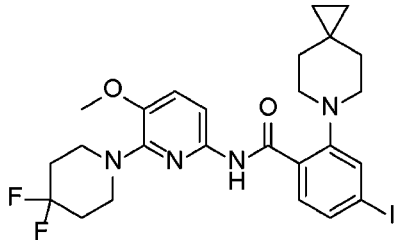
【0231】

20

ステップ3：化合物 *int_257-4* の合成

【0232】

【化97】



int_257-4

30

【0233】

int_1-8 (1.2 g, 3.36 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (888.4 mg, 7 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0234】

int_257-3 (0.7 g, 3.4 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、窒素雰囲気下で、NaH (720 mg, 18 mmol, 純度 60%) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を 40 に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、10 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, n-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、固体 (1.2 g, 収率: 71%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 583 $[M+H]^+$.

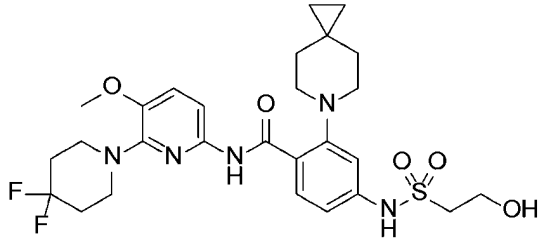
【0235】

ステップ4：化合物 257 の合成

【0236】

50

【化 9 8】



257

10

【0 2 3 7】

int_257-4 (1 g、1.7 mmol)、(1*S*, 2*S*)-*N,N'*-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン (122 mg、0.85 mmol)、ヨウ化第一銅 (164 mg、0.85 mmol)、およびリン酸カリウム (1.1 g、5.1 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (0.43 g、3.4 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、固体 (0.77 g、収率 : 77%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.81 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.09 (td, *J* = 14.1, 6.7 Hz, 4H), 1.72 (s, 4H), 0.38 (s, 4H)。

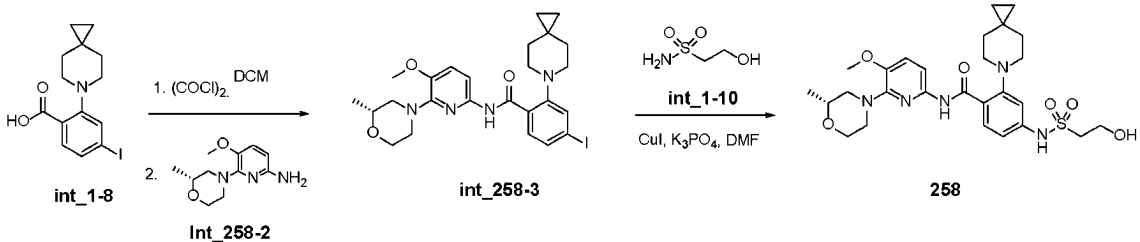
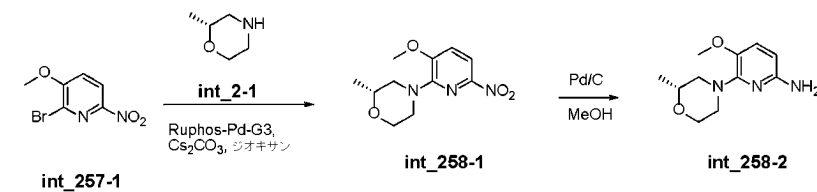
ESI-MS *m/z*: 580 [M+H]⁺。

【0 2 3 8】

実施例 12 : 化合物 258 の合成

【0 2 3 9】

【化 9 9】



40

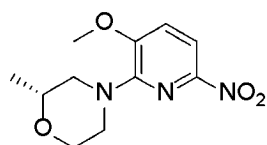
【0 2 4 0】

ステップ 1 : 化合物 int_258-1 の合成

【0 2 4 1】

50

【化100】

**int_258-1**

【0242】

int_257-1 (1 g、4.29 mmol) をジオキサン (30 mL) に溶解し、int_2-1 (480 mg、4.72 mmol)、Ruphos-Pd-G3 (360 mg、0.429 mmol)、および Cs₂CO₃ (2.8 g、8.58 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を水 (100 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) に供し、目的生成物 (780 mg、収率 : 71.8%) を得た。

10

ESI-MS m/z: 254 [M+H]⁺。

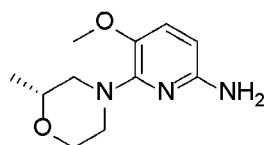
【0243】

20

ステップ 2 : 化合物 int_258-2 の合成

【0244】

【化101】

**int_258-2**

30

【0245】

int_258-1 (780 mg、3.08 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、Pd/C (200 mg、純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回パージした。水素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物 (550 mg、収率 : 80%) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

ESI-MS m/z: 224 [M+H]⁺。

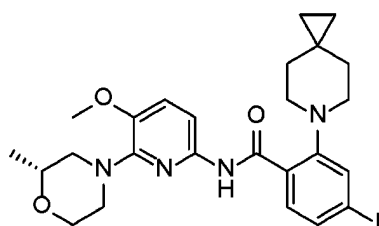
【0246】

ステップ 3 : 化合物 int_258-3 の合成

【0247】

40

【化102】

**int_258-3**

50

【0248】

int_1-8 (190 mg、0.532 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (888.4 mg、7 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0249】

int_258-2 (120 mg、0.532 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (72 mg、1.8 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温に加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、2時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、固体 (250 mg、収率: 82.7%) を得た。

10

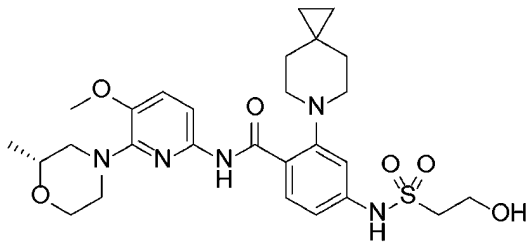
ESI-MS m/z: 563 [M+H]⁺。

【0250】

ステップ4: 化合物258の合成

【0251】

【化103】



20

258

【0252】

int_258-3 (250 mg、0.444 mmol)、(1S,2S)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン (32 mg、0.222 mmol)、ヨウ化第一銅 (42 mg、0.222 mmol)、およびリン酸カリウム (282 mg、1.332 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_1-10 (111 mg、0.888 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90℃に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (150 mg、収率: 60.4%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.77 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 6H), 3.65 (td, J = 11.7, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.76 (td, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.36 (s, 4H)。

40

ESI-MS m/z: 560 [M+H]⁺。

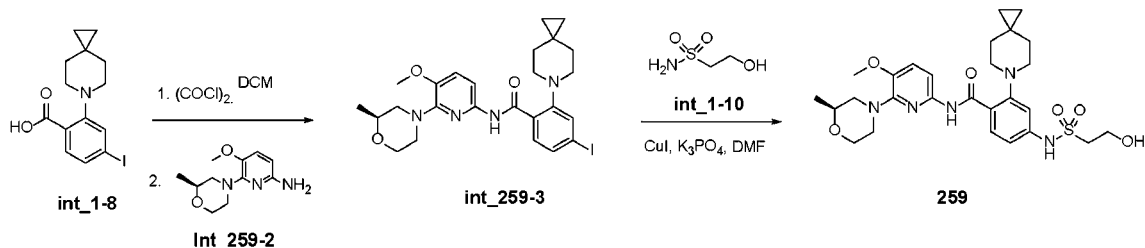
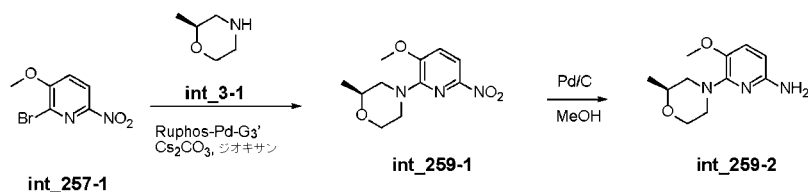
【0253】

実施例13: 化合物259の合成

【0254】

50

【化104】



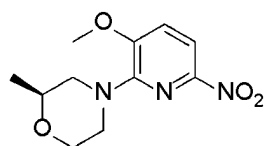
10

【0255】

ステップ1：化合物 int_259-1 の合成

【0256】

【化105】



20

【0257】

int_257-1 (1 g、4.29 mmol) をジオキサソラン (30 mL) に溶解し、int_3-1 (480 mg、4.72 mmol)、Ruphos-Pd-G3 (360 mg、0.429 mmol)、Cs₂CO₃ (2.7 g、8.38 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を100 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、12時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を水 (100 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1) に付し、目的生成物 (750 mg、収率: 69.4%) を得た。

30

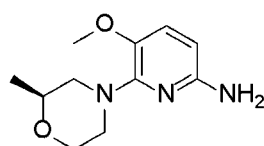
ESI-MS m/z: 254 [M+H]⁺。

【0258】

ステップ2：化合物 int_259-2 の合成

【0259】

【化106】



40

【0260】

int_259-1 (750 mg、2.964 mmol) をメタノール (20 mL) に

50

溶解し、Pd/C (200 mg、純度10%)を加えた。反応系を水素で3回ページした。水素雰囲気下、LC-MSが反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物(560 mg、収率:84.7%)を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

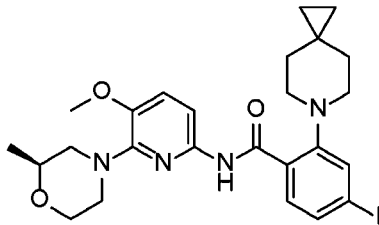
ESI-MS m/z: 224 [M+H]⁺。

【0261】

ステップ3: 化合物 int_259-3 の合成

【0262】

【化107】



int_259-3

10

【0263】

int_1-8 (335 mg、0.938 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、塩化オキサリル(888.4 mg、7 mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

20

【0264】

int_259-2 (200 mg、0.893 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、NaH(170 mg、4.465 mmol、純度60%)を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、2時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製し、固体(340 mg、収率:67.7%)を得た。

30

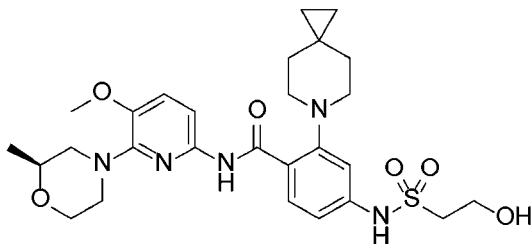
ESI-MS m/z: 563 [M+H]⁺。

【0265】

ステップ4: 化合物 259 の合成

【0266】

【化108】



259

40

【0267】

int_259-3 (340 mg、0.604 mmol)、(1S,2S)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン(44 mg、0.302 mmol)、ヨウ化第一銅(58 mg、0.302 mmol)、およびリン酸カリウム(384 mg、1.810 mmol)をDMF(15 mL)に溶解した。混合物をアルゴンで3回ページし、

50

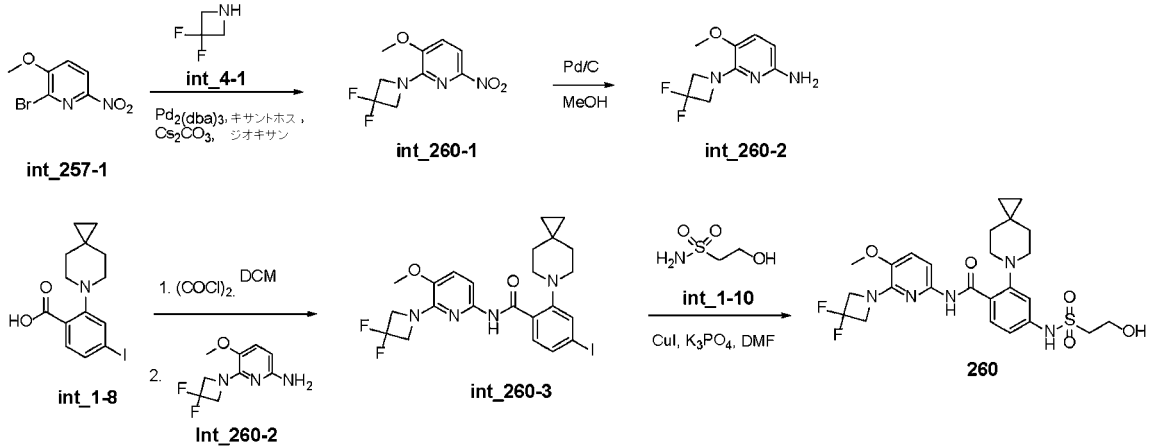
次いで *int*_1 - 10 (151 mg、1.210 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、固体 (150 mg、収率：44.4%) を得た。ESI-MS *m/z*: 560 [M+H]⁺。

【0268】

実施例 14：化合物 260 の合成

【0269】

【化109】



10

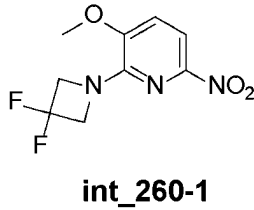
20

【0270】

ステップ 1：化合物 *int*_260 - 1 の合成

【0271】

【化110】



30

【0272】

*int*_257 - 1 (200 mg、0.858 mmol) をジオキサン (15 mL) に溶解し、*int*_4 - 1 (塩酸塩、167 mg、1.287 mmol)、Pd₂(dba)₃ (78 mg、0.086 mmol)、キサントホス (49 mg、0.086 mmol)、Cs₂CO₃ (839 mg、2.575 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を水 (50 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (80 mg、収率：36.7%) を得た。

40

ESI-MS *m/z*: 246 [M+H]⁺。

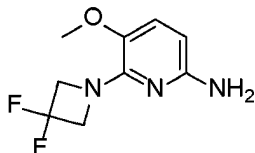
【0273】

ステップ 2：化合物 *int*_260 - 2 の合成

【0274】

50

【化 1 1 1】



int_260-2

【0 2 7 5】

int_260-1 (80 mg、0.858 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、Pd/C (20 mg、純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回ページした。水素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物 (60 mg、収率: 89.5%) を得た。粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

10

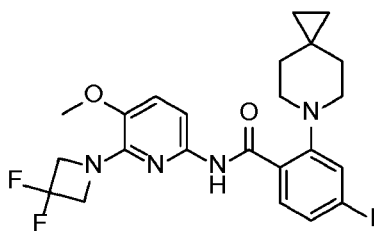
ESI-MS m/z: 216 [M+H]⁺。

【0 2 7 6】

ステップ 3: 化合物 int_260-3 の合成

【0 2 7 7】

【化 1 1 2】



int_260-3

20

【0 2 7 8】

int_1-8 (95 mg、0.266 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (380.7 mg、3 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

30

【0 2 7 9】

int_260-2 (60 mg、0.279 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (100 mg、4.166 mmol、純度 60%) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を 40 °C に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、2 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、固体 (80 mg、収率: 51.9%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 555 [M+H]⁺。

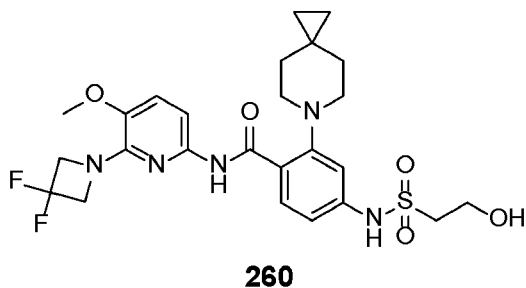
【0 2 8 0】

ステップ 4: 化合物 260 の合成

【0 2 8 1】

50

【化 1 1 3】



10

【0 2 8 2】

int_260-3 (80 mg、0.144 mmol)、(1S, 2S)-N, N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン (11 mg、0.072 mmol)、ヨウ化第一銅 (14 mg、0.072 mmol)、およびリン酸カリウム (92 mg、0.433 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (36 mg、0.289 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (40 mg、収率: 50.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 13.03 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 12.6$ Hz, 4H), 3.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 5H), 3.33 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.94-1.58 (m, 4H), 0.37 (s, 4H)。

20

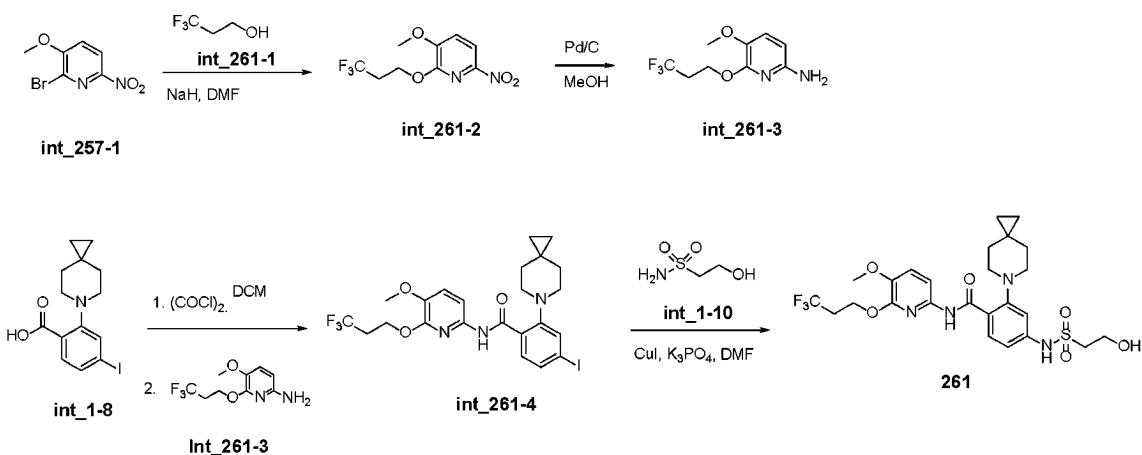
ESI-MS m/z : 552 $[M+H]^+$ 。

【0 2 8 3】

実施例 15 : 化合物 261 の合成

【0 2 8 4】

【化 1 1 4】



30

40

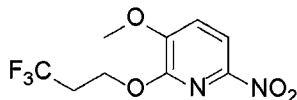
【0 2 8 5】

ステップ 1 : 化合物 int_261-2 の合成

【0 2 8 6】

50

【化 1 1 5】

**int_261-2**

【0 2 8 7】

int_261-1 (300 mg、2.618 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 0 °C で NaH (208 mg、5.2 mmol、純度 60%) を加えた。反応液を窒素雰囲気下、0 °C で 1 時間反応させた後、int_257-1 (610 mg、2.618 mmol) を加えた。混合物を 80 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (500 mg、収率：71.8%) を得た。

10

ESI-MS m/z: 267 [M+H]⁺。

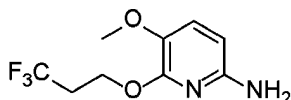
【0 2 8 8】

ステップ 2：化合物 int_261-3 の合成

【0 2 8 9】

20

【化 1 1 6】

**int_261-3**

【0 2 9 0】

int_261-2 (500 mg、1.880 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、Pd/C (50 mg、純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回パージした。窒素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物 (410 mg、収率：92.3%) を得た。粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

30

ESI-MS m/z: 237 [M+H]⁺。

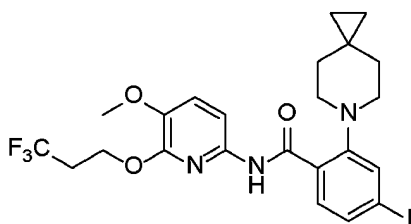
【0 2 9 1】

ステップ 3：化合物 int_261-4 の合成

【0 2 9 2】

【化 1 1 7】

40

**int_261-4**

【0 2 9 3】

int_1-8 (682 mg、1.910 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し

50

、塩化オキサリル (482 mg、3 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0294】

int_261-3 (450 mg、1.910 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (366 mg、9.550 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した後、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、2時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、固体 (500 mg、収率 : 45.9%) を得た。

10

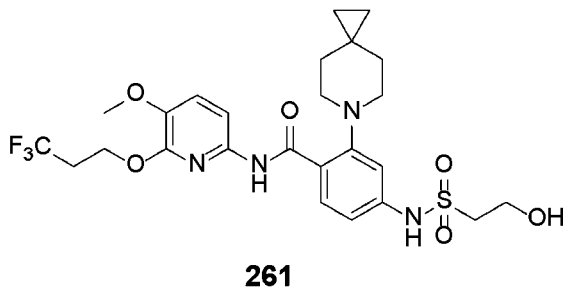
ESI-MS m/z: 576 [M+H]⁺。

【0295】

ステップ4 : 化合物261の合成

【0296】

【化118】



20

【0297】

int_261-4 (100 mg、0.174 mmol)、(1S, 2S)-N, N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン (13 mg、0.087 mmol)、ヨウ化第一銅 (17 mg、0.087 mmol)、およびリン酸カリウム (111 mg、0.523 mmol) をDMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いでint_1-10 (44 mg、0.348 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90℃に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (25 mg、収率 : 25.3%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.75 (qt, J = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 1.79 (s, 4H), 0.42 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 573 [M+H]⁺。

【0298】

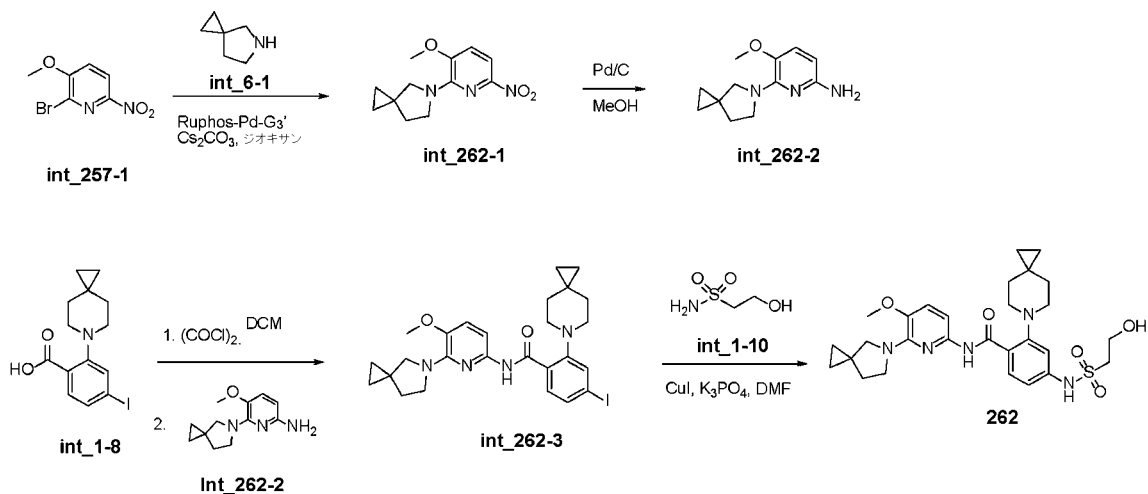
40

実施例16 : 化合物262の合成

【0299】

50

【化 1 1 9】



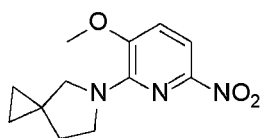
10

【0300】

ステップ 1 : 化合物 int_262-1 の合成

【0301】

【化 1 2 0】



int_262-1

20

【0302】

int_257-1 (348 mg、1.5 mmol) をジオキサソラン (15 mL) に溶解し、int_6-1 (塩酸塩、200 mg、1.5 mmol)、Ruphos-Pd-G3 (125 mg、0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (977 mg、3 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を水 (50 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (320 mg、収率 : 68.6%) を得た。

30

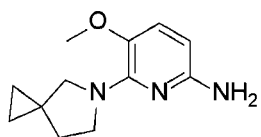
ESI-MS m/z: 250 [M+H]⁺。

【0303】

ステップ 2 : 化合物 int_262-2 の合成

【0304】

【化 1 2 1】



int_262-2

40

【0305】

int_262-1 (320 mg、1.28 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、Pd/C (30 mg、純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回ページした。水

50

素雰囲気下、LC-MSが反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物(165mg、収率：57.8%)を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

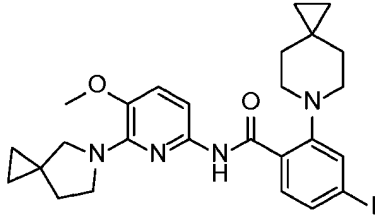
ESI-MS m/z : 220 $[M+H]^+$ 。

【0306】

ステップ3：化合物 int_262-3 の合成

【0307】

【化122】



int_262-3

10

【0308】

int_1-8 (270mg、0.752mmol)をDCM(10mL)に溶解し、塩化オキサリル(380.7mg、3mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

20

int_262-2 (165mg、0.752mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、素雰囲気下、NaH(150mg、3.76mmol、純度60%)を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温に加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、2時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製し、固体(170mg、収率：40.4%)を得た。

ESI-MS m/z : 559 $[M+H]^+$ 。

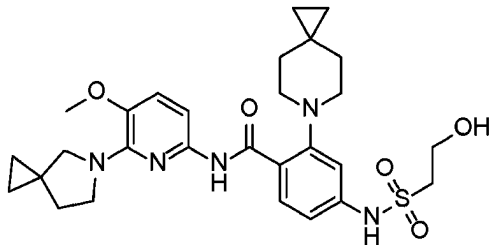
【0309】

30

ステップ4：化合物 262 の合成

【0310】

【化123】



262

40

【0311】

int_262-3 (170mg、0.304mmol)、(1S,2S)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン(22mg、0.152mmol)、ヨウ化第一銅(29mg、0.152mmol)、およびリン酸カリウム(193mg、912mmol)をDMF(10mL)に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いでint_1-10(76mg、0.608mmol)を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90℃に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムク

50

ロマトグラフィーで精製して固体 (1 2 0 m g 、 収率 : 7 1 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 1 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (d t , J = 7 . 0 , 3 . 6 H z , 4 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 2 H) , 2 . 9 3 (d , J = 5 . 2 H z , 4 H) , 1 . 7 9 (s , 6 H) , 0 . 5 7 (s , 4 H) , 0 . 3 3 (s , 4 H) 。

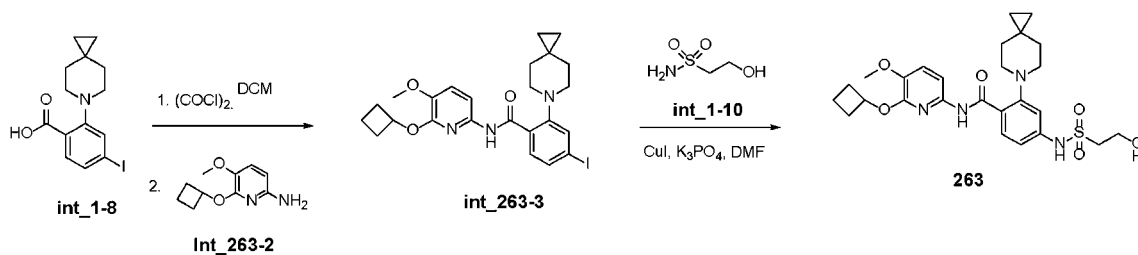
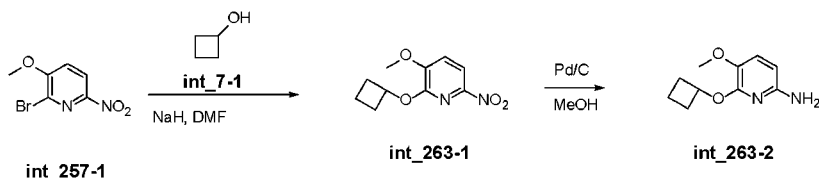
ESI-MS m/z : 556 [M+H]⁺。

【 0 3 1 2 】

実施例 1 7 : 化合物 2 6 3 の合成

【 0 3 1 3 】

【 化 1 2 4 】

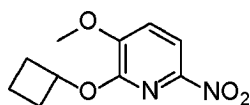


【 0 3 1 4 】

ステップ 1 : 化合物 i n t _ 2 6 3 - 1 の合成

【 0 3 1 5 】

【 化 1 2 5 】



int_263-1

【 0 3 1 6 】

i n t _ 7 - 1 (4 6 0 m g 、 1 . 9 7 4 m m o l) を D M F (2 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下 0 で NaH (5 1 0 m g 、 3 . 9 4 8 m m o l 、 純度 6 0 %) を加えた。反応液を窒素雰囲気下、0 で 1 時間インキュベートして反応させ、次いで、i n t _ 2 5 7 - 1 (1 . 5 g 、 1 . 9 7 4 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、2 4 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (5 0 m L) で希釈し、水相を酢酸エチル (5 0 m L x 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (3 0 0 m g 、 収率 : 6 7 . 9 %) を得た。

ESI-MS m/z : 225 [M+H]⁺。

【 0 3 1 7 】

ステップ 2 : 化合物 i n t _ 2 6 3 - 2 の合成

【 0 3 1 8 】

10

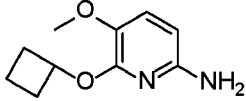
20

30

40

50

【化 1 2 6】

**int_263-2**

【0 3 1 9】

int_263-1 (300 mg、1.339 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、Pd/C (30 mg、純度 10%) を加えた。反応系を水素で 3 回ページした。水素雰囲気下、LC-MS が反応完了を示すまで、反応液を室温で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 (255 mg、収率: 98%) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

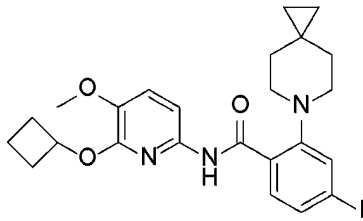
ESI-MS m/z: 195 [M+H]⁺。

【0 3 2 0】

ステップ 3: 化合物 int_262-3 の合成

【0 3 2 1】

【化 1 2 7】

**int_263-3**

【0 3 2 2】

int_1-8 (552 mg、1.546 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (482 mg、3 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0 3 2 3】

int_263-2 (300 mg、1.546 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (180 mg、4.5 mmol、純度 60%) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を 40 °C に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、2 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (510 mg、収率: 63.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 534 [M+H]⁺。

【0 3 2 4】

ステップ 4: 化合物 263 の合成

【0 3 2 5】

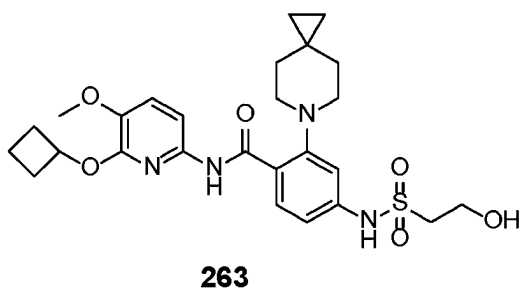
20

30

40

50

【化 1 2 8】



10

【 0 3 2 6】

int_263-3 (150 mg、0.281 mmol)、(1*S*, 2*S*)-*N,N'*-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン (21 mg、0.141 mmol)、ヨウ化第一銅 (27 mg、0.141 mmol)、およびリン酸カリウム (180 mg、0.843 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (70 mg、0.562 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (55 mg、収率: 36.9%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.63 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 5H), 2.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.08 (dtd, *J* = 12.5, 10.0, 8.0 Hz, 2H), 1.80-1.53 (m, 6H), 0.41 (s, 4H)。

ESI-MS *m/z*: 531 [M+H]⁺。

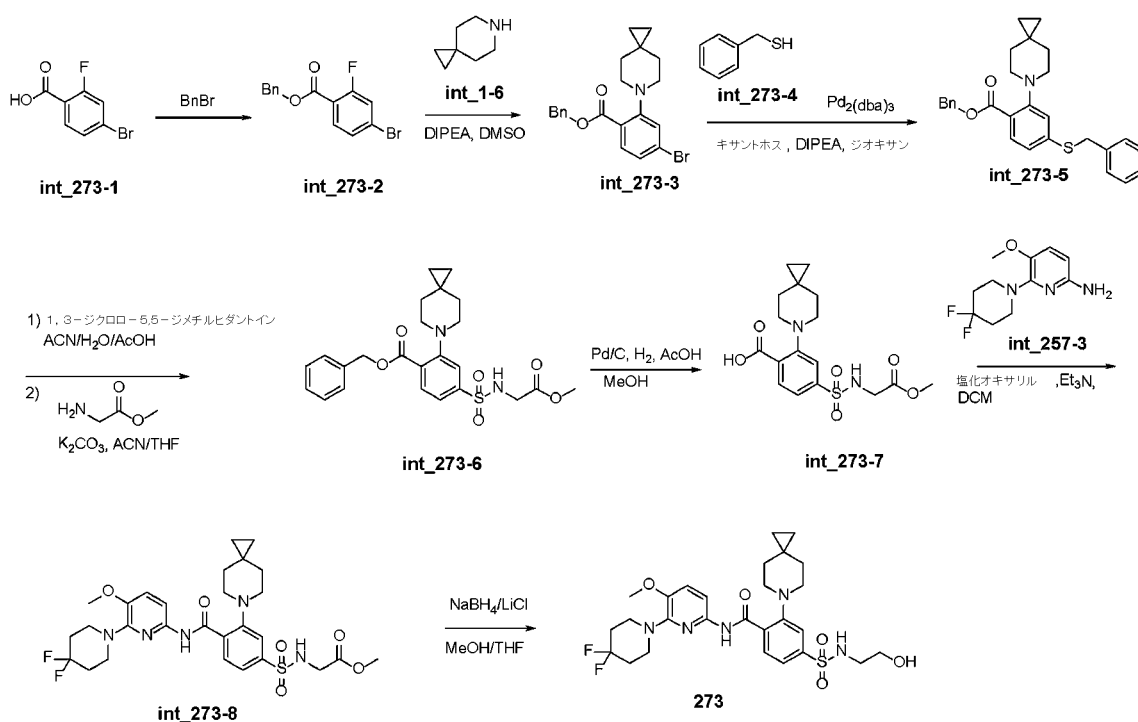
20

【 0 3 2 7】

実施例 18 : 化合物 273 の合成

【 0 3 2 8】

【化 1 2 9】



30

40

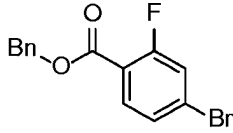
【 0 3 2 9】

50

ステップ 1 : 化合物 *int_273-2* の合成

【 0 3 3 0 】

【 化 1 3 0 】



int_273-2

10

【 0 3 3 1 】

int_273-1 (5 g、22.8 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (4.9 g、46.2 mmol) および臭化ベンジル (5.9 g、34.5 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で 24 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (200 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン / 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的生成物 (6.9 g、収率 : 99%) を得た。

ESI-MS *m/z*: 309 [M+H]⁺。

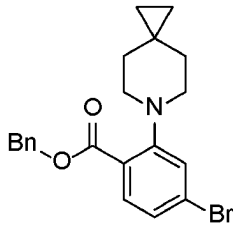
【 0 3 3 2 】

20

ステップ 2 : 化合物 *int_273-3* の合成

【 0 3 3 3 】

【 化 1 3 1 】



int_273-3

30

【 0 3 3 4 】

int_273-2 (5 g、16.2 mmol) を DMSO (20 mL) に溶解し、DIPEA (6.3 g、48.8 mmol) および *int_1-6* (塩酸塩、4.8 g、32.5 mmol) を加えた。混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (100 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン / 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的生成物 (6.1 g、収率 : 92%) を得た。

ESI-MS *m/z*: 400 [M+H]⁺。

【 0 3 3 5 】

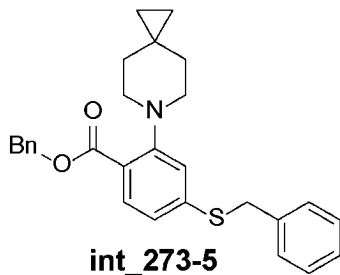
40

ステップ 3 : 化合物 *int_273-5* の合成

【 0 3 3 6 】

50

【化132】



10

【0337】

int_273-3 (6.1 g, 15.3 mmol) をジオキサン (40 mL) に溶解し、ベンジルメルカプタン (5.7 g, 45.9 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2 g, 2.2 mmol)、キサントホス (2 g, 3.6 mmol) および DIPEA (7.9 g, 61.2 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (100 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、目的生成物 (6.7 g, 収率: 97%) を得た。

20

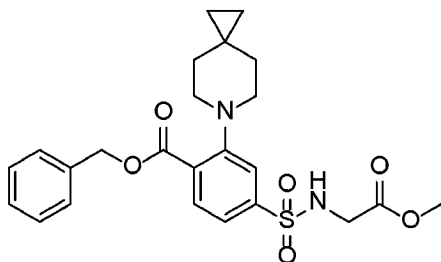
ESI-MS m/z: 444 [M+H]⁺。

【0338】

ステップ 4 : 化合物 int_273-6 の合成

【0339】

【化133】



int_273-6

30

【0340】

int_273-5 (16.3 g, 43.9 mmol) を、アセトニトリル/水/酢酸の混合溶媒 (40 mL / 1 mL / 0.5 mL) に溶解し、氷浴下でジクロロヒダントイン (3.4 g, 17.3 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 0 で攪拌し、LC-MS が反応の完了を示すまで、0.5 時間反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物を、アセトニトリルとテトラヒドロフランとの混合溶液 (30 mL / 10 mL) に溶解し、グリシンメチルエステル塩酸塩 (5.4 g, 43 mmol) および炭酸カリウム (12 g, 87 mmol) を加えた。混合物を、LC-MS が反応の完了を示すまで、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、目的生成物 (3.2 g, 収率: 80%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 473 [M+H]⁺。

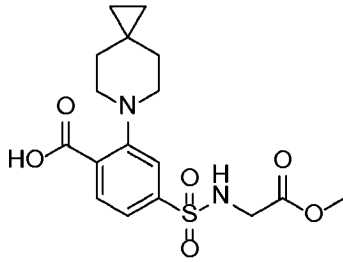
50

【 0 3 4 1 】

ステップ 5 : 化合物 *int_273-7* の合成

【 0 3 4 2 】

【 化 1 3 4 】

**int_273-7**

10

【 0 3 4 3 】

int_273-6 (3.2 g、6.8 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、Pd/C (1.00 g、純度 10%) および 5 滴の酢酸を加えた。反応系を水素で 3 回パージした。水素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 50 で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た (2.5 g、収率: 96%)。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

20

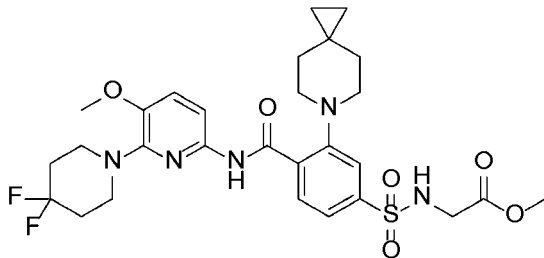
ESI-MS m/z : 383 [M+H]⁺。

【 0 3 4 4 】

ステップ 6 : 化合物 *int_273-8* の合成

【 0 3 4 5 】

【 化 1 3 5 】

**int_273-8**

30

【 0 3 4 6 】

int_273-7 (0.5 g、1.3 mmol) を DCM (15 mL) に溶解し、塩化オキサリル (888 mg、7 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。塩化アシルをテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、*int_257-3* (318 mg、1.3 mmol) およびトリエチルアミン (1.3 g、13 mmol) を、氷浴下でゆっくり加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で 1 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (250 mg、収率: 31%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 4H), 0.36 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 608 [M+H]⁺。

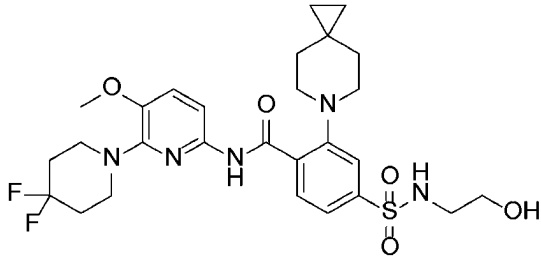
50

【 0 3 4 7 】

ステップ 7 : 化合物 2 7 3 の合成

【 0 3 4 8 】

【 化 1 3 6 】

**273**

10

【 0 3 4 9 】

int_273 - 8 (2 3 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を、メタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒 (5 m L / 5 m L) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (4 3 m g 、 1 . 1 m m o l) および塩化リチウム (4 8 m g 、 1 . 1 m m o l) を氷浴下でゆっくり加えた。LC - MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 3 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (2 0 m L) で希釈し、水相を酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (2 1 0 m g 、 収率 : 9 5 %) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 12.75 (s , 1 H) , 8.23 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 7.79 (d d , J = 5.1 , 3.4 H z , 2 H) , 7.67 (d d , J = 8.2 , 1.7 H z , 1 H) , 7.37 (d , J = 8.6 H z , 1 H) , 4.73 (s , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 3.51 (t , J = 5.7 H z , 4 H) , 3.42 - 3.36 (m , 2 H) , 3.03 (t , J = 5.3 H z , 4 H) , 2.81 (t , J = 6.2 H z , 2 H) , 2.05 (q , J = 11.2 , 8.5 H z , 4 H) , 1.70 (m , 4 H) , 0.36 (s , 4 H) 。

ESI - MS m / z : 580 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 5 0 】

実施例 1 9 : 化合物 3 2 1 の合成

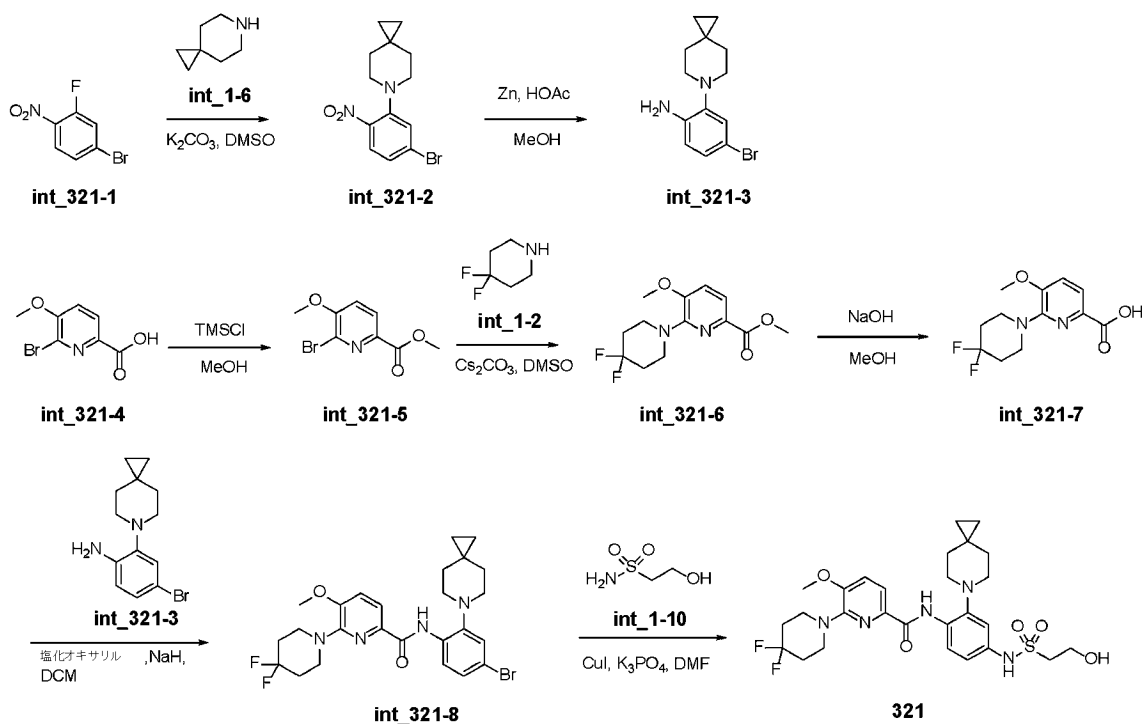
30

【 0 3 5 1 】

40

50

【化 1 3 7】



10

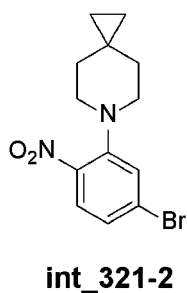
20

【0 3 5 2】

ステップ 1 : 化合物 int_321-2 の合成

【0 3 5 3】

【化 1 3 8】



30

【0 3 5 4】

int_321-1 (1 g、4.55 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、int_1-6 (670 mg、4.55 mmol) および炭酸カリウム (1.8 g、13.64 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を 100 で 3 時間インキュベートして反応させた。反応液を減圧下で濃縮し、水 100 mL を加えた。水相を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物 (1.5 g、収率：100%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 311 [M+H]⁺。

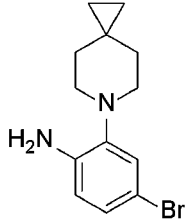
【0 3 5 5】

ステップ 2 : 化合物 int_321-3 の合成

【0 3 5 6】

50

【化 1 3 9】

**int_321-3**

10

【 0 3 5 7】

int_321-2 (1.5 g、4.82 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、20 mL の酢酸を加えた。混合物を氷浴下で10分間攪拌し、亜鉛粉末 (1.5 g、24.10 mmol) を少量ずつ加えた。反応液を室温に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、1時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物に水100 mLを加え、水相をジクロロメタン (200 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物 (1 g、収率：77%) を得た。

ESI-MS m/z: 281 [M+H]⁺。

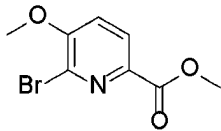
【 0 3 5 8】

20

ステップ3：化合物 int_321-5 の合成

【 0 3 5 9】

【化 1 4 0】

**int_321-5**

30

【 0 3 6 0】

int_321-4 (5 g、21.55 mmol) をメタノール (100 mL) に懸濁し、トリメチルクロロシラン (7 g、64.65 mmol) を加えた。反応液を室温で4時間反応させ、LC-MS が反応の完了を示すまで、徐々に清澄化した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (5.2 g、収率：98%) を得た。

ESI-MS m/z: 246 [M+H]⁺。

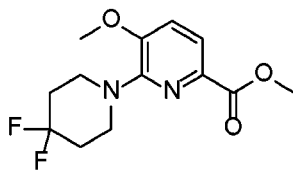
【 0 3 6 1】

ステップ4：化合物 int_321-6 の合成

【 0 3 6 2】

【化 1 4 1】

40

**int_321-6**

【 0 3 6 3】

int_321-5 (5 g、16.2 mmol) を1,4-ジオキサン (100 mL) 50

に溶解し、炭酸セシウム (20 g、63.4 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.9 g、2.11 mmol)、キサントホス (1.2 g、2.11 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下で、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、18 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (300 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (300 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、目的生成物 (4.3 g、収率 : 71%) を得た。

ESI-MS m/z : 287 [M+H]⁺。

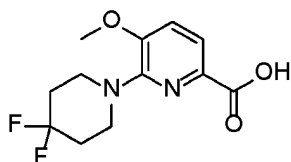
【0364】

10

ステップ 5 : 化合物 int_321-7 の合成

【0365】

【化142】



int_321-7

20

【0366】

int_273-6 (4.3 g、15.02 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、NaOH (2 M、20 mL) を室温で撹拌しながら加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 4 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して固体を得た。固体に水 (100 mL) を加えた。水相をジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (2 g、収率 : 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 273 [M+H]⁺。

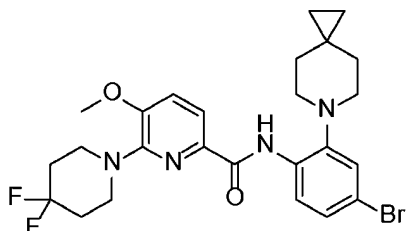
【0367】

30

ステップ 6 : 化合物 int_321-8 の合成

【0368】

【化143】



int_321-8

40

【0369】

int_321-7 (2 g、7.37 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1.4 g、11 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間撹拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_321-3 (2.1 g、7.37 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (2.9 g、73.7 mmol、純度 60%) を氷浴下でゆっくり加えた。反応液を室温で 1 時間反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 40 で 5 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (1

50

00 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的生成物 (3.7 g、収率 : 95%) を得た。

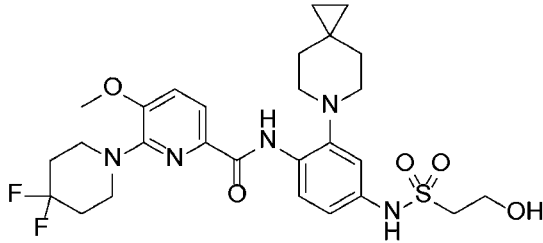
ESI-MS m/z: 535 [M+H]⁺。

【0370】

ステップ7 : 化合物321の合成

【0371】

【化144】



321

10

【0372】

int_321-8 (500 mg、0.94 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (66 mg、0.47 mmol)、ヨウ化第一銅 (89 mg、0.47 mmol)、およびリン酸カリウム (596 mg、2.8 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。int_1-10 (266 mg、1.87 mmol) を加える前に、混合物をアルゴンで3回パージした。アルゴン雰囲気下、反応液をマイクロ波で130 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、3.5時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (260 mg、収率 : 48%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.13 (tt, J = 13.7, 5.6 Hz, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.33 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 580 [M+H]⁺。

【0373】

実施例20 : 化合物337の合成

【0374】

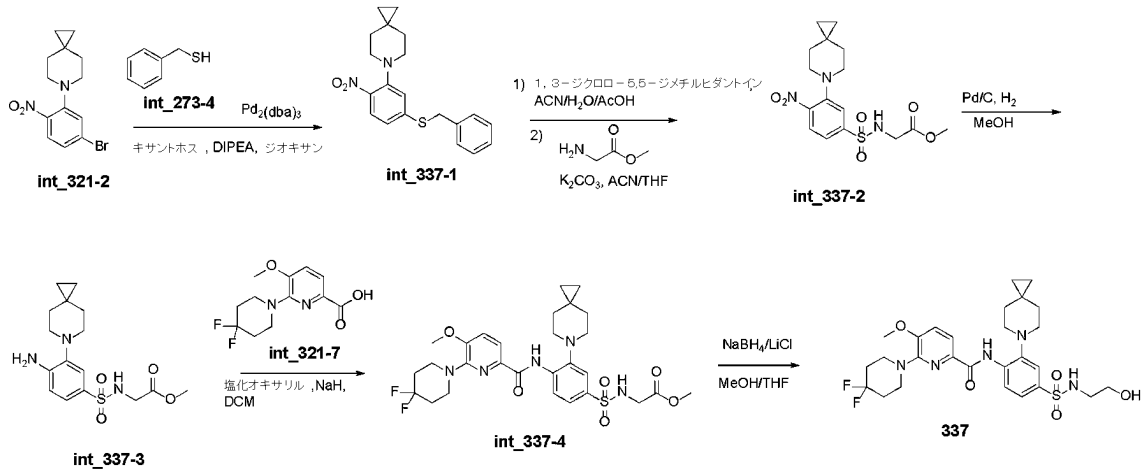
20

30

40

50

【化 1 4 5】



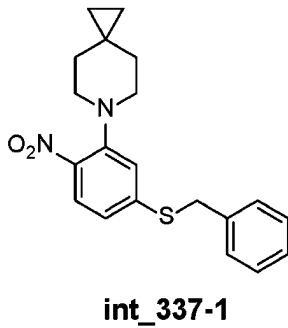
10

【0 3 7 5】

ステップ 1 : 化合物 int_337-1 の合成

【0 3 7 6】

【化 1 4 6】



20

【0 3 7 7】

int_321-2 (2 g、6.43 mmol) をジオキサソ (30 mL) に溶解し、ベンジルメルカプタン (2.4 g、19.28 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (300 mg、0.33 mmol)、キサントホス (300 mg、0.54 mmol) および DIPEA (3.3 g、25.72 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 100 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (100 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (100 mL \times 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (1.7 g、収率 : 74.9%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

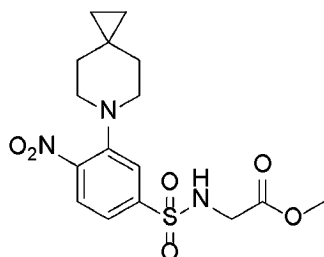
【0 3 7 8】

ステップ 2 : 化合物 int_337-2 の合成

【0 3 7 9】

50

【化147】



int_337-2

10

【0380】

int_337-1 (360 mg、1.02 mmol) をアセトニトリル/水/酢酸の混合溶媒 (30 mL / 1 mL / 1 mL) に溶解し、氷浴下でジクロロヒダントイン (402 mg、2.04 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を 0 で攪拌し、LC-MS が反応の完了を示すまで 0.5 時間反応させた。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物を、アセトニトリルとテトラヒドロフランとの混合溶液 (30 mL / 10 mL) に溶解し、グリシンメチルエステル塩酸塩 (1 g、7.96 mmol) および炭酸カリウム (3.3 g、24 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (100 mg、収率: 25.6%) を得た。

20

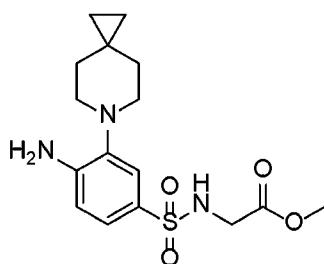
ESI-MS m/z : 384 $[M+H]^+$ 。

【0381】

ステップ3: 化合物 int_337-3 の合成

【0382】

【化148】



int_337-3

30

【0383】

int_337-2 (100 mg、0.261 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、Pd/C (30 mg、純度 10%) および 5 滴の酢酸を加えた。反応系を水素で 3 回パージした。水素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 (90 mg、収率: 97.8%) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

40

ESI-MS m/z : 354 $[M+H]^+$ 。

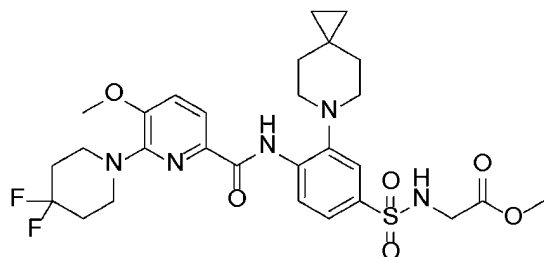
【0384】

ステップ4: 化合物 int_337-4 の合成

【0385】

50

【化149】



int_337-4

10

【0386】

int_321-7 (220 mg、0.809 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1 g、8 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_337-3 (140 mg、0.396 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (56 mg、1.4 mmol、純度60%) をゆっくり加えた。反応液を室温で1時間インキュベートして反応させ、次いで、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を40 で5時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (30 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (30 mL x 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (100 mg、収率：41.7%) を得た。

20

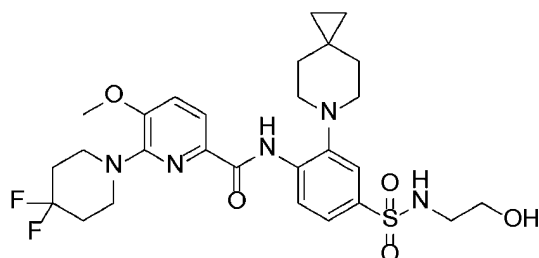
ESI-MS m/z : 608 $[M+H]^+$ 。

【0387】

ステップ5：化合物337の合成

【0388】

【化150】



337

30

【0389】

int_337-4 (100 mg、0.165 mmol) を、メタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒 (5 mL / 5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (38 mg、1 mmol) および塩化リチウム (42 mg、1 mmol) を氷浴下でゆっくり加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で3時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (20 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (82 mg、収率：85.8%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.66 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.81 (dt, $J = 37.8, 5.6$ Hz, 6H), 2.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.55 (s, 4H), 0.35 (s, 4H)。

50

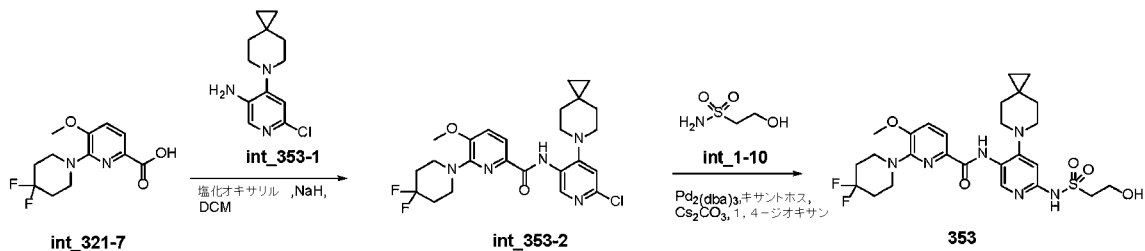
ESI-MS m/z: 580 [M+H]⁺.

【 0 3 9 0 】

実施例 2 1 : 化合物 3 5 3 の合成

【 0 3 9 1 】

【 化 1 5 1 】



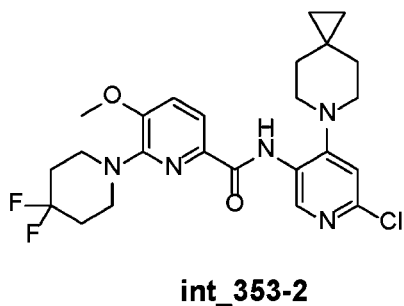
10

【 0 3 9 2 】

ステップ 1 : 化合物 i n t _ 3 5 3 - 2 の合成

【 0 3 9 3 】

【 化 1 5 2 】



20

【 0 3 9 4 】

int_321-7 (50 mg、0.184 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、塩化オキサリル (12 mg、1 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_353-1 (44 mg、0.185 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (50 mg、1.25 mmol、純度 60%) をゆっくり加えた。反応液を室温で 1 時間インキュベートして反応させ、調製した塩化アシル生成物を反応液に加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 5 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (10 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (50 mg、収率: 55%) を得た。

30

ESI-MS m/z: 492 [M+H]⁺.

【 0 3 9 5 】

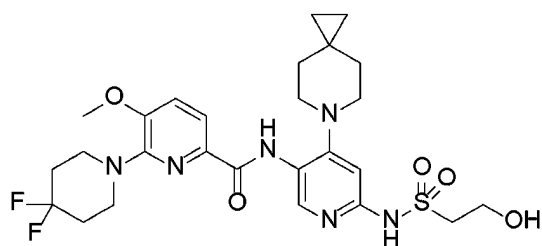
ステップ 2 : 化合物 3 5 3 の合成

【 0 3 9 6 】

40

50

【化 1 5 3】



353

10

【 0 3 9 7】

int_353-2 (190 mg、0.39 mmol)、炭酸セシウム (129.8 mg、1.16 mmol)、Pd₂(dba)₃ (95 mg、0.218 mmol)、キサントホス (95 mg、0.346 mmol) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (97.2 mg、0.78 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 110 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (56 mg、収率：27%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.47 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 581 [M+H]⁺。

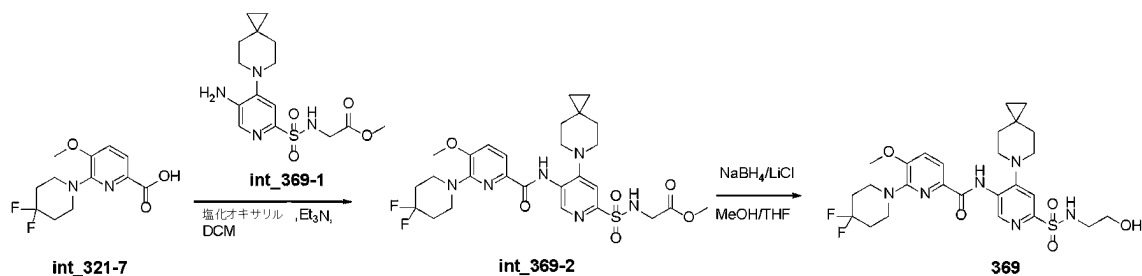
20

【 0 3 9 8】

実施例 22：化合物 369 の合成

【 0 3 9 9】

【化 1 5 4】



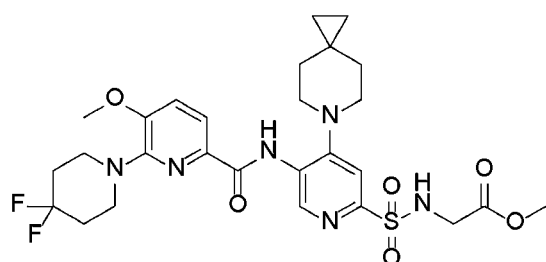
30

【 0 4 0 0】

ステップ 1：化合物 int_369-2 の合成

【 0 4 0 1】

【化 1 5 5】



int_369-2

40

50

【0402】

int_321-7 (27 mg、0.1 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、塩化オキサリル (12 mg、1 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。int_369-1 (37 mg、0.1 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (202 mg、2 mmol) および調製した塩化アシル生成物を氷浴下でゆっくり加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 40 で 12 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (10 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (2 mg、収率: 3.3%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 11.2$ Hz, 6H), 3.31 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.21-1.95 (m, 4H), 1.53 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 0.34 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 609 [M+H] $^+$ 。

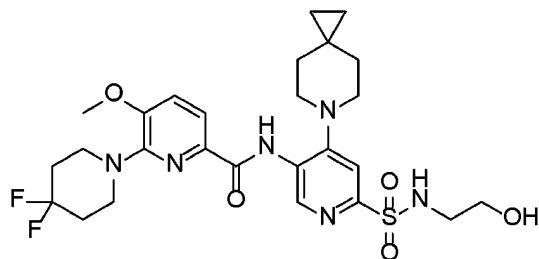
【0403】

ステップ 2 : 化合物 369 の合成

【0404】

20

【化156】



369

30

【0405】

int_369-2 (70 mg、0.115 mmol) をメタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒 (5 mL / 5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (38 mg、1 mmol) および塩化リチウム (42 mg、1 mmol) を氷浴下でゆっくり加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 3 時間インキュベートして反応させた。反応液を水 (20 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (9 mg、収率: 12.9%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 10.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.97 (dt, $J = 26.4, 6.1$ Hz, 6H), 2.27-2.04 (m, 4H), 1.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 0.34 (s, 4H)。

40

ESI-MS m/z : 581 [M+H] $^+$ 。

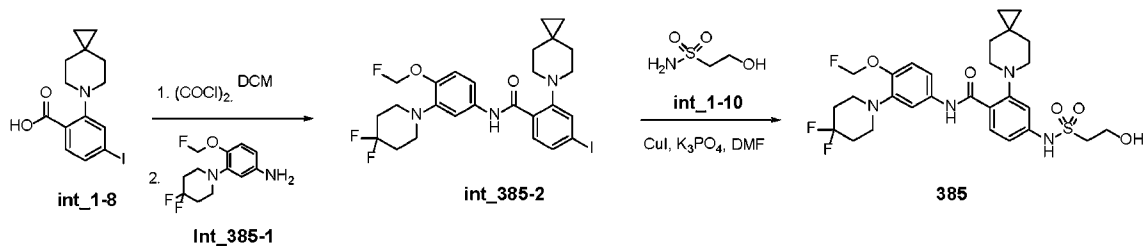
【0406】

実施例 23 : 化合物 385 の合成

【0407】

50

【化157】



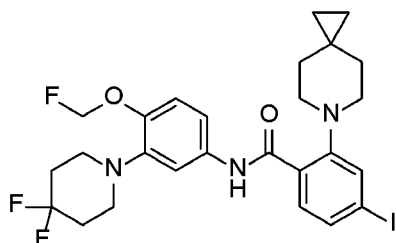
【0408】

10

ステップ1：化合物 **int_385-2** の合成

【0409】

【化158】

**int_385-2**

20

【0410】

int_1-8 (150 mg、0.42 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (507 mg、4 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0411】

int_385-1 (70 mg、0.28 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、 NaH (67 mg、1.68 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温に加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、10時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、固体 (140 mg、収率：87%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

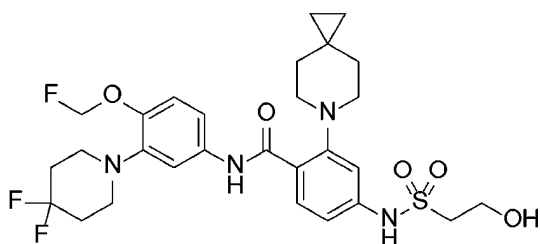
【0412】

ステップ2：化合物 **385** の合成

【0413】

【化159】

40

**385**

【0414】

50

int_385-2 (140 mg、0.23 mmol)、(1S, 2S)-N, N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン (16 mg、0.115 mmol)、ヨウ化第一銅 (22 mg、0.115 mmol)、およびリン酸カリウム (146 mg、0.69 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_1-10 (58 mg、0.46 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、固体 (77 mg、収率：56.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.14 (tt, J = 13.1, 5.4 Hz, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.43 (s, 4H).

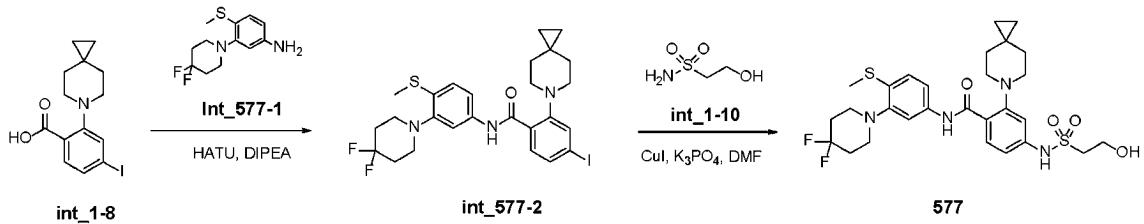
ESI-MS m/z: 597 [M+H]⁺.

【0415】

実施例24：化合物577の合成

【0416】

【化160】

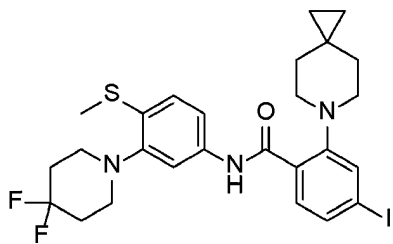


【0417】

ステップ1：化合物int_577-2の合成

【0418】

【化161】



【0419】

int_1-8 (138 mg、0.387 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、DMF (10 mL) 中の int_577-1 (100 mg、0.387 mmol)、HATU (294 mg、0.774 mmol) および DIPEA (193.8 mg、1.5 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、反応液を60 に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (130 mg、収率：56%) を得た。

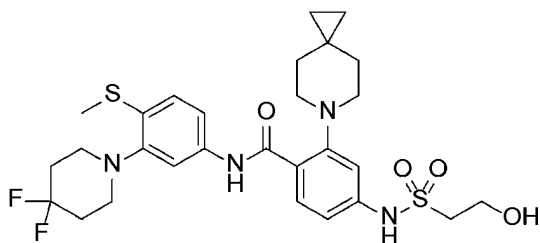
ESI-MS m/z: 598 [M+H]⁺.

【0420】

ステップ2：化合物577の合成

【0421】

【化 1 6 2】



577

10

【0 4 2 2】

int_577-2 (130 mg、0.217 mmol)、(1S, 2S)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン (9 mg、0.065 mmol)、ヨウ化第一銅 (12 mg、0.065 mmol)、およびリン酸カリウム (138 mg、0.653 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (54 mg、0.435 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (80 mg、収率 : 62%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.76 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (dt, $J = 14.3, 7.9$ Hz, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

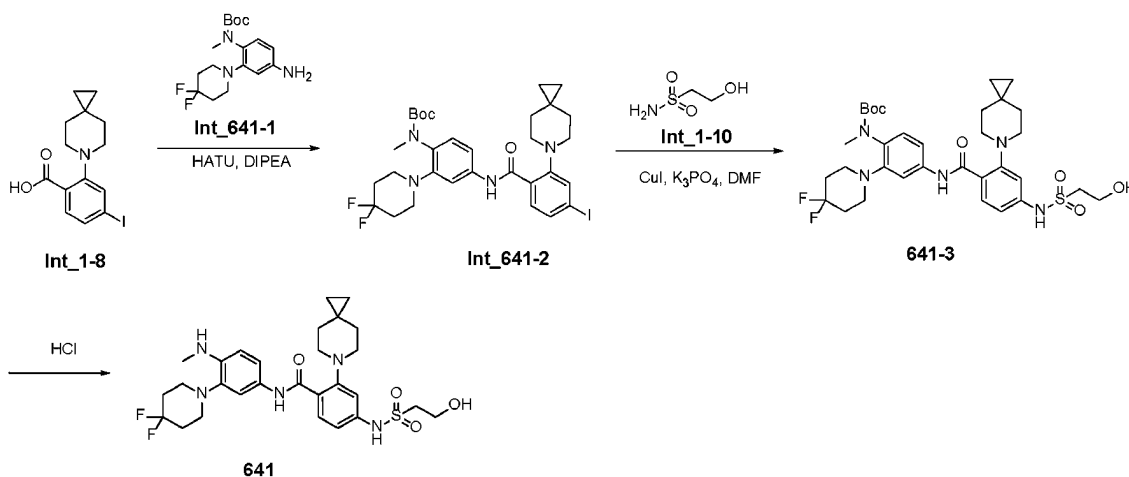
【0 4 2 3】

実施例 25 : 化合物 641 の合成

【0 4 2 4】

30

【化 1 6 3】



40

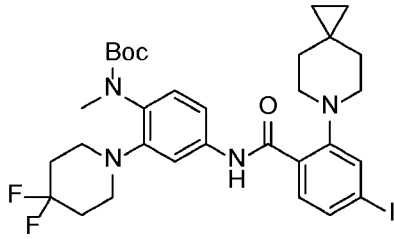
【0 4 2 5】

ステップ 1 : 化合物 int_641-2 の合成

【0 4 2 6】

50

【化164】



Int_641-2

10

【0427】

int_1-8 (100 mg、0.29 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、DMF (8 mL) 中の int_641-1 (100 mg、0.29 mmol)、HATU (220 mg、0.585 mmol) および DIPEA (193.8 mg、1.5 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 12 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (110 mg、収率：55.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 681 [M+H]⁺。

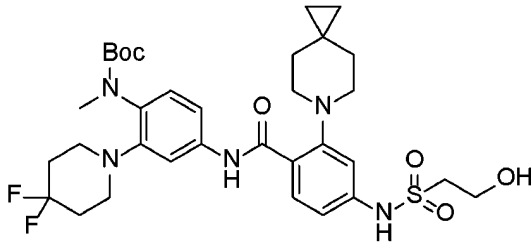
【0428】

ステップ 2：化合物 int_641-3 の合成

20

【0429】

【化165】



641-3

30

【0430】

int_641-2 (160 mg、0.235 mmol)、(1S, 2S)-(+)-N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサジアミン (17 mg、0.117 mmol)、ヨウ化第一銅 (22 mg、0.117 mmol)、およびリン酸カリウム (150 mg、0.705 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージしてから、int_1-10 (60 mg、0.47 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (110 mg、収率：69.1%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 678 [M+H]⁺。

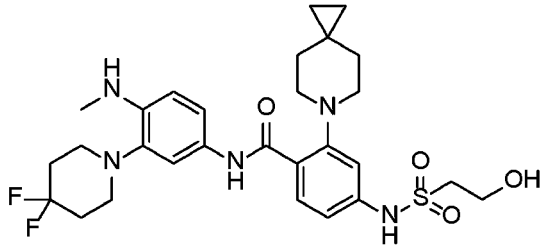
【0431】

ステップ 3：化合物 641 の合成

【0432】

50

【化 1 6 6】



641

10

【0 4 3 3】

int_641-3 (110 mg、0.162 mmol) をメタノール/塩酸 (4 N、15 mL) に溶解し、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間インキュベートして反応させた。反応液をロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (60 mg、収率: 64.5%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 12.26 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.07-2.98 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.12 (ddt, $J = 16.7, 11.5, 5.6$ Hz, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.40 (s, 4H)。

20

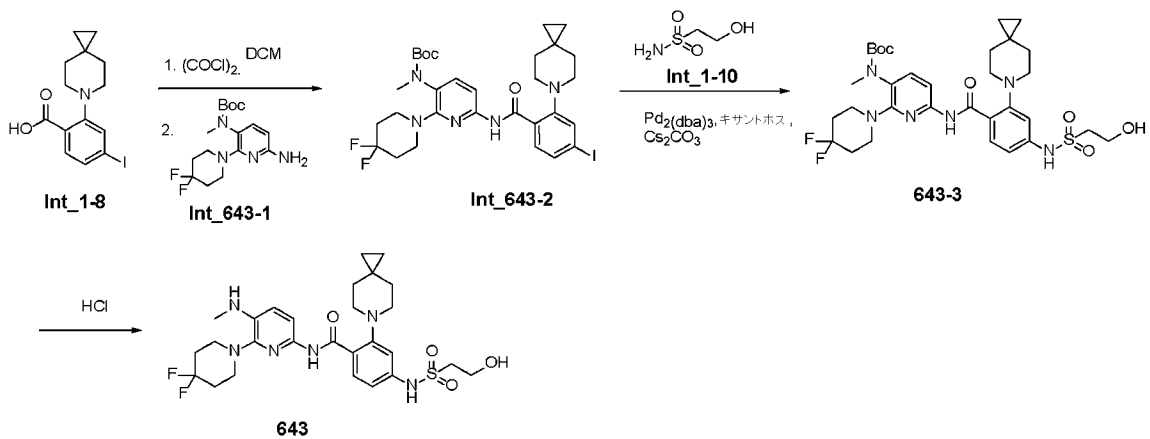
ESI-MS m/z : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 4 3 4】

実施例 26 : 化合物 643 の合成

【0 4 3 5】

【化 1 6 7】



30

【0 4 3 6】

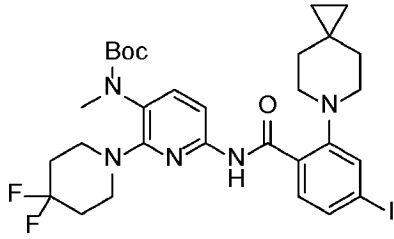
ステップ 1 : 化合物 int_643-2 の合成

40

【0 4 3 7】

50

【化 1 6 8】



Int_643-2

10

【0 4 3 8】

int_1 - 8 (1.17 g、3.3 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (1.9 g、15 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0 4 3 9】

int_643 - 1 (800 mg、3.3 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (666 mg、6.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 6 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、固体 (1.1 g、収率 : 57.8%) を得た。

20

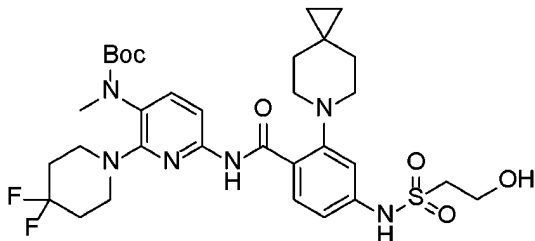
ESI-MS m/z: 682 [M+H]⁺。

【0 4 4 0】

ステップ 2 : 化合物 int_643 - 3 の合成

【0 4 4 1】

【化 1 6 9】



643-3

30

【0 4 4 2】

int_643 - 2 (1.1 g、1.89 mmol)、炭酸セシウム (921 mg、2.83 mmol)、Pd₂(dba)₃ (35 mg、0.037 mmol)、およびキサントホス (27 mg、0.056 mmol) を 1,4-ジオキサン (40 mL) に溶解し、int_1 - 10 (473 mg、3.78 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 °C に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、12 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (550 mg、収率 : 50.45%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 679 [M+H]⁺。

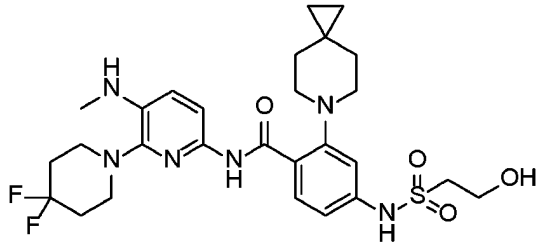
【0 4 4 3】

ステップ 3 : 化合物 643 の合成

【0 4 4 4】

50

【化170】



643

10

【0445】

int_643-3 (100 mg、0.147 mmol) をメタノール/塩酸 (4 N、15 mL) に溶解し、LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間反応させた。反応液をロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (57 mg、収率: 67%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.87 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.16 (tt, $J = 11.8, 5.2$ Hz, 4H), 1.73 (s, 4H), 0.35 (s, 4H)。ESI-MS m/z : 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

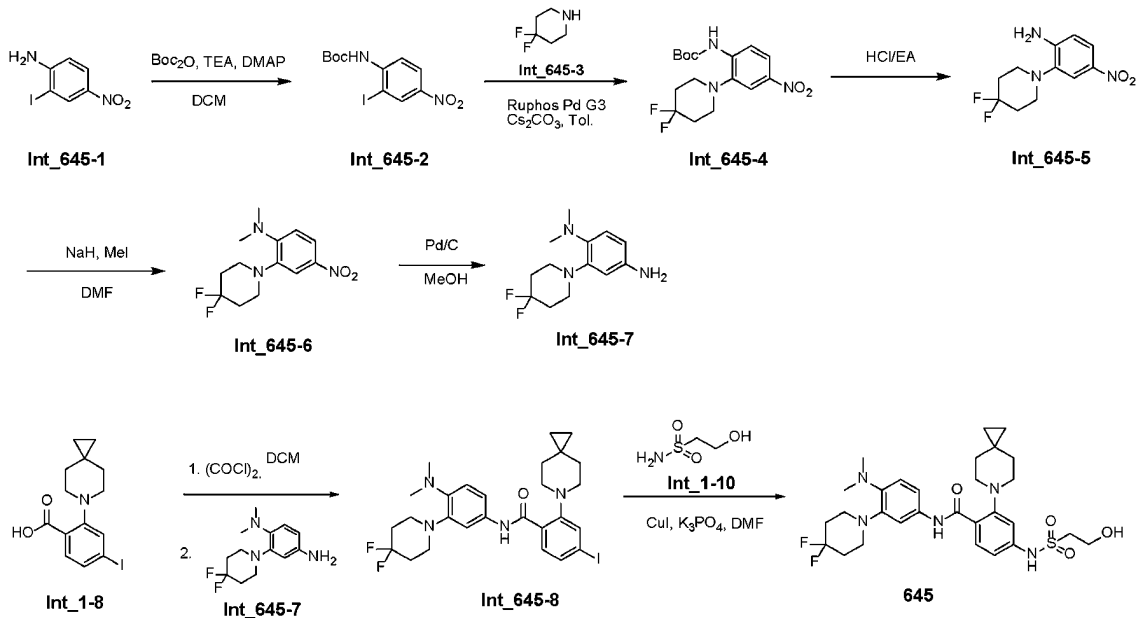
20

【0446】

実施例27: 化合物645の合成

【0447】

【化171】



30

40

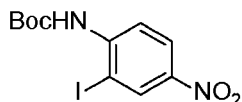
【0448】

ステップ1: 化合物int_645-2の合成

【0449】

50

【化 1 7 2】



Int_645-2

【0 4 5 0】

int_645-1 (10.0 g、37.8 mmol) を DCM (20 mL) に溶解し、Boc₂O (8.27 g、37.8 mmol、8.70 mL)、TEA (4.98 g、49.2 mmol、6.85 mL)、および DMAP (231 mg、1.89 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 25 °C で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的生成物 (10 g、収率 : 68.6%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.54-1.46 (m, 9H)。

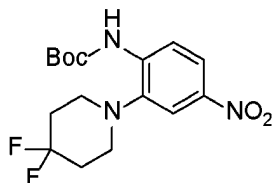
【0 4 5 1】

ステップ 2 : 化合物 int_645-4 の合成

【0 4 5 2】

20

【化 1 7 3】



Int_645-4

【0 4 5 3】

int_645-2 (10.00 g、27.4 mmol)、int_645-3 (6.65 g、54.9 mmol)、RuPhos Pd G3 (2.30 g、2.75 mmol)、Cs₂CO₃ (26.8 g、82.4 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解した。混合物を窒素で 3 回パージし、100 °C に加熱した。窒素雰囲気下、LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を 2 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物に水 (300 mL) を加え、水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、目的生成物 (6 g、収率 : 44.6%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.49 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.97 (br t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.31-2.13 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 9H)。

40

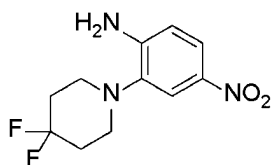
【0 4 5 4】

ステップ 3 : 化合物 int_645-5 の合成

【0 4 5 5】

50

【化174】



Int_645-5

【0456】

int_645-4 (3.60 g、10.1 mmol) を DCM (20 mL) に溶解し、HCl/EtOAc 溶液 (4 M、2.52 mL) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、反応液を 25 °C で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 (2.4 g、収率：81.1%) を得た。粗生成物を、そのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.82 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.92 (br s, 4H), 2.28-2.11 (m, 4H)。

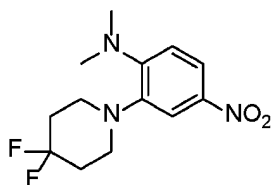
10

【0457】

ステップ4：化合物 int_645-6 の合成

【0458】

【化175】



Int_645-6

20

【0459】

int_645-5 (2.40 g、8.17 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (1.63 g、40.86 mmol、純度 60%、5.00 当量) および MeI (5.80 g、40.9 mmol、2.54 mL、5.00 eq) を 0 °C で反応液に添加した。添加後、反応液を室温に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、さらに 16 時間インキュベートして反応させた。30 mL の氷水を反応液に加え、混合物をさらに 0.5 時間攪拌した。次いで、水 (300 mL) を加え、水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、目的生成物 (2 g、収率：83.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.86 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.10 (br d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.26-2.09 (m, 4H)。

30

40

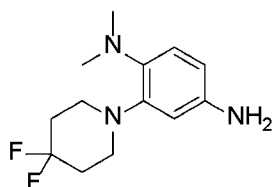
【0460】

ステップ5：化合物 int_645-7 の合成

【0461】

50

【化176】



Int_645-7

【0462】

10

int_645-6 (2.00 g、7.01 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、Pd/C (1.00 g、7.01 mmol、純度10%) を加えた。反応系を水素で3回パージした。LC-MSが反応の完了を示すまで、水素雰囲気下、反応液を25で16時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) で精製し、固体 (0.85 g、収率: 46.6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.19-1.99 (m, 4H)。

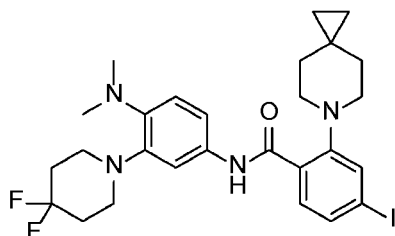
【0463】

20

ステップ6: 化合物 int_645-8 の合成

【0464】

【化177】



Int_645-8

30

【0465】

int_1-8 (1.2 g、3.36 mmol) をDCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (888.4 mg、7 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0466】

int_645-7 (760 mg、3 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (720 mg、18 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温に加えた。反応液を40に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、10時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 15 : 1) で精製し、固体 (1.75 g、収率: 98.3%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 595 [M+H]⁺。

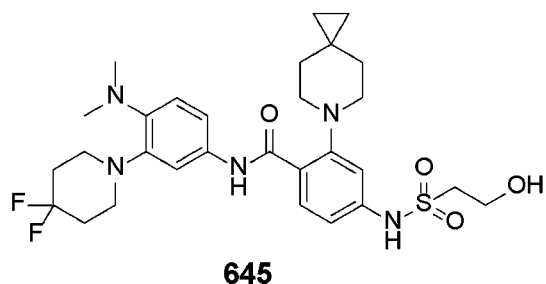
【0467】

ステップ7: 化合物 645 の合成

【0468】

50

【化 1 7 8】



10

【0 4 6 9】

int_645-8 (1.75 g, 2.95 mmol)、(1S, 2S) - (+) - N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサジアミン (210 mg, 1.475 mmol)、ヨウ化第一銅 (281 mg, 1.475 mmol)、およびリン酸カリウム (1.879 g, 8.85 mmol) を DMF (50 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1-10 (553 mg, 4.42 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、3 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール = 100 : 1) で精製し、固体 (580 mg、収率 : 33.2%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 12.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (dt, J = 12.2, 5.1 Hz, 6H), 3.06 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.12 (d, J = 15.2 Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 0.41 (s, 4H)。

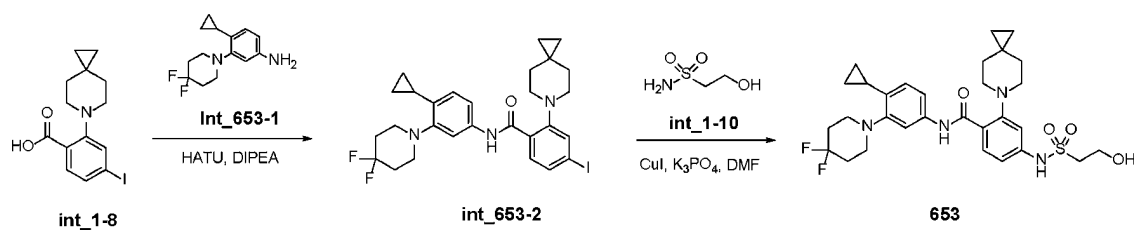
ESI-MS m/z: 592 [M+H]⁺。

【0 4 7 0】

実施例 28 : 化合物 653 の合成

【0 4 7 1】

【化 1 7 9】



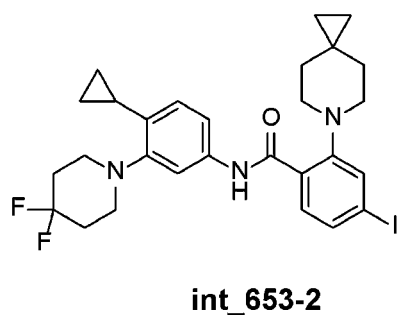
30

【0 4 7 2】

ステップ 1 : 化合物 int_653-2 の合成

【0 4 7 3】

【化 1 8 0】



40

50

【 0 4 7 4 】

int_1 - 8 (1 4 0 m g 、 0 . 3 9 6 m m o l) を D C M (5 0 m L) に溶解し、DMF (8 m L) 中の int_653 - 1 (1 0 0 m g 、 0 . 3 9 6 m m o l) 、 H A T U (3 0 0 m g 、 0 . 7 9 2 m m o l) 、 D I P E A (2 0 6 . 8 m g 、 1 . 6 m m o l) を加えた。窒素雰囲気下、LC - MS が反応の完了を示すまで、反応液を室温で 1 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (9 0 m g 、 収率 : 3 8 . 4 %) を得た。

ESI-MS m/z: 592 [M+H]⁺。

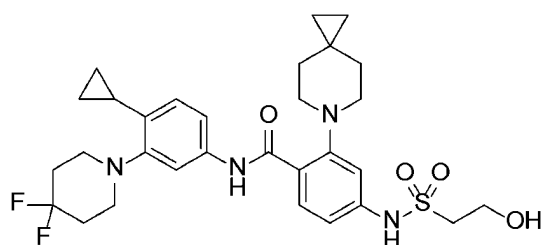
【 0 4 7 5 】

ステップ 2 : 化合物 6 5 3 の合成

10

【 0 4 7 6 】

【 化 1 8 1 】



653

20

【 0 4 7 7 】

int_653 - 2 (9 0 m g 、 0 . 1 5 2 m m o l) 、 (1 S , 2 S) - N , N ' - ジメチル - 1 , 2 - シクロヘキサジアン (1 1 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) 、 ヨウ化第一銅 (1 4 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) 、 およびリン酸カリウム (9 6 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l) を DMF (8 m L) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、int_1 - 10 (3 8 m g 、 0 . 3 0 4 m m o l) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 9 0 ° に加熱し、LC - MS が反応の完了を示すまで、1 6 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (2 5 m g 、 収率 : 5 5 %) を得た。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 1 2 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 9 . 7 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 1 3 (s , 2 H) , 3 . 3 2 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 1 9 (d , J = 5 . 8 H z , 4 H) , 3 . 0 6 (d , J = 5 . 9 H z , 4 H) , 2 . 7 0 (s , 1 H) , 2 . 1 6 (d d , J = 1 8 . 3 , 1 0 . 7 H z , 4 H) , 1 . 6 2 (s , 4 H) , 1 . 0 1 - 0 . 9 5 (m , 2 H) , 0 . 7 1 (d d , J = 5 . 6 , 1 . 8 H z , 2 H) , 0 . 4 1 (s , 4 H) 。

ESI-MS m/z: 589 [M+H]⁺。

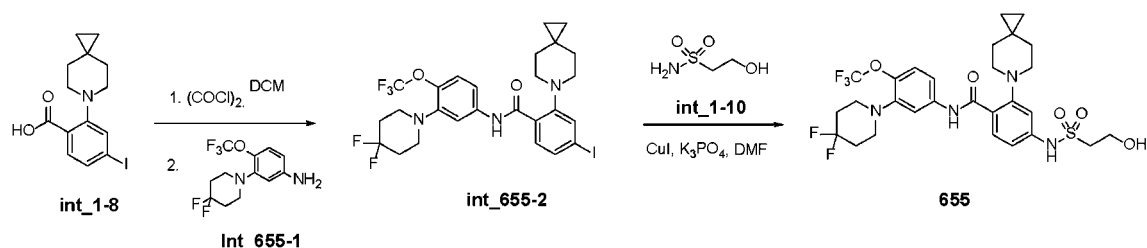
【 0 4 7 8 】

実施例 2 9 : 化合物 6 5 5 の合成

40

【 0 4 7 9 】

【 化 1 8 2 】



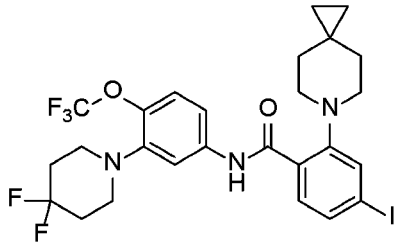
【 0 4 8 0 】

50

ステップ 1 : 化合物 `int_655-2` の合成

【0481】

【化183】



int_655-2

10

【0482】

`int_1-8` (216.8 mg、0.607 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (761.4 mg、6 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0483】

`int_655-1` (150 mg、0.507 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (300 mg、7.5 mmol、純度 60%) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を 40 に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、10 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体 (320 mg、収率：99%) を得た。

20

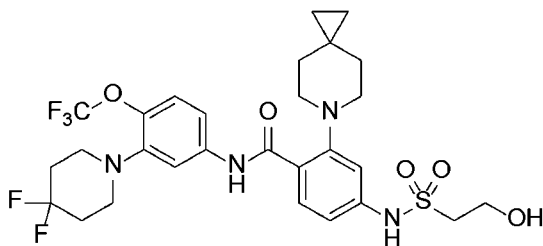
ESI-MS m/z : 636 [M+H]⁺。

【0484】

ステップ 2 : 化合物 `655` の合成

【0485】

【化184】



655

30

【0486】

`int_655-2` (350 mg、0.55 mmol)、(1S, 2S)-N, N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン (39 mg、0.27 mmol)、ヨウ化第一銅 (53 mg、0.28 mmol)、およびリン酸カリウム (351 mg、1.66 mmol) を DMF (7 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで 3 回パージし、次いで、`int_1-10` (138 mg、1.1 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を 90 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (250 mg、収率：72%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.78 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.

50

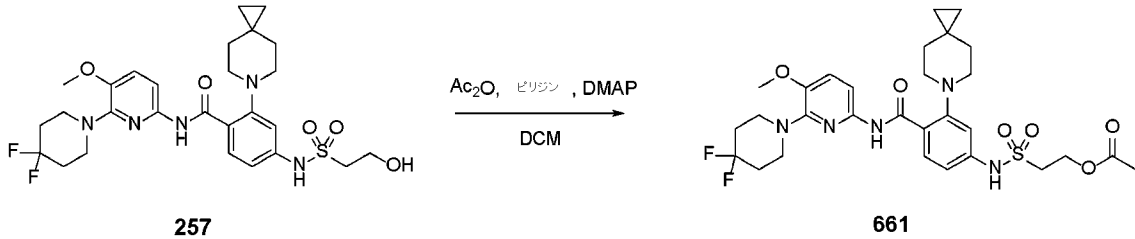
7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.09 (p, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).
ESI-MS m/z : 633 $[M+H]^+$.

【0487】

実施例30：化合物661の合成

【0488】

【化185】



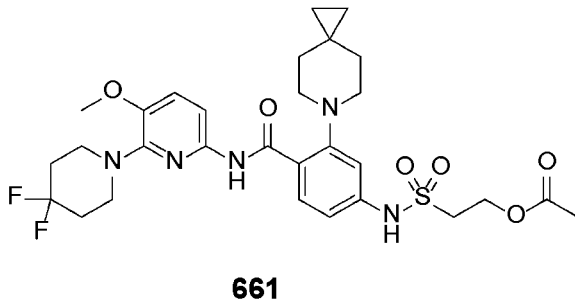
10

【0489】

ステップ1：化合物661の合成

【0490】

【化186】



20

【0491】

257 (1 g, 1.7 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、無水酢酸 (176 mg, 1.7 mmol)、ピリジン (273 mg, 3.5 mmol) および DMAP (11 mg, 0.09 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で16時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (0.7 g、収率：70%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.81 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.05 (dt, $J = 16.4, 6.8$ Hz, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 0.35 (s, 4H).
ESI-MS m/z : 622 $[M+H]^+$.

40

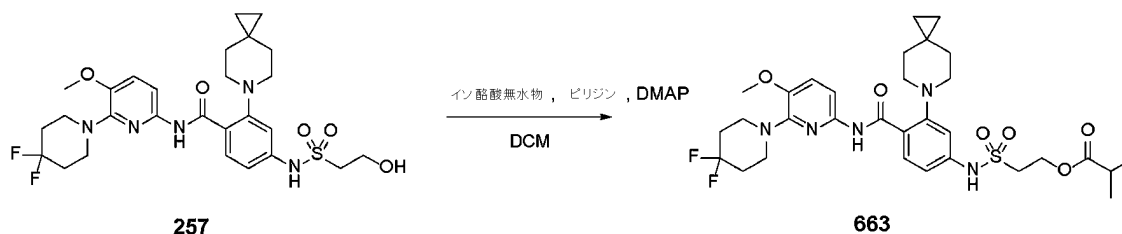
【0492】

実施例31：化合物663の合成

【0493】

50

【化 1 8 7】



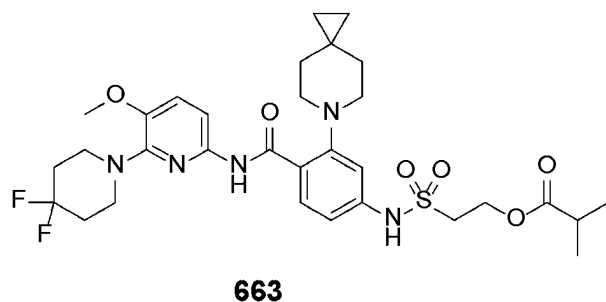
【 0 4 9 4】

ステップ 1 : 化合物 6 6 3 の合成

10

【 0 4 9 5】

【化 1 8 8】



20

【 0 4 9 6】

257 (1 g、1.7 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、イソ酪酸無水物 (273 mg、1.72 mmol)、ピリジン (273 mg、3.5 mmol)、DMAP (11 mg、0.09 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で 16 時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (1.05 g、収率 : 93.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.38 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.07 (q, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 4H), 1.73 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.35 (s, 4H)。

30

ESI-MS m/z : 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 4 9 7】

実施例 3 2 : 化合物 6 6 9 の合成

【 0 4 9 8】

【化 1 8 9】

40



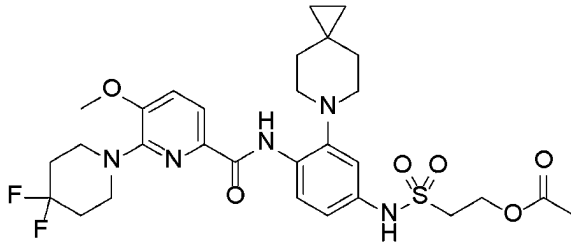
【 0 4 9 9】

ステップ 1 : 化合物 6 6 9 の合成

50

【 0 5 0 0 】

【 化 1 9 0 】



669

10

【 0 5 0 1 】

321 (455 mg、0.784 mmol) をジクロロメタン (14 mL) に溶解し、無水酢酸 (80 mg、0.784 mmol)、ピリジン (125 mg、1.58 mmol)、および DMA P (5.2 mg、0.04 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で16時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (233 mg、収率：48%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.37 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.12 (d, J = 15.3 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.53 (s, 4H), 0.33 (s, 4H). ESI-MS m/z: 622 [M+H]⁺.

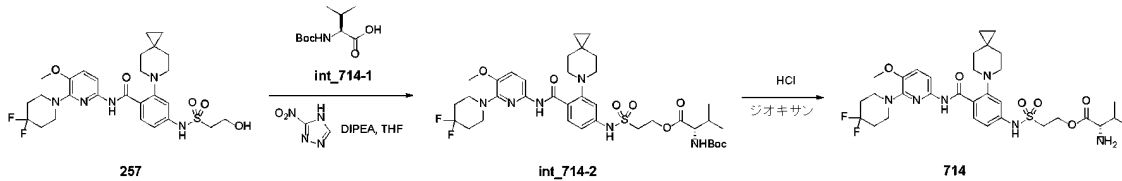
20

【 0 5 0 2 】

実施例 33 : 化合物 714 の合成

【 0 5 0 3 】

【 化 1 9 1 】



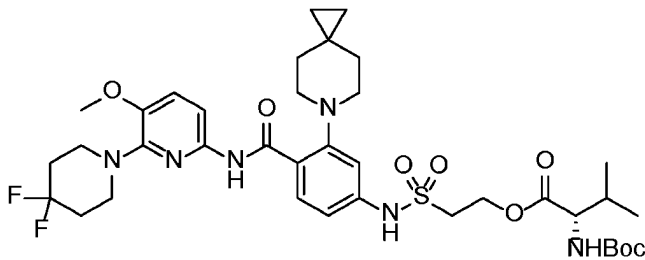
30

【 0 5 0 4 】

ステップ 1 : 化合物 int_714-2 の合成

【 0 5 0 5 】

【 化 1 9 2 】



int_714-2

40

【 0 5 0 6 】

257 (1 g、1.73 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、in

50

t_714 - 1 (1.87 g、8.63 mmol)、BOPCl (1.10 g、4.31 mmol)、3-ニトロ-4H-1,2,4-トリアゾール (491.94 mg、4.31 mmol)、DIPEA (1.11 g、8.63 mmol、1.50 mL) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で16時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/メタノール = 1 : 1) で精製し、目的生成物 (1.16 g、収率 : 86.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.95 (s, 4H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 5H), 1.33 (s, 9H), 0.74 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 5H), 0.35 (s, 4H)。

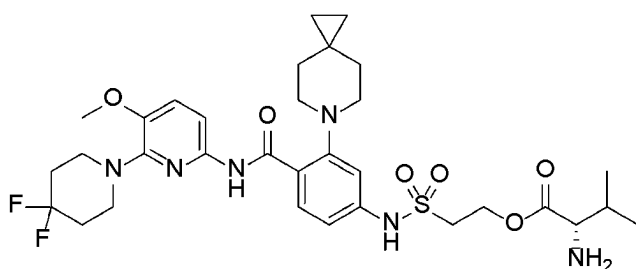
ESI-MS m/z: 779 [M+H]⁺。

【0507】

ステップ2 : 化合物714の合成

【0508】

【化193】



714

【0509】

int_714 - 2 (1.16 g、1.49 mmol) を HCl / ジオキサン 溶液 (4 M、11.6 mL) に溶解し、LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で1時間インキュベートして反応させた。反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加えて pH を 7 ~ 8 に調整した。水相をジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して目的生成物 (300 mg、収率 : 29.6%) を得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 12.81 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.97 (br s, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H), 1.93-1.52 (m, 5H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.37 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 679 [M+H]⁺。

【0510】

実施例34 : 化合物727の合成

【0511】

10

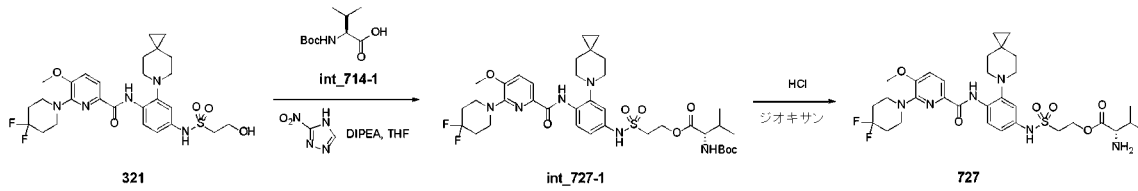
20

30

40

50

【化194】

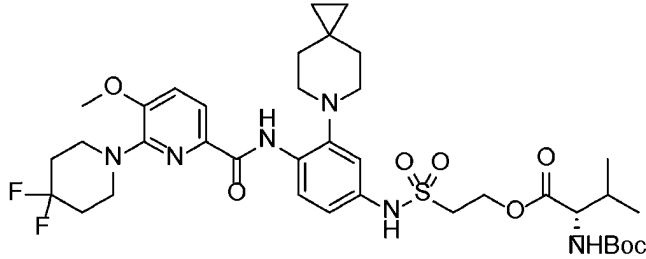


【0512】

ステップ1：化合物 int_727-1 の合成

【0513】

【化195】



int_727-1

【0514】

321 (1.3 g、2.25 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、int_714-1 (2.4 g、11.22 mmol)、BOPCl (1.4 g、5.61 mmol)、3-ニトロ-4H-1,2,4-トリアゾール (640 mg、5.61 mmol) および DIPEA (646.25 mg、5 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で4時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1 : 1) で精製し、目的生成物 (1.1 g、収率：62.9%) を得た。

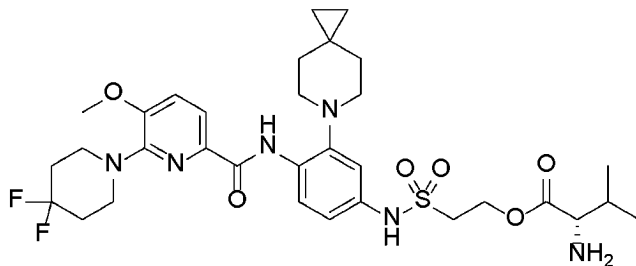
ESI-MS m/z: 779 [M+H]⁺。

【0515】

ステップ2：化合物 727 の合成

【0516】

【化196】



727

【0517】

int_727-1 (550 mg、0.71 mmol) を HCl / ジオキサン 溶液 (4 M、11 mL) に溶解し、LC-MS が反応完了を示すまで、混合物を室温で1時間インキュベートして反応させた。反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (6 mL) を粗生成物に加え、pH を 7 ~ 8 に調整した。水相をジクロロメタン (

10

20

30

40

50

6 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留して生成物を得た。生成物を分取 HPLC でさらに精製した (カラム: Phenomenex C18 250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 43% ~ 73%、8分) で精製し、目的物 (291 mg、収率: 58.8%) を得た。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44-10.34 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.07 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.82 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 4H), 0.88-0.73 (m, 6H), 0.35 (s, 4H).

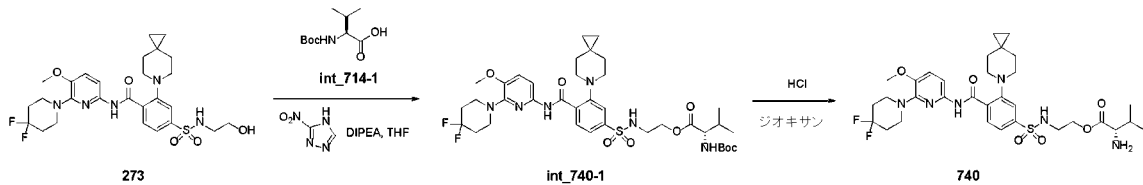
ESI-MS m/z: 679 [M+H]⁺.

【0518】

実施例 35: 化合物 740 の合成

【0519】

【化197】



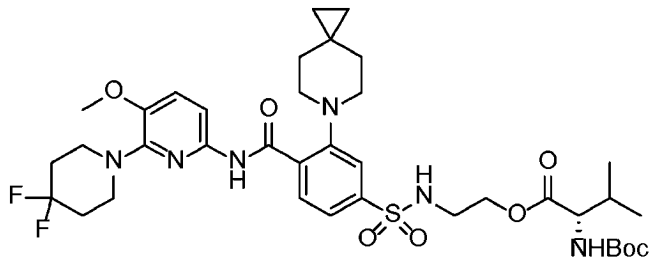
20

【0520】

ステップ 1: 化合物 int_740-1 の合成

【0521】

【化198】



int_740-1

30

【0522】

273 (1.3 g、2.25 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、int_714-1 (2.4 g、11.22 mmol)、BOPCl (1.4 g、5.61 mmol)、3-ニトロ-4H-1,2,4-トリアゾール (640 mg、5.61 mmol) および DIPEA (646.25 mg、5 mmol) を加えた。LC-MS が反応の完了を示すまで、混合物を室温で4時間インキュベートして反応させた。反応液を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 (1 g、収率: 65.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 779 [M+H]⁺.

【0523】

ステップ 2: 化合物 740 の合成

【0524】

50

【0530】

int__1-8 (95 mg、0.266 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、塩化オキサリル (380 mg、3 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【0531】

int__825-1 (75 mg、0.266 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NaH (100 mg、2.5 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温に加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、10時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、固体 (59 mg、収率: 35.7%) を得た。

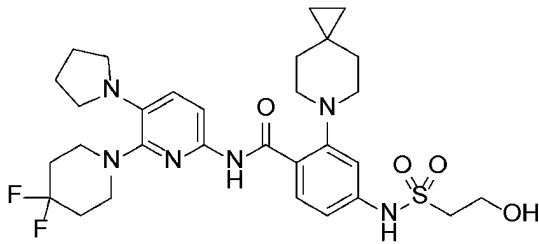
ESI-MS m/z: 622 [M+H]⁺。

【0532】

ステップ2: 化合物825の合成

【0533】

【化202】



825

【0534】

int__825-2 (59 mg、0.095 mmol)、(1S,2S)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン (7 mg、0.047 mmol)、ヨウ化第一銅 (10 mg、0.047 mmol)、およびリン酸カリウム (60 mg、0.285 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パーズしてから、int__1-10 (24 mg、0.189 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90℃に加熱し、LC-MSが反応完了を示すまで、16時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (7 mg、収率: 12.1%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.10 (tt, J = 13.1, 5.5 Hz, 4H), 1.93-1.50 (m, 8H), 0.36 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 619 [M+H]⁺。

【0535】

実施例37: 化合物826の合成

【0536】

10

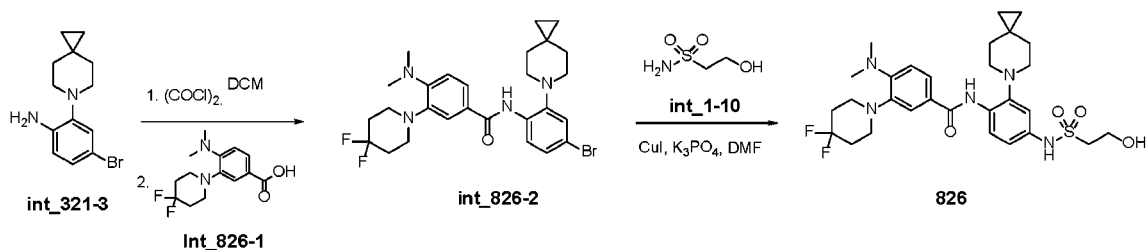
20

30

40

50

【化 2 0 3】



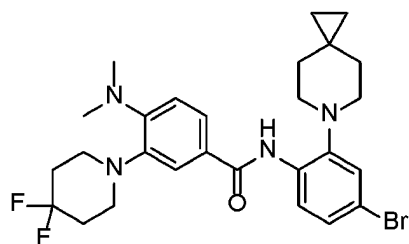
【 0 5 3 7】

10

ステップ 1 : 化合物 **int_826-2** の合成

【 0 5 3 8】

【化 2 0 4】

**int_826-2**

20

【 0 5 3 9】

int_321-3 (187.6 mg, 0.605 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (760 mg, 6 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

【 0 5 4 0】

int_826-1 (170 mg, 0.605 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、 NaH (170 mg, 4.25 mmol, 純度 60%) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を 40 に温め、LC-MS が反応の完了を示すまで、10 時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n-ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、固体 (190 mg, 収率 : 58.1%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

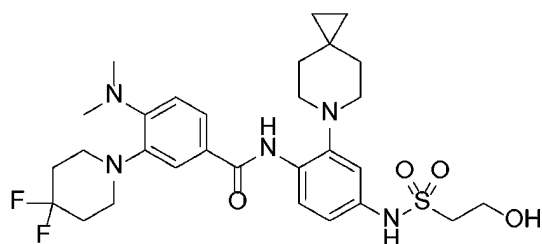
【 0 5 4 1】

ステップ 2 : 化合物 **826** の合成

【 0 5 4 2】

【化 2 0 5】

40

**826**

【 0 5 4 3】

50

int_826-2 (190 mg、0.345 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (25 mg、0.173 mmol)、ヨウ化第一銅 (33 mg、0.173 mmol)、およびリン酸カリウム (219 mg、1.035 mmol) を DMF (4 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、int_1-10 (65 mg、0.518 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を130 に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、3時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (51 mg、収率：25%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 6H), 2.88 (s, 6H), 2.82 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.51 (s, 4H), 0.34 (s, 4H)。

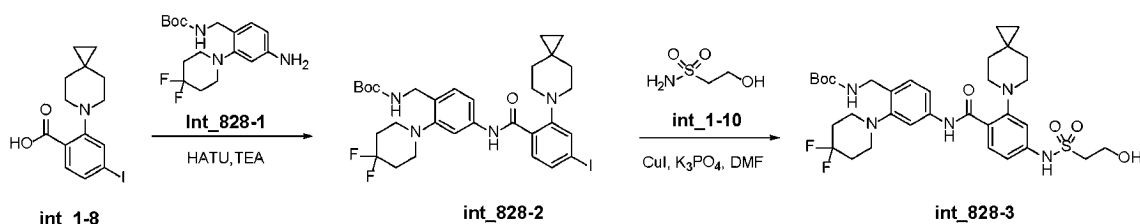
ESI-MS m/z: 592 [M+H]⁺。

【0544】

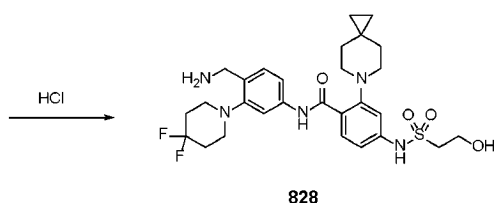
実施例38：化合物828の合成

【0545】

【化206】



20



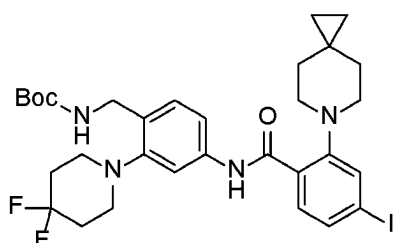
30

【0546】

ステップ1：化合物 int_828-2 の合成

【0547】

【化207】



int_828-2

40

【0548】

int_1-8 (356 mg、1 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、DMF (8 mL) 中の int_828-1 (340 mg、1 mmol)、HATU (760 mg、2 mmol) および TEA (304 mg、3 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、LC-

50

MSが反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、固体(500mg、収率：83.6%)を得た。

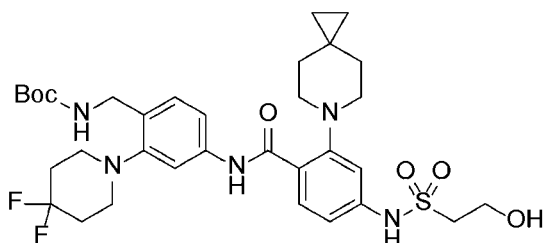
ESI-MS m/z : 681 $[M+H]^+$ 。

【0549】

ステップ2：化合物 *int_828-3* の合成

【0550】

【化208】



int_828-3

10

【0551】

int_828-2 (200mg、0.29mmol)、(1*S*, 2*S*)-(+) - *N,N'*-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン(20mg、0.145mmol)、ヨウ化第一銅(30mg、0.145mmol)、およびリン酸カリウム(180mg、0.87mmol)をDMF(8mL)に溶解した。混合物をアルゴンで3回パージし、次いで、*int_1-10*(60mg、0.47mmol)を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を90℃に加熱し、LC-MSが反応の完了を示すまで、12時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体(140mg、収率：70.3%)を得た。

20

ESI-MS m/z : 678 $[M+H]^+$ 。

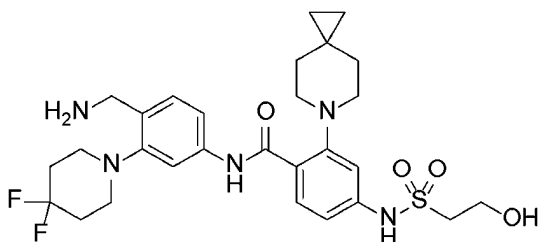
【0552】

ステップ3：化合物 *828* の合成

30

【0553】

【化209】



828

40

【0554】

int_828-3(80mg、0.118mmol)をメタノール/塩酸(4*N*、10mL)に溶解し、LC-MSが反応の完了を示すまで、反応液を室温で12時間インキュベートして反応させた。反応液をロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体(50mg、収率：73.5%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.10 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.94 (dt, $J = 11.8, 5.5$ Hz, 8H),

50

2.19-2.07 (m, 4H), 1.54 (s, 4H), 0.34 (s, 4H)。

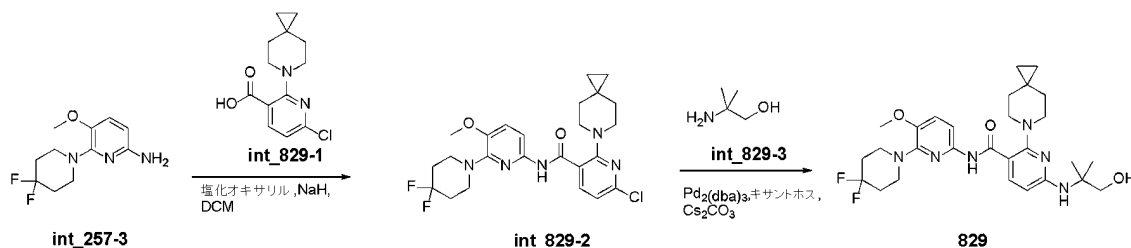
ESI-MS m/z : 578 [M+H]⁺。

【0555】

実施例39：化合物829の合成

【0556】

【化210】



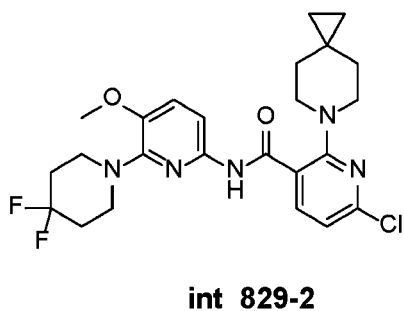
10

【0557】

ステップ1：化合物int_829-2の合成

【0558】

【化211】



20

【0559】

int_257-3 (100 mg, 0.374 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、塩化オキサリル (380 mg, 3 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮して溶媒を除去し、塩化アシル生成物を得た。

30

【0560】

int_829-1 (100 mg, 0.411 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、NAH (80 mg, 2 mmol、純度60%) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、先に調製した塩化アシルを室温で加えた。反応液を40℃に温め、LC-MSが反応の完了を示すまで、10時間攪拌した。氷浴下でメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n-ヘキサン/酢酸エチル = 6:1) で精製し、固体 (90 mg、収率: 44.5%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 492 [M+H]⁺。

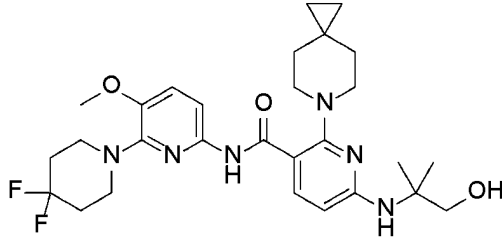
【0561】

ステップ2：化合物829の合成

【0562】

50

【化 2 1 2】



829

10

【0563】

int_829-2 (90 mg、0.183 mmol)、int_829-3 (33 mg、0.366 mmol)、炭酸セシウム (90 mg、0.274 mmol)、Pd₂(dba)₃ (17 mg、0.0183 mmol)、キサントホス (10 mg、0.0183 mmol) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に溶解し、混合物をアルゴンで 3 回パージした。アルゴン雰囲気下、反応液を 95 に加熱し、LC-MS が反応の完了を示すまで、16 時間インキュベートして反応させた。反応液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して固体 (50 mg、収率：50.5%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.05 (tt, J = 13.7, 5.4 Hz, 4H), 1.64 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.22 (s, 6H), 0.33 (s, 4H)。

ESI-MS m/z: 545 [M+H]⁺。

【0564】

様々な出発原料を用い、上記の合成法に従って、表 1 の目的化合物 5、8~64、66~96、98~128、130~160、162~256、264~272、274~320、322~336、338~352、354~368、370~384、386~576、578~640、642、644、646~652、654、656~660、662、664~668、670~713、715~726、728~739、741~824、827、および 830~837 を得た。

30

【0565】

40

50

【表 1 - 1】

化合物	化合物構造	MS (M+H) ⁺	化合物	化合物の構造	MS (M+H) ⁺
2		574	3		574
4		566	5		587
6		570	7		545
8		576	9		576
10		556	11		562
12		560	13		608
14		608	15		588
16		588	17		594
18		574	19		574
20		566	21		587
22		570	23		545

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

24		576	25		576
26		556	27		562
28		560	29		608
30		608	31		588
32		588	33		594
34		574	35		574
36		566	37		587
38		570	39		545
40		576	41		576
42		556	43		562
44		560	45		608
46		608	47		588

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

48		588	49		594
50		574	51		574
52		566	53		587
54		570	55		545
56		576	57		576
58		556	59		562
60		560	61		608
62		608	63		588
64		588	65		595
66		575	67		575
68		567	69		588
70		571	71		546

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

72		577	73		577
74		557	75		563
76		561	77		609
78		609	79		589
80		589	81		595
82		575	83		575
84		567	85		588
86		571	87		546
88		577	89		577
90		557	91		563
92		561	93		609
94		609	95		589

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

96		589	97		595
98		575	99		575
100		567	101		588
102		571	103		546
104		577	105		577
106		557	107		563
108		561	109		609
110		609	111		589
112		589	113		595
114		575	115		575
116		567	117		588

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

118		571	119		546
120		577	121		577
122		557	123		563
124		561	125		609
126		609	127		589
128		589	129		596
130		576	131		576
132		568	133		589
134		572	135		547
136		578	137		578
138		558	139		564
140		562	141		610

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

142		610	143		590
144		590	145		596
146		576	147		576
148		568	149		589
150		572	151		547
152		578	153		578
154		558	155		564
156		562	157		610
158		610	159		590
160		590	161		595
162		575	163		575
164		567	165		588

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

166		571	167		546
168		577	169		577
170		557	171		563
172		561	173		609
174		609	175		589
176		589	177		595
178		575	179		575
180		567	181		588
182		571	183		546
184		577	185		577
186		557	187		563
188		561	189		609

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

190		609	191		589
192		589	193		595
194		575	195		575
196		567	197		588
198		571	199		546
200		577	201		577
202		557	203		563
204		561	205		609
206		609	207		589
208		589	209		595
210		575	211		575
212		567	213		588

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

214		571	215		546
216		577	217		577
218		557	219		563
220		561	221		609
222		609	223		589
224		589	225		596
226		576	227		576
228		568	229		589
230		572	231		547
232		578	233		578
234		558	235		564
236		562	237		610

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

238		610	239		590
240		590	241		596
242		576	243		576
244		568	245		589
246		572	247		547
248		578	249		578
250		558	251		564
252		562	253		610
254		610	255		590
256		590	257		580
258		560	259		560
260		552	261		573

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

262		556	263		531
264		562	265		562
266		542	267		548
268		546	269		594
270		594	271		574
272		574	273		580
274		560	275		560
276		552	277		572
278		556	279		531
280		562	281		562
282		542	283		548
284		546	285		594

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

286		594	287		574
288		574	289		581
290		561	291		561
292		553	293		574
294		557	295		532
296		563	297		563
298		543	299		549
300		547	301		595
302		595	303		575
304		575	305		581
306		561	307		561
308		553	309		574

10

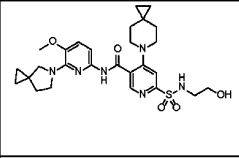
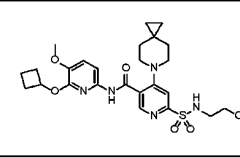
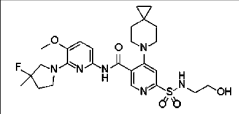
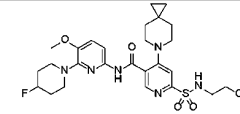
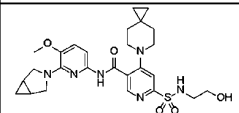
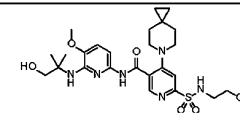
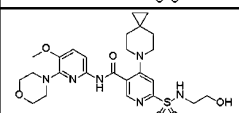
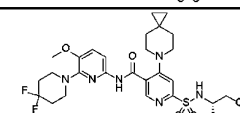
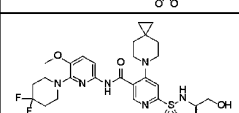
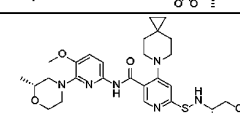
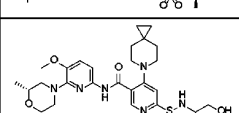
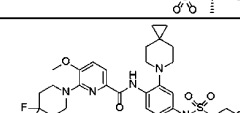
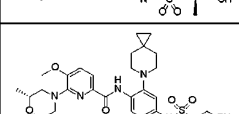
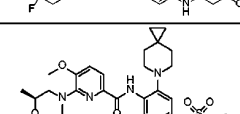
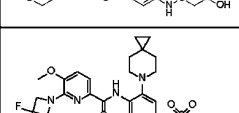
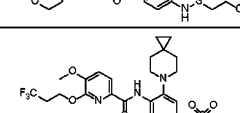
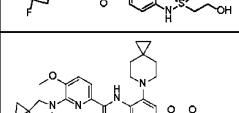
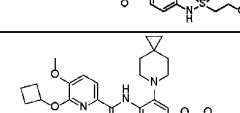
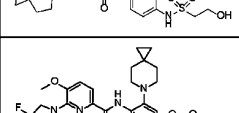
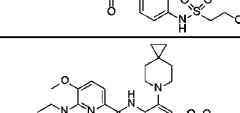
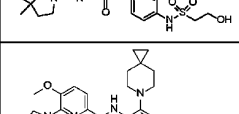
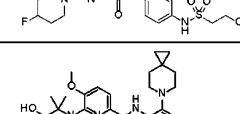
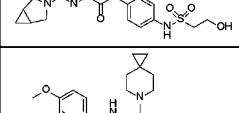
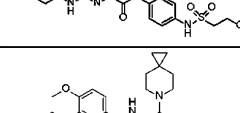
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

310		557	311		532
312		563	313		563
314		543	315		549
316		547	317		595
318		595	319		575
320		575	321		580
322		560	323		560
324		552	325		573
326		556	327		531
328		562	329		562
330		542	331		548
332		546	333		594

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

334		594	335		574
336		574	337		580
338		560	339		560
340		552	341		573
342		556	343		531
344		562	345		562
346		542	347		548
348		546	349		594
350		594	351		574
352		574	353		581
354		561	355		561
356		553	357		574

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

358		557	359		532
360		563	361		563
362		543	363		549
364		547	365		595
366		595	367		575
368		575	369		581
370		561	371		561
372		553	373		574
374		557	375		532
376		563	377		563
378		543	379		549
380		547	381		595

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

382		595	383		575
384		575	385		597
386		577	387		577
388		569	389		590
390		573	391		548
392		579	393		579
394		559	395		565
396		563	397		611
398		611	399		591
400		591	401		597
402		577	403		577

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

404		569	405		590
406		573	407		548
408		579	409		579
410		559	411		565
412		563	413		611
414		611	415		591
416		591	417		598
418		578	419		578
420		570	421		591
422		574	423		549
424		580	425		580

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

426		560	427		566
428		564	429		612
430		612	431		592
432		592	433		598
434		578	435		578
436		570	437		591
438		574	439		549
440		580	441		580
442		560	443		566
444		564	445		612
446		612	447		592
448		592	449		598

10

20

30

40

50

【表 1 - 20】

450		578	451		578
452		570	453		591
454		574	455		549
456		580	457		580
458		560	459		566
460		564	461		612
462		612	463		592
464		592	465		598
466		578	467		578
468		570	469		591
470		574	471		549

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

472		580	473		580
474		560	475		566
476		564	477		612
478		612	479		592
480		592	481		599
482		579	483		579
484		571	485		592
486		575	487		550
488		581	489		581
490		561	491		567
492		565	493		613

10

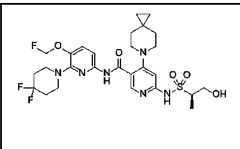
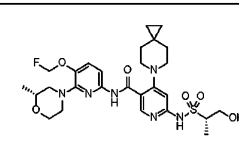
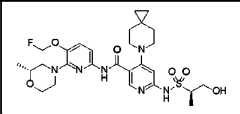
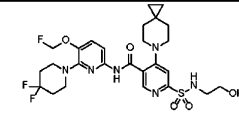
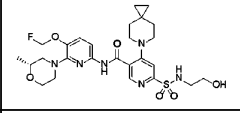
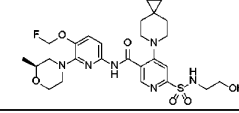
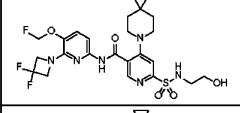
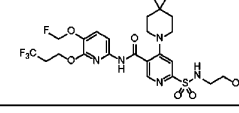
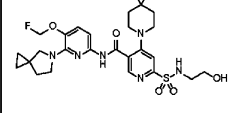
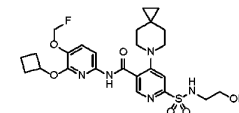
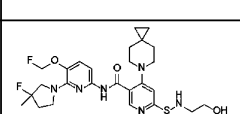
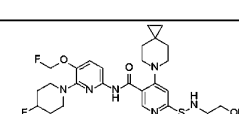
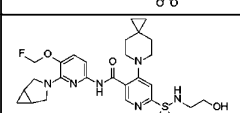
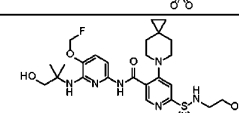
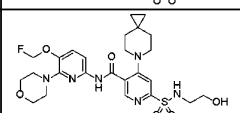
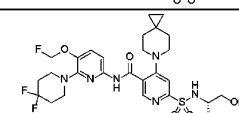
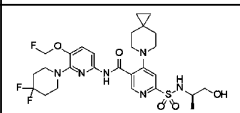
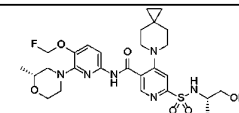
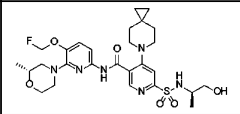
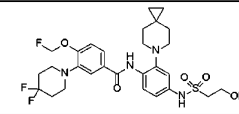
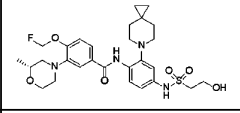
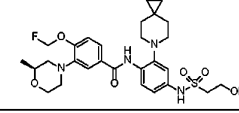
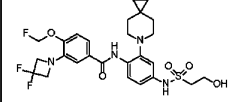
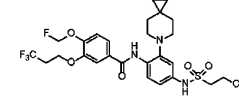
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

494		613	495		593
496		593	497		599
498		579	499		579
500		571	501		592
502		575	503		550
504		581	505		581
506		561	507		567
508		565	509		613
510		613	511		593
512		593	513		597
514		577	515		577
516		569	517		590

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

542		611	543		591
544		591	545		598
546		578	547		578
548		570	549		591
550		574	551		549
552		580	553		580
554		560	555		566
556		564	557		612
558		612	559		592
560		592	561		598
562		578	563		578
564		570	565		591

10

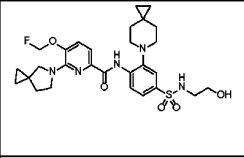
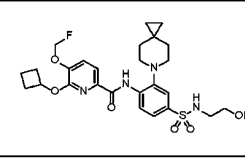
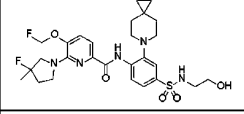
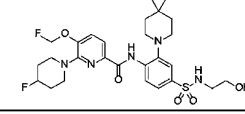
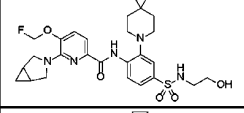
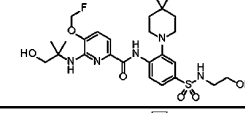
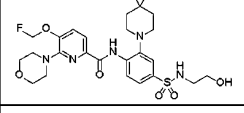
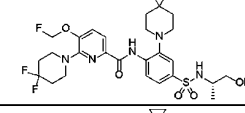
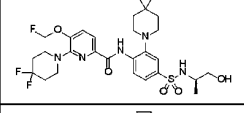
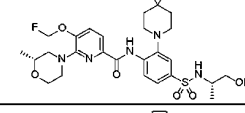
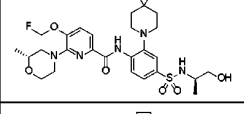
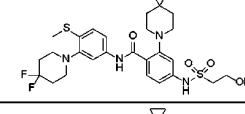
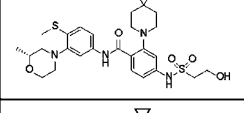
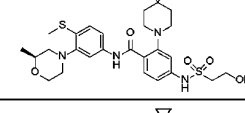
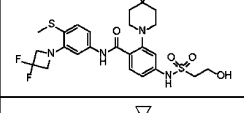
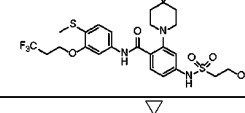
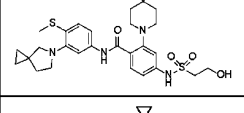
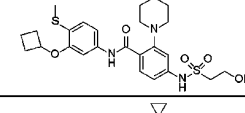
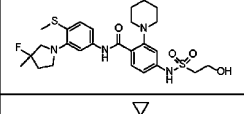
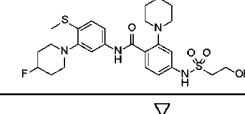
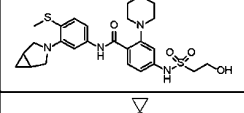
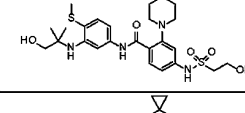
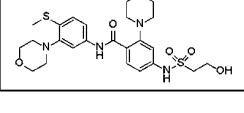
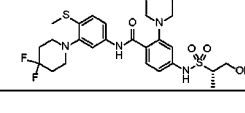
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

566		574	567		549
568		580	569		580
570		560	571		566
572		564	573		612
574		612	575		592
576		592	577		595
578		575	579		575
580		567	581		588
582		571	583		546
584		577	585		577
586		557	587		563
588		561	589		609

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

590		609	591		589
592		589	593		596
594		576	595		576
596		568	597		589
598		572	599		547
600		578	601		578
602		558	603		564
604		562	605		610
606		610	607		590
608		590	609		596
610		576	611		576
612		568	613		589

10

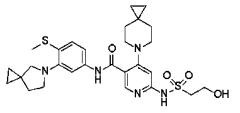
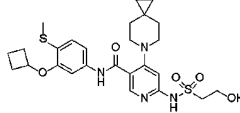
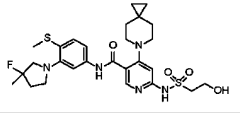
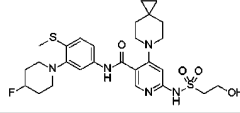
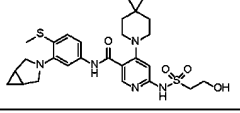
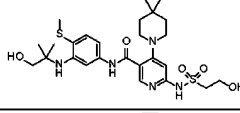
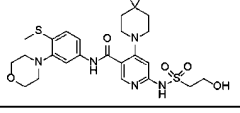
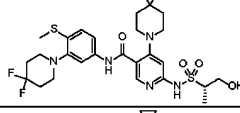
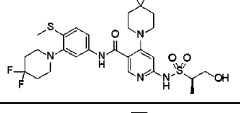
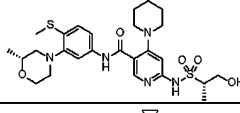
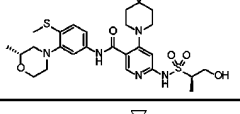
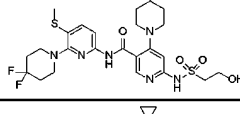
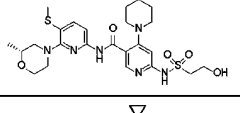
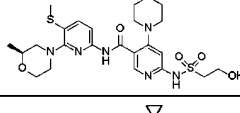
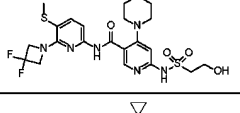
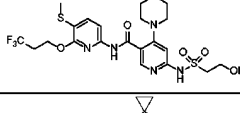
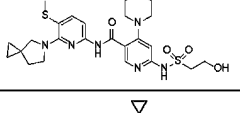
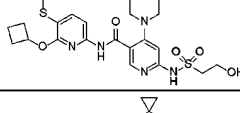
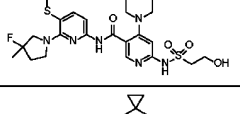
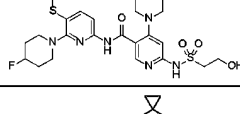
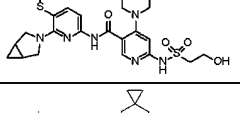
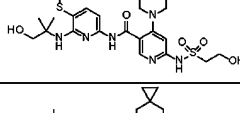
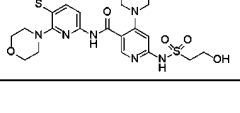
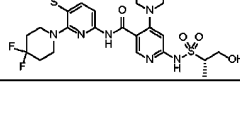
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

614		572	615		547
616		578	617		578
618		558	619		564
620		562	621		610
622		610	623		590
624		590	625		597
626		577	627		577
628		569	629		590
630		573	631		548
632		579	633		579
634		559	635		565
636		563	637		611

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

638		611	639		591
640		591	641		578
642		558	643		579
644		559	645		592
646		572	647		593
648		573	649		605
650		619	651		619
652		623	653		589
654		603	655		633
656		613	657		615
658		595	659		649
660		615	661		622

10

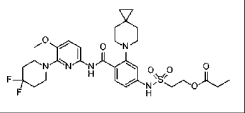
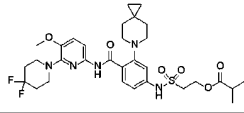
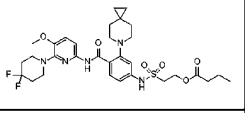
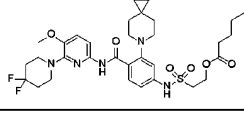
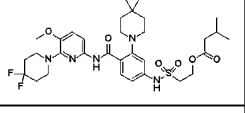
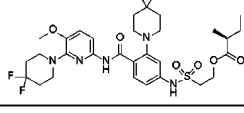
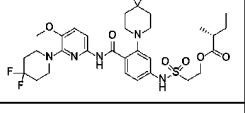
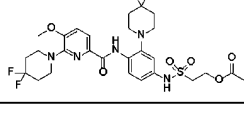
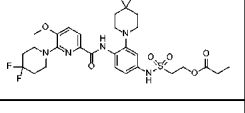
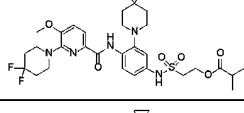
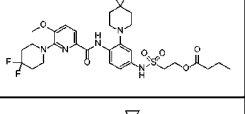
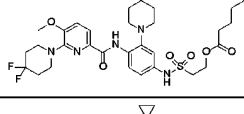
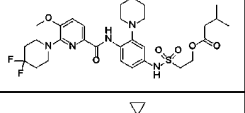
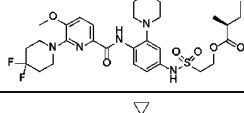
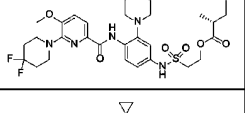
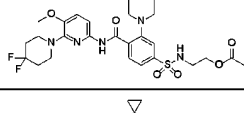
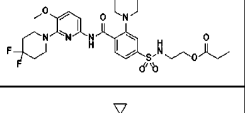
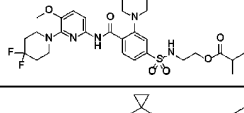
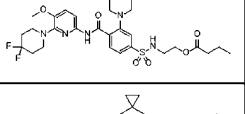
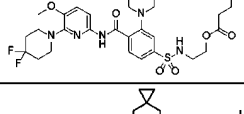
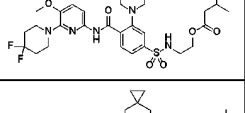
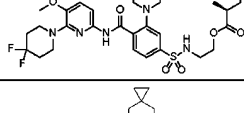
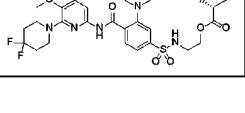
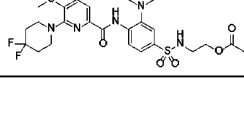
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

662		636	663		650
664		650	665		664
666		664	667		664
668		664	669		622
670		636	671		650
672		650	673		664
674		664	675		664
676		664	677		622
678		636	679		650
680		650	681		664
682		664	683		664
684		664	685		622

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

686		636	687		650
688		650	689		664
690		664	691		664
692		664	693		634
694		632	695		633
696		632	697		634
698		632	699		634
700		632	701		564
702		594	703		592
704		578	705		593
706		637	707		651
708		651	709		651

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

710		665	711		665
712		665	713		679
715		679	716		693
717		693	718		693
719		637	720		651
721		651	722		651
723		665	724		665
725		665	726		679
728		679	729		693
730		693	731		693
732		637	733		651
734		651	735		651

10

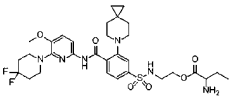
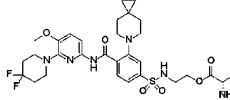
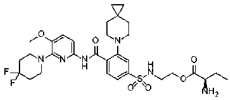
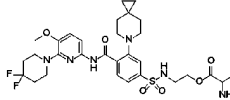
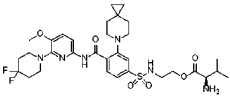
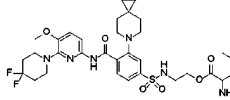
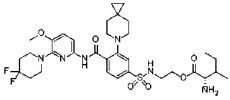
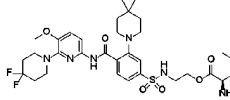
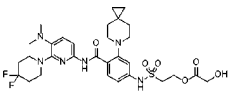
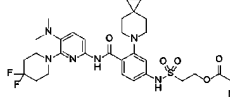
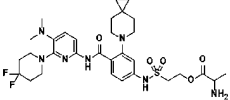
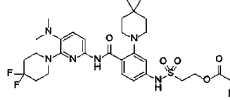
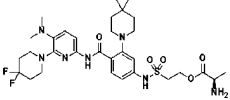
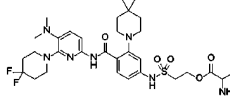
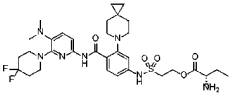
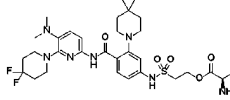
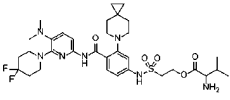
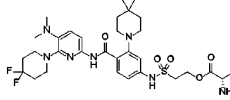
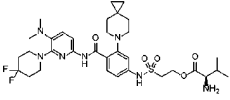
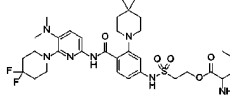
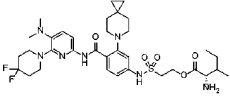
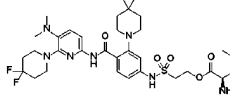
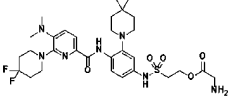
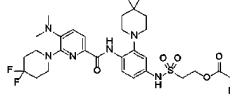
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

736		665	737		665
738		665	739		679
741		679	742		693
743		693	744		693
745		651	746		650
747		664	748		664
749		664	750		678
751		678	752		678
753		692	754		692
755		692	756		706
757		706	758		706
759		650	760		664

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

761		664	762		664
763		678	764		678
765		678	766		692
767		692	768		692
769		706	770		706
771		706	772		650
773		664	774		664
775		664	776		678
777		678	778		678
779		692	780		692
781		692	782		706
783		706	784		706

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

785		653	786		652
787		666	788		666
789		666	790		680
791		680	792		680
793		694	794		694
795		694	796		708
797		708	798		708
799		652	800		666
801		666	802		666
803		680	804		680
805		680	806		694
807		694	808		694

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

809		708	810		708
811		708	812		652
813		666	814		666
815		666	816		680
817		680	818		680
819		694	820		694
821		694	822		708
823		708	824		708
825		619	826		592
827		578	828		578
829		545	830		564
831		593	832		579

10

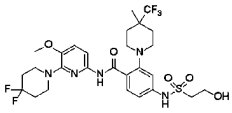
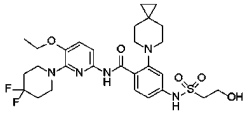
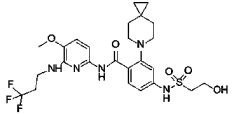
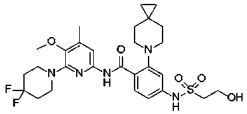
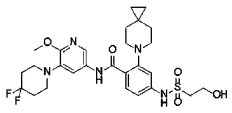
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

833		636	834		594
835		572	836		594
837		580			

10

【 0 5 6 6】

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1 中の化合物のうちのいくつかのNMRデータ

化合物	NMR
827	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.81 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 7H), 2.18 (s, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).
830	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.21 (s, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.06 (s, 8H), 2.14 (t, <i>J</i> = 14.6 Hz, 4H), 1.61 (s, 4H), 0.43 (s, 4H).
831	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.19 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.78 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).
832	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Hz, 6H), 2.80 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 7H), 2.23 (s, 4H), 1.57 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).
833	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.25 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 4H), 1.27 (s, 3H).
834	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 3.18 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 1.70 (s, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.36 (s, 4H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

835	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.25 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 2.58 (qt, <i>J</i> = 11.7, 7.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.37 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).
836	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (dq, <i>J</i> = 13.4, 6.6, 5.3 Hz, 4H), 1.71 (s, 4H), 0.36 (s, 4H).
837	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4H), 1.43 (s, 4H), 0.31 (s, 4H).

10

【0567】

20

生物学的実施例 1 : K I F 1 8 A の酵素活性を阻害するための本発明の化合物の I n v i t r o アッセイ

【0568】

K I F 1 8 A 酵素アッセイ : 化合物で処理した後の K I F 1 8 A の酵素活性を、微小管刺激 A T P アーゼ活性のアッセイによって測定した。A T P アーゼ反応から生成された A D P をこのアッセイで測定した。化合物を、22 の濃度点の範囲にわたって、D M S O で 2 倍に連続希釈した。組み換えヒト K I F 1 8 A (1 - 4 6 7 H i s タグ) タンパク質を、バキュロウイルス系を用いて発現させた。反応中の K I F 1 8 A タンパク質、微小管、A T P の濃度は、A D P - G l o キナーゼ / A T P a s e アッセイキットを用いて標準化された均一酵素アッセイ用に、最適化された。反応バッファー [(1 5 m M T r i s 、 pH 7 . 5) 、 1 0 m M M g C l ₂ 、 0 . 0 1 % P l u r o n i c F - 6 8 、 1 μ M パクリタキセル、3 0 μ g / m L ブタ微小管 (p i g m i c r o t u b u l e s)] を調製した。調製した反応バッファーに化合物および K I F 1 8 A タンパク質 (3 0 n M) を加え、反応混合物を室温で 1 5 分間インキュベートした後、A T P (K m 、 7 5 μ M) を加えた。得られた反応混合物を室温でさらに 1 5 分間インキュベートした。5 μ L の A D P - G l o 試薬と 2 . 5 μ L の反応混合物とを混合し、得られた混合物を室温で 4 0 分間インキュベートした。1 0 μ L の A D P - G l o 検出試薬を加え、混合物を室温で 4 0 分間インキュベートした。マイクロプレートリーダーを用いて発光を読み取り、D M S O 群と比較し、化合物の阻害率と I C _{5 0} 値を算出した。結果を以下の表 3 に示す

30

【0569】

40

50

【表 3 - 1】

K I F 1 8 Aに対する本発明の化合物の阻害活性 (IC₅₀、nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
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	++
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	+++
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	+++
121	+++	122	+++	123	+++	124	+++	125	+++
126	+++	127	+++	128	+++	129	+++	130	+++

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

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	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++	165	+++
166	+++	167	+++	168	+++	169	+++	170	+++
171	+++	172	+++	173	+++	174	+++	175	+++
176	+++	177	++	178	++	179	++	180	++
181	++	182	++	183	++	184	++	185	++
186	++	187	++	188	++	189	++	190	++
191	++	192	++	193	+++	194	+++	195	+++
196	+++	197	+++	198	+++	199	+++	200	+++
201	+++	202	+++	203	+++	204	+++	205	+++
206	+++	207	+++	208	+++	209	++	210	++
211	++	212	++	213	++	214	++	215	++
216	++	217	++	218	++	219	++	220	++
221	++	222	++	223	++	224	++	225	+++
226	+++	227	+++	228	+++	229	+++	230	+++
231	+++	232	+++	233	+++	234	+++	235	+++
236	+++	237	+++	238	+++	239	+++	240	+++
241	++	242	++	243	++	244	++	245	++
246	++	247	++	248	++	249	++	250	++
251	++	252	++	253	++	254	++	255	++
256	++	257	+++	258	+++	259	+++	260	+++
261	+++	262	+++	263	+++	264	+++	265	+++
266	+++	267	+++	268	+++	269	+++	270	+++
271	+++	272	+++	273	+++	274	+++	275	+++

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

276	+++	277	+++	278	+++	279	+++	280	+++
281	+++	282	+++	283	+++	284	+++	285	+++
286	+++	287	+++	288	+++	289	+++	290	+++
291	+++	292	+++	293	+++	294	+++	295	+++
296	+++	297	+++	298	+++	299	+++	300	+++
301	+++	302	+++	303	+++	304	+++	305	+++
306	+++	307	+++	308	+++	309	+++	310	+++
311	+++	312	+++	313	+++	314	+++	315	+++
316	+++	317	+++	318	+++	319	+++	320	+++
321	+++	322	+++	323	+++	324	+++	325	+++
326	+++	327	+++	328	+++	329	+++	330	+++
331	+++	332	+++	333	+++	334	+++	335	+++
336	+++	337	+++	338	+++	339	+++	340	+++
341	+++	342	+++	343	+++	344	+++	345	+++
346	+++	347	+++	348	+++	349	+++	350	+++
351	+++	352	+++	353	+++	354	+++	355	+++
356	+++	357	+++	358	+++	359	+++	360	+++
361	+++	362	+++	363	+++	364	+++	365	+++
366	+++	367	+++	368	+++	369	+++	370	+++
371	+++	372	+++	373	+++	374	+++	375	+++
376	+++	377	+++	378	+++	379	+++	380	+++
381	+++	382	+++	383	+++	384	+++	385	+++
386	+++	387	+++	388	+++	389	+++	390	+++
391	+++	392	+++	393	+++	394	+++	395	+++
396	+++	397	+++	398	+++	399	+++	400	+++
401	+++	402	+++	403	+++	404	+++	405	+++
406	+++	407	+++	408	+++	409	+++	410	+++
411	+++	412	+++	413	+++	414	+++	415	+++
416	+++	417	+++	418	+++	419	+++	420	+++

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

421	+++	422	+++	423	+++	424	+++	425	+++
426	+++	427	+++	428	+++	429	+++	430	+++
431	+++	432	+++	433	+++	434	+++	435	+++
436	+++	437	+++	438	+++	439	+++	440	+++
441	+++	442	+++	443	+++	444	+++	445	+++
446	+++	447	+++	448	+++	449	+++	450	+++
451	+++	452	+++	453	+++	454	+++	455	+++
456	+++	457	+++	458	+++	459	+++	460	+++
461	+++	462	+++	463	+++	464	+++	465	+++
466	+++	467	+++	468	+++	469	+++	470	+++
471	+++	472	+++	473	+++	474	+++	475	+++
476	+++	477	+++	478	+++	479	+++	480	+++
481	+++	482	+++	483	+++	484	+++	485	+++
486	+++	487	+++	488	+++	489	+++	490	+++
491	+++	492	+++	493	+++	494	+++	495	+++
496	+++	497	+++	498	+++	499	+++	500	+++
501	+++	502	+++	503	+++	504	+++	505	+++
506	+++	507	+++	508	+++	509	+++	510	+++
511	+++	512	+++	513	+++	514	+++	515	+++
516	+++	517	+++	518	+++	519	+++	520	+++
521	+++	522	+++	523	+++	524	+++	525	+++
526	+++	527	+++	528	+++	529	++	530	++
531	++	532	++	533	++	534	++	535	++
536	++	537	++	538	++	539	++	540	++
541	++	542	++	543	++	544	++	545	+++
546	+++	547	+++	548	+++	549	+++	550	+++
551	+++	552	+++	553	+++	554	+++	555	+++
556	+++	557	+++	558	+++	559	+++	560	+++
561	++	562	++	563	++	564	++	565	++

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

566	++	567	++	568	++	569	++	570	++
571	++	572	++	573	++	574	++	575	++
576	++	577	+++	578	+++	579	+++	580	+++
581	+++	582	+++	583	+++	584	+++	585	+++
586	+++	587	+++	588	+++	589	+++	590	+++
591	+++	592	+++	593	+++	594	+++	595	+++
596	+++	597	+++	598	+++	599	+++	600	+++
601	+++	602	+++	603	+++	604	+++	605	+++
606	+++	607	+++	608	+++	609	+++	610	+++
611	+++	612	+++	613	+++	614	+++	615	+++
616	+++	617	+++	618	+++	619	+++	620	+++
621	+++	622	+++	623	+++	624	+++	625	+++
626	+++	627	+++	628	+++	629	+++	630	+++
631	+++	632	+++	633	+++	634	+++	635	+++
636	+++	637	+++	638	+++	639	+++	640	+++

+++は、 IC_{50} が100 nM以下であることを示す。

++は、 IC_{50} が100 nM～500 nMであることを示す。

+は、 IC_{50} が500 nM超であることを示す。

10

20

【0570】

表3のデータからわかるように、本発明の化合物は、KIF18Aの酵素活性に対して良好な阻害活性を有する。

30

【0571】

生物学的実施例2：HT-29細胞に対する本発明の化合物のIn vitro抗増殖活性

HT-29細胞を3000細胞数/ウェルで384ウェルプレートに播種した。一晩接着培養した後、DMSO、または5 μMから1:5で連続希釈した化合物を、添加した。細胞内のATP含量を測定することにより、投与72時間後の細胞の生存性を評価した。化合物による生存細胞の阻害率を、DMSO群と比較して算出し、 IC_{50} 値も算出した。結果を以下の表4に示す。

【0572】

40

50

【表 4】

HT-29細胞に対する本発明の化合物の抗増殖活性 (IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	75.31	3	1600.00	4	191.20	6	825.90
7	339.10	65	55.34	97	>2000	129	134.50
161	66.11	257	11.10	258	190.00	259	281.90
260	55.21	261	75.72	262	242.40	263	85.65
289	27.71	305	40.36	321	59.30	337	48.78
353	74.56	385	145.60	593	97.88	641	75.82
643	34.17	645	71.30	647	334.20	655	1171.00
661	25.76	663	34.99	669	25.78	701	76.69
702	71.18	703	183.80	704	64.19	705	146.00
833	52.94	835	70.70	836	253.20	AMG650	109

10

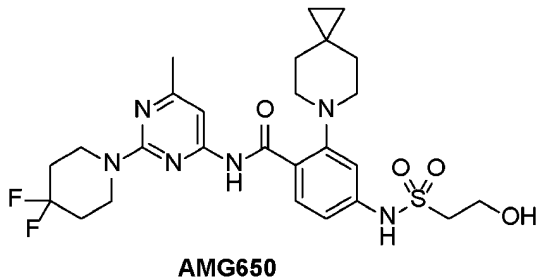
【0573】

参照化合物 AMG650 は、国際公開第 2020132648A1 号における化合物 4 である。

20

【0574】

【化 213】



30

【0575】

表 4 のデータからわかるように、本発明の化合物のうちいくつかは、AMG650 と比較して、HT-29 細胞に対してより強い抗増殖活性を有する。

【0576】

生物学的実施例 3 : HCT116 細胞に対する本発明の化合物の *In vitro* 抗増殖活性

HCT116 細胞を 3000 細胞数 / ウェルで 384 ウェルプレートに播種した。一晚接着培養した後、DMSO、または 5 μM から 1 : 5 で連続希釈した化合物を、添加した。細胞内の ATP 含量を測定することにより、投与 72 時間後の細胞の生存性を評価した。当該化合物による生存細胞の阻害率を、DMSO 群と比較して算出し、IC₅₀ 値も算出した。結果を以下の表 5 に示す。

40

【0577】

50

【表 5】

HCT116細胞に対する本発明の化合物の抗増殖活性 (IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	>10000	3	>10000	4	>10000	6	>10000
7	>10000	65	>10000	97	>10000	129	>10000
161	>10000	257	>10000	258	>10000	259	>10000
260	>10000	261	>10000	262	>10000	263	>10000
289	>10000	305	>10000	321	>10000	337	>10000
353	>10000	385	>10000	593	>10000	641	>10000
643	>10000	645	>10000	647	>10000	655	>10000
661	>10000	663	>10000	669	>10000	701	>10000
702	>10000	703	>10000	704	>10000	705	>10000
833	>10000	835	>10000	836	>10000	AMG650	>10000

10

【0578】

表5のデータからわかるように、本発明の化合物もAMG650も、HCT116細胞に対する抗増殖活性を、有していない。

20

【0579】

生物学の実施例4：In Vivo薬力学的試験 - マウスHT29皮下異種移植腫瘍モデル

BALB/cヌードマウスの左背部に、 5×10^6 個のHT29細胞を皮下接種した。腫瘍が $100 \sim 150 \text{ mm}^3$ に成長した後、マウスを以下の群に無作為に分け、1日1回胃内投与した：第1群：ピヒクル対照群；第2群：化合物661 (80 mg/kg)；第3群：化合物669 (80 mg/kg)；第4群：化合物677 (80 mg/kg)；第5群：化合物714 (80 mg/kg)；第6群：化合物727 (80 mg/kg)；第7群：化合物740 (80 mg/kg)；および第8群：AMG650 (80 mg/kg)。腫瘍体積は週2回および処置終了時に測定した。化合物の腫瘍増殖抑制率は、以下の式に従って計算した：腫瘍増殖抑制率 (TGI) = $1 - (\text{処置群 28 日目の腫瘍体積} - \text{処置群 1 日目の腫瘍体積}) / (\text{ピヒクル対照群 28 日目の腫瘍体積} - \text{処置群 1 日目の腫瘍体積})$ 。結果を表6に示す。

30

【0580】

【表 6】

マウスHT29皮下異種移植腫瘍における増殖抑制

群	化合物	用量	処置1日目の腫瘍体積 (mm ³)	処置28日目の腫瘍体積 (mm ³)	TGI
1	対照	適用なし	121	1606	適用なし
2	661	80 mg/kg	121	704	61%
3	669	80 mg/kg	121	1158	30%
4	677	80 mg/kg	121	797	55%
5	714	80 mg/kg	121	424	80%
6	727	80 mg/kg	121	519	73%
7	740	80 mg/kg	121	605	67%
8	AMG650	80 mg/kg	121	649	64%

40

【0581】

表6からわかるように、本発明の化合物は、HT29保有マウスの皮下異種移植腫瘍モデルにおいて、80 mg/kgの用量で腫瘍増殖を阻害することができ、化合物714、化合物727、および化合物740は、AMG650と比較して、HT29マウス皮下異

50

種移植腫瘍に対して、より強い抑制効果を示した。

【0582】

生物学的実施例5：HT29細胞におけるヒストンH3 Ser10部位のリン酸化アッセイ（免疫蛍光アッセイ）

HT29細胞を96ウェルプレート（Fisher 160376）に8000細胞数/ウェルで播種した。翌日、連続希釈した化合物を添加した。化合物添加の6時間後、細胞を1×PBSで1回洗浄し、4%PFAで15分間固定化し、さらに1×PBSで3回洗浄し、0.02%Triton-X100で10分間透過処理した。次いで、ブロッキングバッファーを加えて15～30分間ブロッキングし、1：3000に希釈した一次抗体（Phospho-Histone H3（Ser10）（D7N8E）XP（登録商標）Rabbit mAb #53348）を加えた。プレートを4℃で一晩静置した。翌日、細胞を1×PBSで3回洗浄し、1：1000に希釈した二次抗体（Fluorescein（FITC）-conjugated Affinipure Goat Anti-Rabbit IgG（H+L））を添加した。細胞を暗所で1～2時間インキュベートし、1×PBSで3回洗浄した。核をDAPIで染色し、染色終了後、MD Image Xpress Picoパーソナルハイコンテントイメージング解析システムを用いて写真を撮影した。HT29細胞のH3 Ser10部位におけるリン酸化の比率（FITC/DAPI）を定量した。HT29細胞の有糸分裂期に対する化合物の効果を評価するため、化合物のEC₅₀値を算出した。結果を以下の表7に示す。

10

【0583】

20

【表7】

本発明の化合物によって誘導されたHT29細胞におけるH3 Ser10部位でのリン酸化（EC₅₀, nM）

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
65	45.5	161	26.4	257	8.4
273	8.5	321	15.8	353	42.2
641	21.7	645	69.6	661	23.7
663	28.3	714	39.2	AMG650	52.3

30

【0584】

表7からわかるように、本発明の化合物は、HT-29細胞におけるH3 Ser10部位でのリン酸化を誘導する活性が比較的強く、AMG650と比較して、本発明の化合物は、H3 Ser10部位でのリン酸化を誘導する活性がより強い。

【0585】

以上、本発明の具体的な実施形態について説明したが、これらの実施形態は単なる例示であり、本発明の原理および趣旨から逸脱することなく、これらの実施形態に多くの変更または修正を加えることができることが当業者には理解されよう。したがって、本発明の保護範囲は、添付の特許請求の範囲によって定められる。

40

50

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/132954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, DWPI, WPABS, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: structural formula search, 氮杂螺, 磺酰胺, 哌啶, 癌症, 肿瘤, ATP酶, KIF18A, azaspiro, sulfonamido, piperidin, tumor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) description, paragraphs [0007]-[0009] and [0037], and tables 10 and A	1-36
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) description, paragraphs [0009]-[0039] and [0139], and table A	1-36
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) description, paragraphs [0009]-[0041], and tables 10 and A	1-36
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) description, paragraphs [0009] and [0417]	1-36
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) description, paragraphs [0009]-[0033] and [0331]	1-36
A	WO 2020132648 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) description, paragraphs [0009] and [0039]	1-36
A	WO 2021211549 A1 (AMGEN INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) entire document	1-36
A	WO 2020132649 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) entire document	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 December 2022		Date of mailing of the international search report 22 December 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/132954

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020132651	A1	25 June 2020	MA	54550	A	30 March 2022
				US	2022073504	A1	10 March 2022
				AU	2019403488	A1	24 June 2021
				EP	3897855	A1	27 October 2021
				JP	2022514268	A	10 February 2022
				CA	3123042	A1	25 June 2020
WO	2021026098	A1	11 February 2021	CA	3146693	A1	11 February 2021
				CN	114302880	A	08 April 2022
				US	2022289724	A1	15 September 2022
				EP	4007752	A1	08 June 2022
				JP	2022542967	A	07 October 2022
				AU	2020326627	A1	17 March 2022
WO	2021026100	A1	11 February 2021	EP	4007638	A1	08 June 2022
				CN	114391012	A	22 April 2022
				US	2022372018	A1	24 November 2022
				JP	2022542392	A	03 October 2022
				CA	3147276	A1	11 February 2021
				AU	2020325115	A1	17 March 2022
WO	2020132653	A1	25 June 2020	AU	2019401495	A1	24 June 2021
				EP	3898592	A1	27 October 2021
				JP	2022513971	A	09 February 2022
				MA	54547	A	30 March 2022
				CA	3123044	A1	25 June 2020
				US	2022002311	A1	06 January 2022
WO	2021026099	A1	11 February 2021	JP	2022542319	A	30 September 2022
				AU	2020324406	A1	17 March 2022
				CA	3147272	A1	11 February 2021
				CN	114401953	A	26 April 2022
				EP	4007753	A1	08 June 2022
WO	2020132648	A1	25 June 2020	UY	38526	A	30 June 2020
				CA	3123871	A1	25 June 2020
				CN	113226473	A	06 August 2021
				PE	20211475	A1	05 August 2021
				US	2022106293	A1	07 April 2022
				US	2020239441	A1	30 July 2020
				CL	2021001634	A1	10 December 2021
				JP	2022513972	A	09 February 2022
				TW	202034924	A	01 October 2020
				CR	20210387	A	19 August 2021
				BR	112021011989	A2	08 September 2021
				IL	283639	A	29 July 2021
				AU	2019403486	A1	24 June 2021
				KR	20210106474	A	30 August 2021
				CO	2021008224	A2	30 July 2021
				EP	3897852	A1	27 October 2021
EA	202191730	A1	24 August 2021				
AR	117490	A1	11 August 2021				
MA	54543	A	30 March 2022				
SG	11202106520V	A	29 July 2021				

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/132954

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021211549	A1	21 October 2021	CA	3177740	A1	21 October 2021
				AU	2021257801	A1	27 October 2022
				TW	202203919	A	01 February 2022
WO	2020132649	A1	25 June 2020	EP	3898616	A1	27 October 2021
				MA	54546	A	30 March 2022
				AU	2019404576	A1	24 June 2021
				US	2022056015	A1	24 February 2022
				CA	3123227	A1	25 June 2020
				JP	2022513967	A	09 February 2022

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/132954

A. 主题的分类		
C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D; A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNABS, CNTXT, DWPI, WPABS, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, 氮杂螺, 磺酰胺, 哌啶, 癌症, 肿瘤, ATP酶, KIF18A, azaspiro, sulfonamido, piperidin, tumor		
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
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC.) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 说明书第[0007]-[0009]、[0037]段, 表10、表A	1-36
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC.) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 说明书第[0009]-[0039]、[0139]段, 表A	1-36
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC.) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 说明书第[0009]-[0041]段, 表10, 表A	1-36
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC.) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 说明书第[0009]、[0417]段	1-36
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC.) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 说明书第[0009]-[0033]、[0331]段	1-36
A	WO 2020132648 A1 (AMGEN INC.) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 说明书第[0009]、[0039]段	1-36
A	WO 2021211549 A1 (AMGEN INC.) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 全文	1-36
A	WO 2020132649 A1 (AMGEN INC.) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 全文	1-36
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2022年12月12日		2022年12月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		甘雨
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)53962246

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/132954

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	2020132651	A1	2020年6月25日	MA	54550	A	2022年3月30日
				US	2022073504	A1	2022年3月10日
				AU	2019403488	A1	2021年6月24日
				EP	3897855	A1	2021年10月27日
				JP	2022514268	A	2022年2月10日
				CA	3123042	A1	2020年6月25日
WO	2021026098	A1	2021年2月11日	CA	3146693	A1	2021年2月11日
				CN	114302880	A	2022年4月8日
				US	2022289724	A1	2022年9月15日
				EP	4007752	A1	2022年6月8日
				JP	2022542967	A	2022年10月7日
				AU	2020326627	A1	2022年3月17日
WO	2021026100	A1	2021年2月11日	EP	4007638	A1	2022年6月8日
				CN	114391012	A	2022年4月22日
				US	2022372018	A1	2022年11月24日
				JP	2022542392	A	2022年10月3日
				CA	3147276	A1	2021年2月11日
				AU	2020325115	A1	2022年3月17日
WO	2020132653	A1	2020年6月25日	AU	2019401495	A1	2021年6月24日
				EP	3898592	A1	2021年10月27日
				JP	2022513971	A	2022年2月9日
				MA	54547	A	2022年3月30日
				CA	3123044	A1	2020年6月25日
				US	2022002311	A1	2022年1月6日
WO	2021026099	A1	2021年2月11日	JP	2022542319	A	2022年9月30日
				AU	2020324406	A1	2022年3月17日
				CA	3147272	A1	2021年2月11日
				CN	114401953	A	2022年4月26日
				EP	4007753	A1	2022年6月8日
WO	2020132648	A1	2020年6月25日	UY	38526	A	2020年6月30日
				CA	3123871	A1	2020年6月25日
				CN	113226473	A	2021年8月6日
				PE	20211475	A1	2021年8月5日
				US	2022106293	A1	2022年4月7日
				US	2020239441	A1	2020年7月30日
				CL	2021001634	A1	2021年12月10日
				JP	2022513972	A	2022年2月9日
				TW	202034924	A	2020年10月1日
				CR	20210387	A	2021年8月19日
				BR	112021011989	A2	2021年9月8日
				IL	283639	A	2021年7月29日
				AU	2019403486	A1	2021年6月24日
				KR	20210106474	A	2021年8月30日
				CO	2021008224	A2	2021年7月30日
				EP	3897852	A1	2021年10月27日
EA	202191730	A1	2021年8月24日				
AR	117490	A1	2021年8月11日				
MA	54543	A	2022年3月30日				
SG	11202106520V	A	2021年7月29日				

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/132954

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	2021211549	A1	2021年10月21日	CA	3177740	A1	2021年10月21日
				AU	2021257801	A1	2022年10月27日
				TW	202203919	A	2022年2月1日
WO	2020132649	A1	2020年6月25日	EP	3898616	A1	2021年10月27日
				MA	54546	A	2022年3月30日
				AU	2019404576	A1	2021年6月24日
				US	2022056015	A1	2022年2月24日
				CA	3123227	A1	2020年6月25日
				JP	2022513967	A	2022年2月9日

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/438(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	

(32)優先日 令和4年6月13日(2022.6.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . P L U R O N I C

2 . T R I T O N

弁理士法人 R & C

(72)発明者 シエ , ユリ

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1

(72)発明者 ウー , インミン

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1

(72)発明者 チエン , リフウイ

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 BC73 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01
MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC41