

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-533787

(P2024-533787A)

(43)公表日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 215/42 (2006.01)		C 0 7 D 215/42	C S P 4 C 0 8 6
C 0 7 D 407/12 (2006.01)		C 0 7 D 407/12	
A 6 1 K 31/4706(2006.01)		A 6 1 K 31/4706	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)		C 0 7 D 409/12	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全249頁) 最終頁に続く	

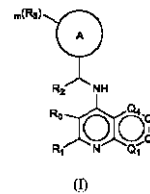
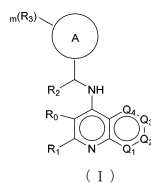
(21)出願番号	特願2024-519528(P2024-519528)	(71)出願人	524117778
(86)(22)出願日	令和4年9月28日(2022.9.28)		ハイファ バイオファーマ カンパニー
(85)翻訳文提出日	令和6年4月19日(2024.4.19)		リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/122205		中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,パイロット フリー トレード ゾーン,チューチョンチー ロード ナンバー 8 6 5
(87)国際公開番号	WO2023/051628		
(87)国際公開日	令和5年4月6日(2023.4.6)	(74)代理人	110002572
(31)優先権主張番号	202111155906.7		弁理士法人平木国際特許事務所
(32)優先日	令和3年9月29日(2021.9.29)	(72)発明者	リー, ドンシェン
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,パイロット フリー トレード ゾーン,チューチョンチー ロード ナンバー 8 6 5
(31)優先権主張番号	202211141499.9	(72)発明者	ガオ, シャンユン
(32)優先日	令和4年9月20日(2022.9.20)		
(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)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピリド六員環構造を有するSOS1阻害剤

(57)【要約】

本発明は、ピリド六員環構造を有するSOS1阻害剤、その製造方法及び用途に関する。式(I)で示される構造式を有し、それらは、SOS1阻害剤活性を有し、頭頸部癌、肺癌、縦隔腫瘍、消化管腫瘍、前立腺癌、精巣癌、婦人科腫瘍、乳癌、腎臓及び膀胱癌、内分泌系腫瘍、軟部組織肉腫、骨肉腫、横紋筋様腫瘍、内皮細胞腫、皮膚癌、末梢神経系腫瘍、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、ヌーナン症候群、心臓皮膚症候群、遺伝性歯肉繊維腫及びその関連症候群の治療に用いられる。

【化1】

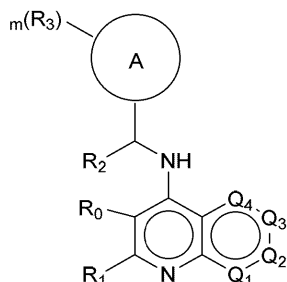


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

【化 1】



(I)

式中、

環 A は、C₆ - 10 のアリール基、5 - 10 員のヘテロアリール基又は 4 - 10 員の飽和又は不飽和の複素環基であり、

m (R₃) は、環 A の任意の位置に m 個の同一又は異なる R₃ 置換基があることを表し、

m は、0 - 5 であり、好ましくは m は、1、2 又は 3 であり、より好ましくは m は、1 又は 2 であり、

各 R₃ 置換基は、独立して、水素、置換又は無置換の C₁ - 4 アルキル基、置換又は無置換の C₁ - 4 アルコキシ基、置換又は無置換の C₂ - 4 アルキニル基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 6 員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、又は 2 価の置換基 = O から選ばれ、前記置換とは、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基及びアミノ基から選ばれる 1 種又は複数種の置換基で置換されることを指し、環 A が C₆ - 10 アリール基又は 5 - 10 員のヘテロアリール基である場合、R₃ は、2 価の置換基 = O ではなく、

R₀ は、水素、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル基、シアノ基又はシクロプロピル基であり、

R₁ は、水素、ハロゲン、置換又は無置換の C₁ - 6 アルキル基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の C₁ - 6 アルコキシ基、- CN、- COOH、- CONH₂、- CONH - C₁ - 6 アルキル基、アミノ基、- NH - C₁ - 6 アルキル基であり、

R₂ は、水素、置換又は無置換の C₁ - 6 アルキル基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基であり、

Q₁ は、N、NR₄、- C (O) - 又は CR₄ であり、Q₂ は、N、NR₅、- C (O) - 又は CR₅ であり、Q₃ は、N、NR₆、- C (O) - 又は CR₆ であり、Q₄ は、N 又は CH であり、かつ Q₁、Q₂、Q₃ 及び Q₄ は、最大 2 つの N 原子を含み、かつ Q₁、Q₂、Q₃、Q₄ が位置する環及びその融合環は、いずれも芳香族性を保持し、

R₄ は、水素、置換又は無置換の C₁ - 4 アルキル基、置換又は無置換の C₁ - 4 アルコキシ基、置換又は無置換の C₂ - 4 アルキニル基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 6 員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基から選ばれ、

R₅、R₆ は、それぞれ独立して、水素、置換又は無置換の C₁ - 10 アルキル基、置換又は無置換の C₆ - 10 アリール基、置換又は無置換の 5 - 10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の 5 - 10 員のヘテロアリール及び 4 - 10 員の複素環基、ハロゲン、- CN、- COOH、- OR₇、- NH - R₇、- CONH - R₇、- N

10

20

30

40

50

HCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇であり、

R₇は、水素、置換又は無置換のC₁-₁₀アルキル基、置換又は無置換のC₆-₁₀アリール基、置換又は無置換の5-₁₀員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃-₆シクロアルキル基、置換又は無置換の4-₁₀員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁-₆アルキル基、C₁-₆ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁-₆アルキル基、アミノ基で置換されたC₁-₆アルキル基、シアノ基で置換されたC₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基で置換されたC₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-₆アルキル基、-NH-C₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-₁₀員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-₁₀員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁-₁₀アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₁-₁₀アルコキシ基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-₁₀員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-₁₀員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又はハロゲン化のC₁-₆アルキル基、無置換又はハロゲン化のC₁-₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-₆アルキル基を含み、

例えば、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁-₆アルキル基、C₁-₆ハロアルキル基、C₁-₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-₆アルキル基、-NH-C₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-₁₀員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-₁₀員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁-₁₀アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-₁₀員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-₁₀員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、C₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基を含む。

【請求項2】

請求項1に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、式中、R₂は、メチル基又はエチル基である。

【請求項3】

請求項1に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、式中、環Aは、フェニル基である。

【請求項4】

請求項1に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、式中、mは、1又は2であり、

各R₃置換基は、独立して、置換又は無置換のC₁-₄アルキル基、置換又は無置換の

10

20

30

40

50

C₂ - 4アルキニル基、置換又は無置換の4 - 6員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基又はアミノ基から選ばれ、前記置換とは、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基から選ばれる1種又は複数種の置換基で置換されることを指す。

【請求項5】

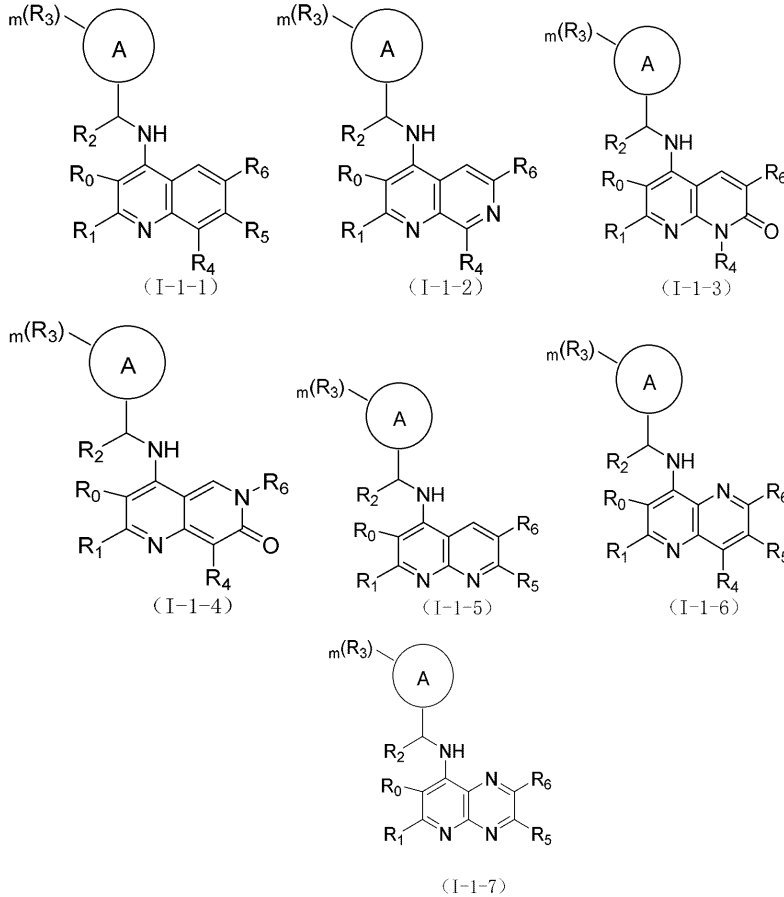
請求項1 - 4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

R₄は、水素、C₁ - 4アルキル基から選ばれる。

【請求項6】

以下の式(I-1-1) - (I-1-7)の構造を有する請求項1に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

【化2】



式中、

環A、R₀、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、mは、請求項1に定義されたとおりである。

【請求項7】

請求項1 - 6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

R₅、R₆は、それぞれ独立して、水素、置換又は無置換のC₁ - 10アルキル基、置換又は無置換のC₆ - 10アリール基、置換又は無置換の5 - 10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃ - 6シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の5員のヘテロアリール及び6員の複素環基、ハロゲン、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇であり、

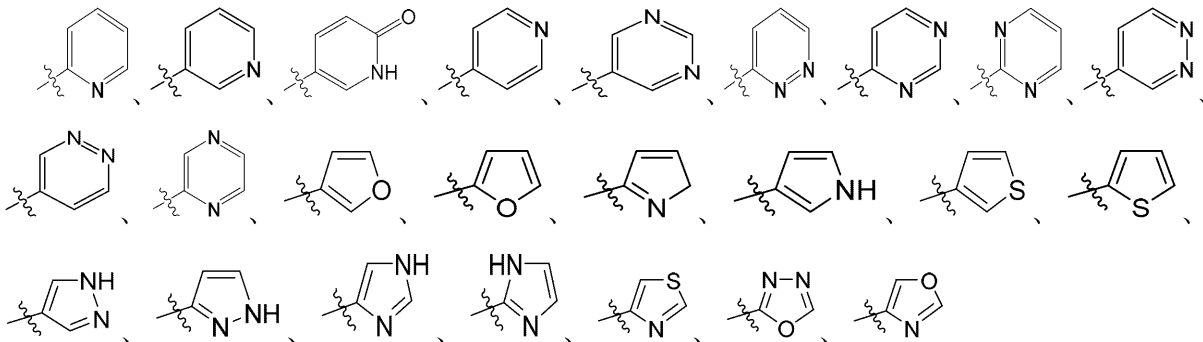
R₇は、水素、置換又は無置換のC₁-10アルキル基、置換又は無置換のC₆-10アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃-6シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁-6アルキル基、C₁-6ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁-6アルキル基、アミノ基で置換されたC₁-6アルキル基、シアノ基で置換されたC₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基で置換されたC₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-6アルキル基、-NH-C₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁-10アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又はハロゲン化のC₁-6アルキル基、無置換又はハロゲン化のC₁-6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-6アルキル基を含み、

例えば、R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁-6アルキル基、C₁-6ハロアルキル基、C₁-6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-6アルキル基、-NH-C₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁-10アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆-10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃-6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基を含み、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記ヘテロアリール基は、

【化3】



又は

10

20

30

40

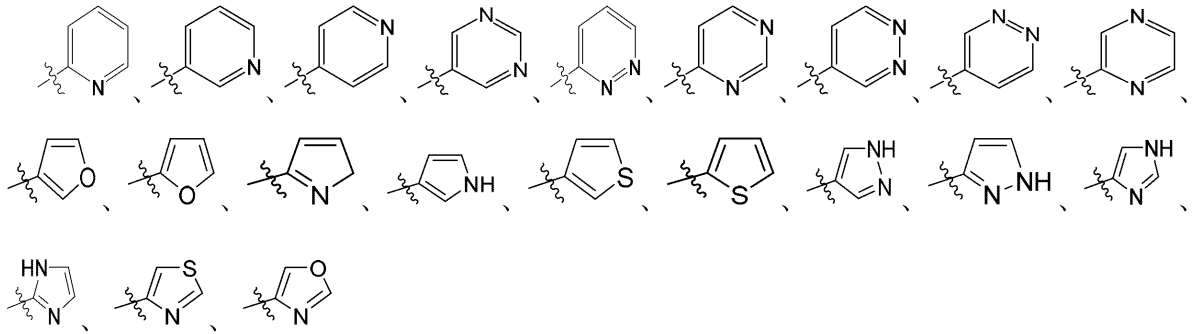
50

【化 4】



から選ばれ、例えば、

【化 5】



10

又は

【化 6】

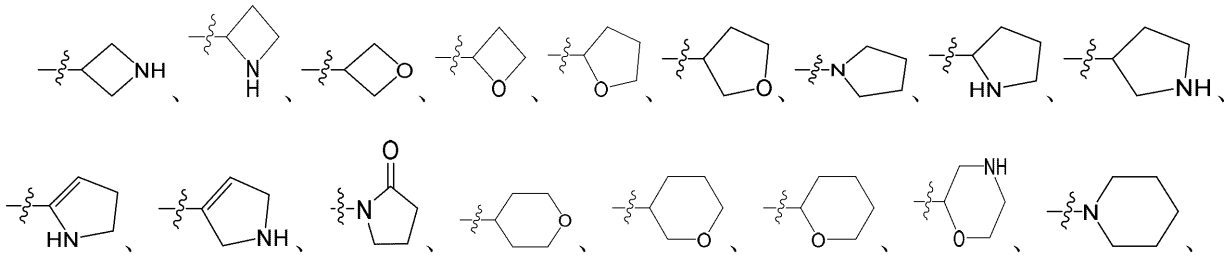


20

から選ばれ、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記ヘテロアリアル基は、

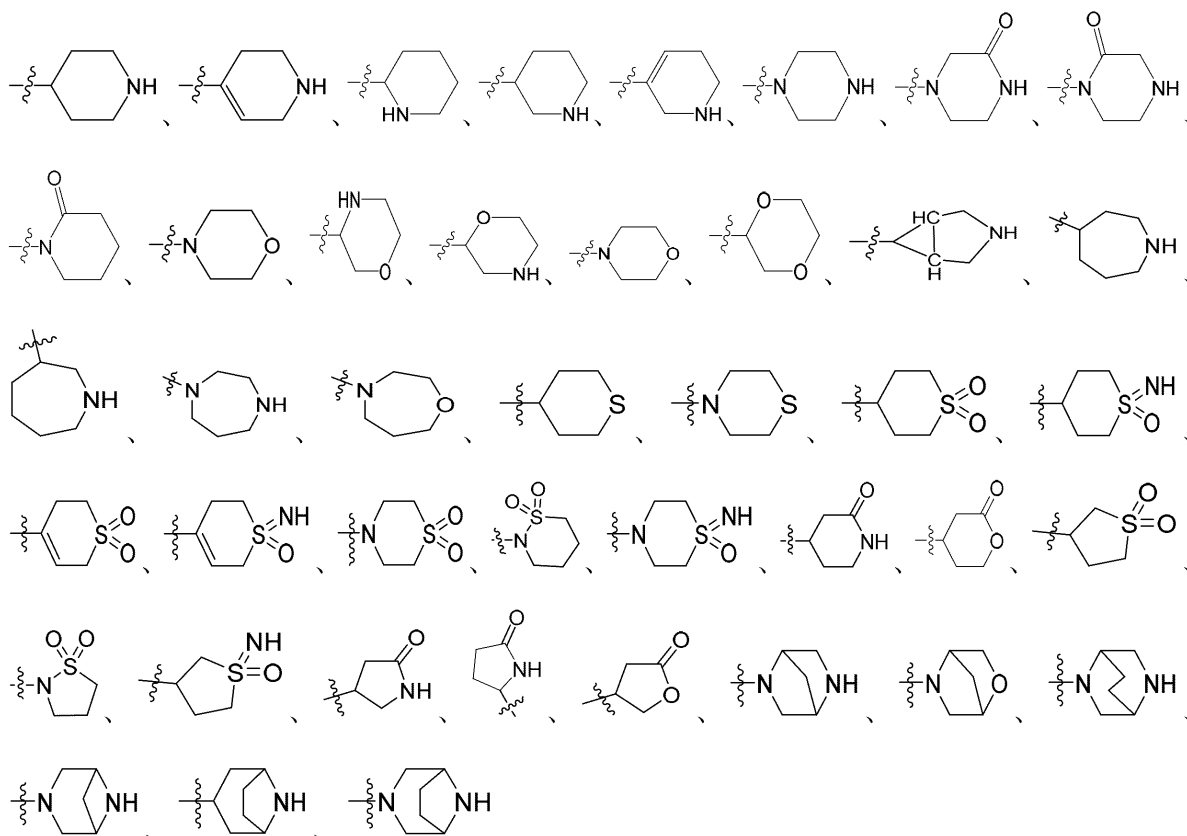
【化 7】



30

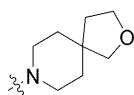
40

50



又は

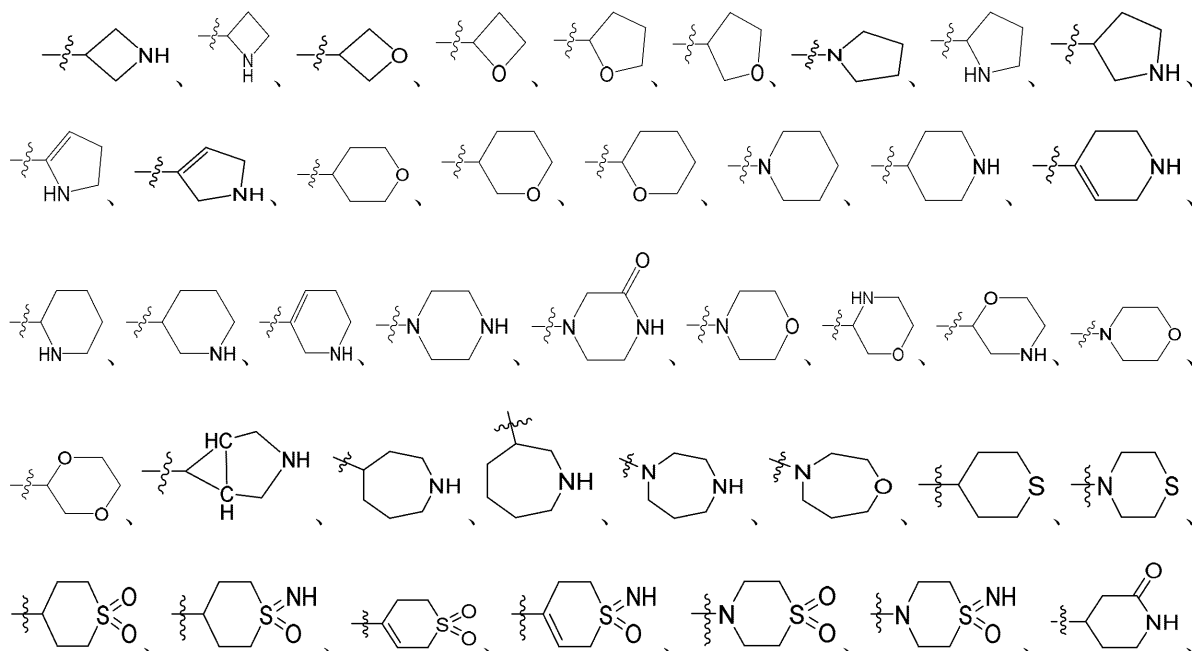
【化 8】

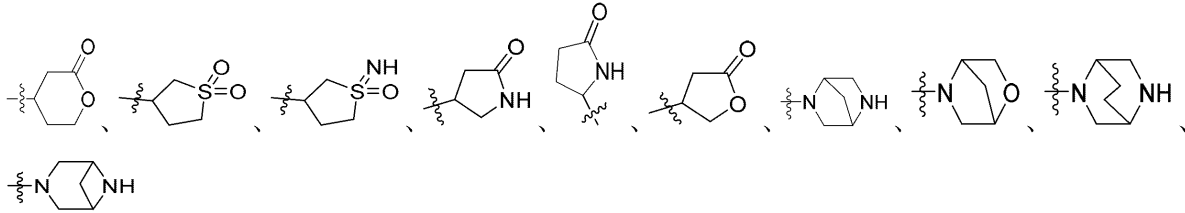


30

から選ばれ、例えば、

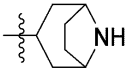
【化 9】





又は

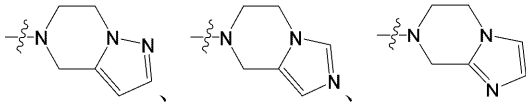
【化10】



から選ばれ、

前記5員のヘテロアリアル基及び6員の複素環基は、

【化11】



から選ばれる。

【請求項8】

請求項7に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

R_5 は、水素又は C_{1-10} のアルコキシ基であり、

R_6 は、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の 5 - 10 員のヘテロアリアル基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の 5 - 10 員のヘテロアリアル及び 4 - 10 員の複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-OR_7$ 、 $-NH-R_7$ 、 $-CONH-R_7$ 、 $-NHCO-R_7$ 、 $-SO_2-R_7$ 、 $-SO_2NH-R_7$ から選ばれ、

R_7 は、水素、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R_6 、 R_7 における置換とは、以下の置換基 A 群から選ばれる 1 種又は複数種で置換されることを指し、置換基 A 群は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、アミノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、シアノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された 5 - 10 員のヘテロアリアル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)O-R_8$ 、 $-C(O)-CH_2-R_8$ 、 $-C(O)-NH-R_8$ 、 $-NH-C(O)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-SO_2NH-R_8$ を含み、 R_8 は、水素、無置換又は置換基 B 群で置換された C_{1-10} アルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された 5 - 10 員のヘテロアリアル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基 B 群は、無置換又はハロゲン化の C_{1-6} アルキル基、無置換又はハロゲン化の C_{1-6} アルコ

10

20

30

40

50

キシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基を含み、

例えば、 R_6 、 R_7 における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)-NH-R_8$ 、 $-NH-C(O)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-SO_2NH-R_8$ を含み、 R_8 は、水素、無置換又は置換基B群で置換された C_{1-10} アルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基を含む。

10

【請求項9】

請求項7に記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

R_5 、 R_6 は、それぞれ独立して、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の5員のヘテロアリール及び6員の複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-OR_7$ 、 $-NH-R_7$ 、 $-CONH-R_7$ 、 $-NHCO-R_7$ 、 $-SO_2-R_7$ 、 $-SO_2NH-R_7$ であり、

20

R_7 は、水素、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R_5 、 R_6 、 R_7 における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、アミノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、シアノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)O-R_8$ 、 $-C(O)-CH_2-R_8$ 、 $-C(O)-NH-R_8$ 、 $-NH-C(O)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-SO_2NH-R_8$ を含み、 R_8 は、水素、無置換又は置換基B群で置換された C_{1-10} アルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又はハロゲン化の C_{1-6} アルキル基、無置換又はハロゲン化の C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基を含み、

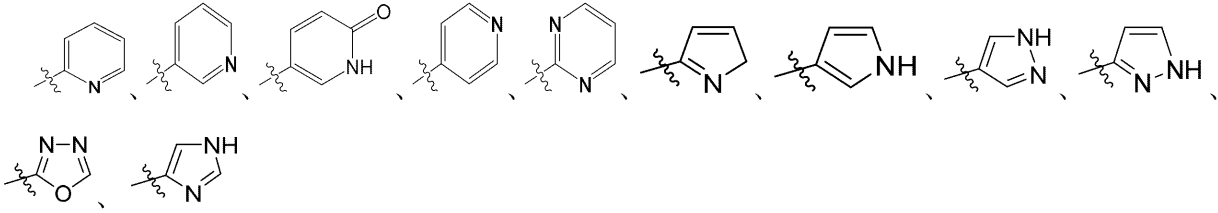
30

40

R_5 、 R_6 、 R_7 及び置換基A群における前記ヘテロアリール基は、

50

【化 1 2】



又は

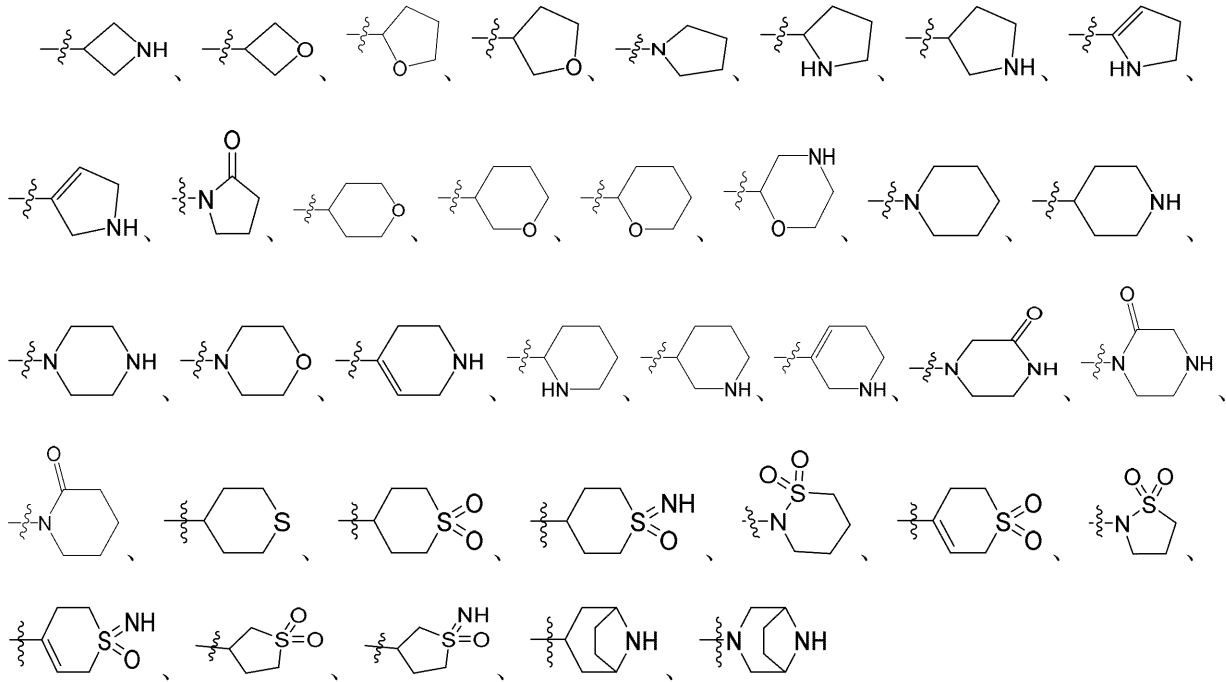
【化 1 3】



から選ばれ、

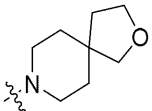
R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記複素環基は、

【化 1 4】



又は

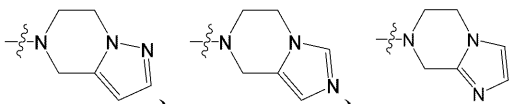
【化 1 5】



から選ばれ、

前記 5 員のヘテロアリール基及び 6 員の複素環基は、

【化 1 6】



から選ばれる。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、

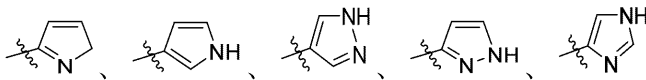
R₅、R₆ は、それぞれ独立して、置換又は無置換の C₁-10 アルキル基、置換又は無置換の C₆-10 アリール基、置換又は無置換の 5-10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃-6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の 5 員のヘテロアリール及び 6 員の複素環基、ハロゲン、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇ であり、

R₇ は、水素、置換又は無置換の C₁-10 アルキル基、置換又は無置換の C₆-10 アリール基、置換又は無置換の 5-10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃-6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R₅、R₆、R₇ における置換とは、以下の置換基 A 群から選ばれる 1 種又は複数種で置換されることを指し、置換基 A 群は、C₁-6 アルキル基、C₁-6 ハロアルキル基、C₁-6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-6 アルキル基、-NH-C₃-6 シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C₆-10 アリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された 5-10 員のヘテロアリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された C₃-6 シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈ を含み、R₈ は、水素、置換又は無置換の C₁-10 アルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された C₆-10 アリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された 5-10 員のヘテロアリール基、無置換又は置換基 B 群で置換された C₃-6 シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基 B 群は、C₁-6 アルキル基、C₁-6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基を含み、

R₅、R₆、R₇ 及び置換基 A 群における前記ヘテロアリール基は、

【化 17】



30

又は

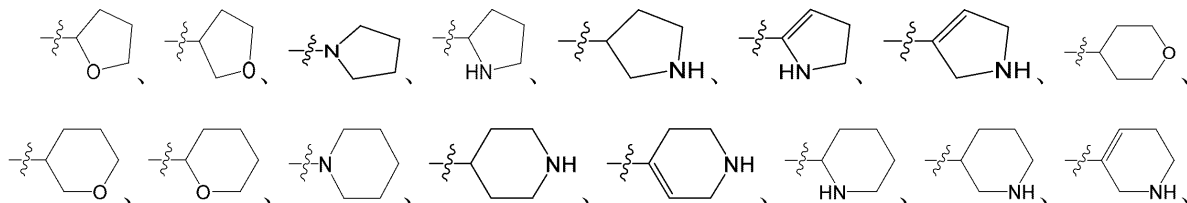
【化 18】



から選ばれ、

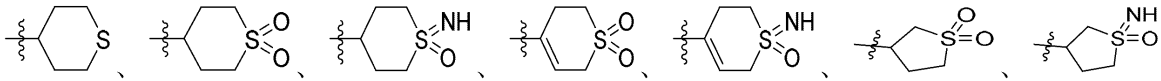
R₅、R₆、R₇ 及び置換基 A 群における前記複素環基は、

【化 19】



40

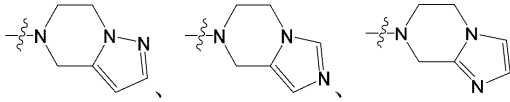
50



から選ばれ、

前記 5 員のヘテロアリール基及び 6 員の複素環基は、

【化 2 0】



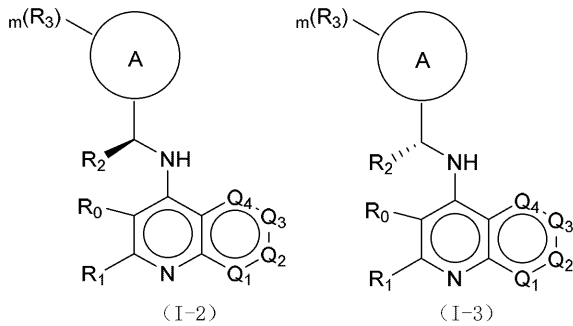
10

から選ばれる。

【請求項 1 1】

式 (I - 2) 又は式 (I - 3) の構造を有し、各記号及び変数が請求項 1 に定義されたとおりであり、かつ条件として R_2 が水素ではない請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩。

【化 2 1】



20

【請求項 1 2】

以下の化合物から選ばれる請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩。

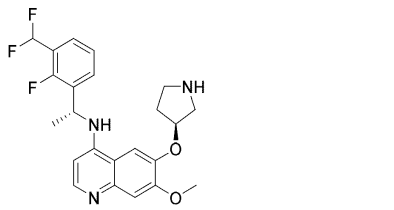
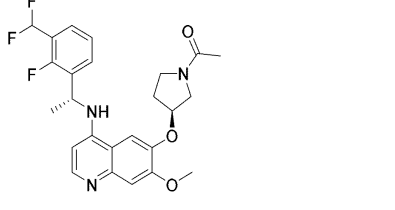
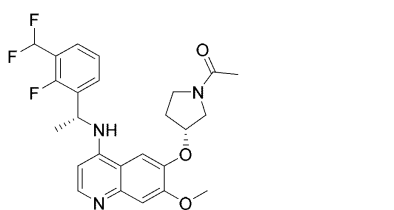
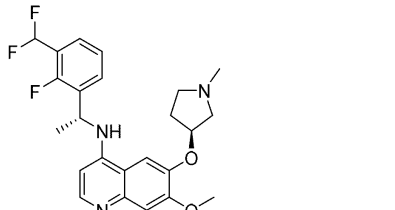
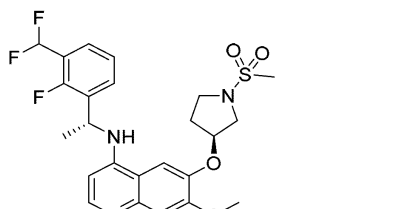
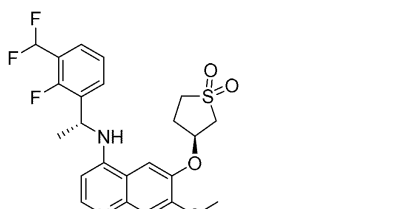
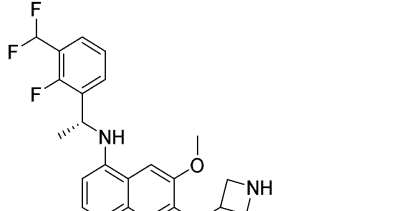
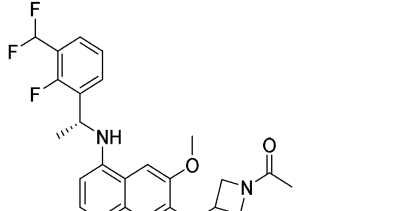
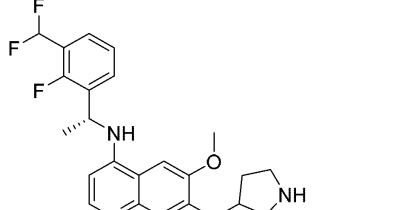
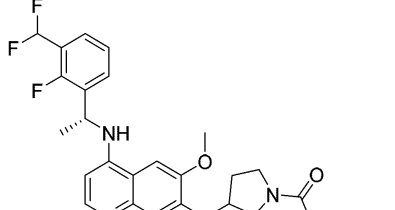
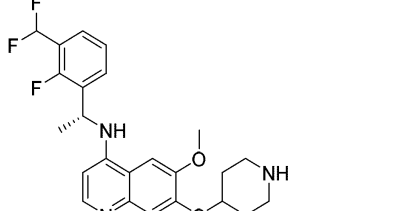
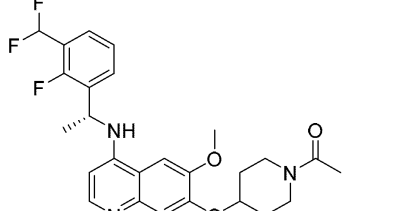
30

【表 1】

番号	構造	番号	構造
A 1		A 2	
A 3		A 4	

40

50

A - 5		A - 6	
A - 7		A - 8	
A - 9		A - 10	
A - 11		A - 12	
A - 13		A - 14	
A - 15		A - 16	

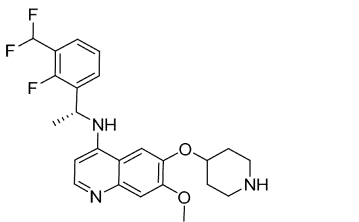
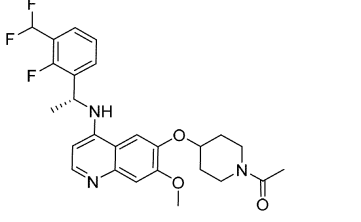
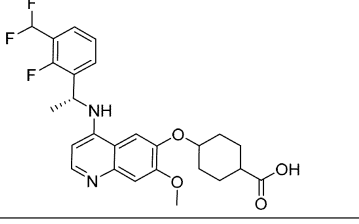
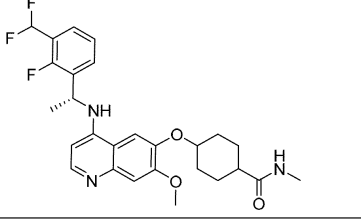
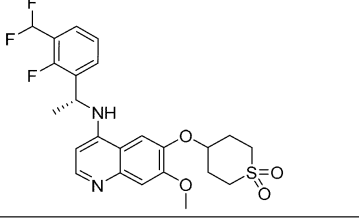
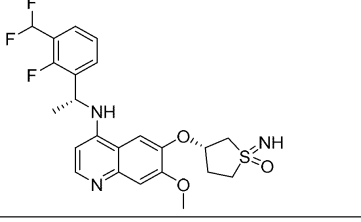
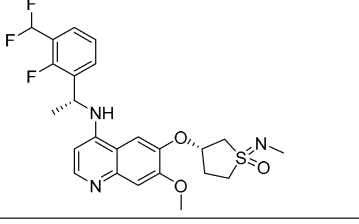
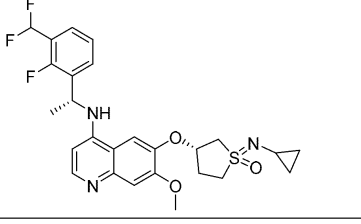
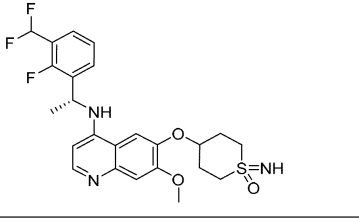
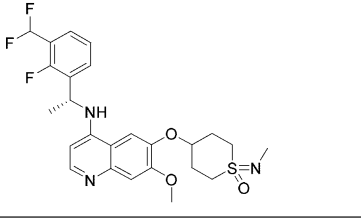
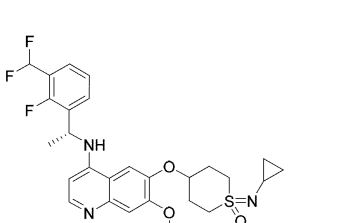
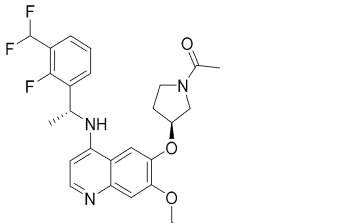
10

20

30

40

50

A - 17		A - 18	
A - 19		A - 20	
A - 21		A - 22	
A - 23		A - 24	
A - 25		A - 26	
A - 27		A - 28	

10

20

30

40

50

A - 29		A - 30	
A - 31		A - 32	
A - 33		A - 34	
A - 35		A - 36	
A - 37		A - 38	

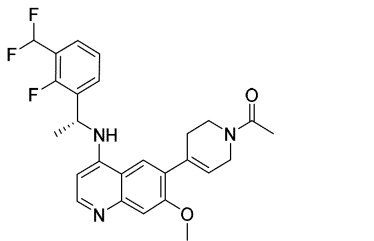
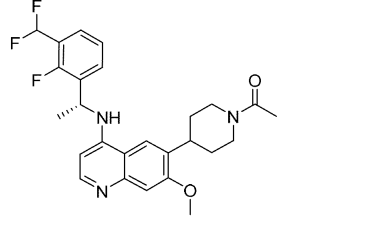
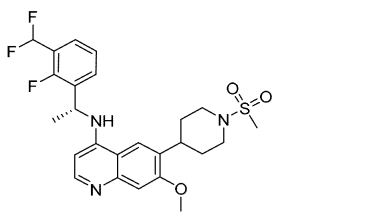
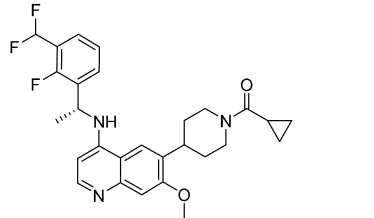
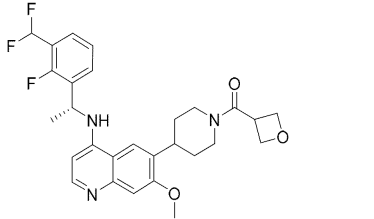
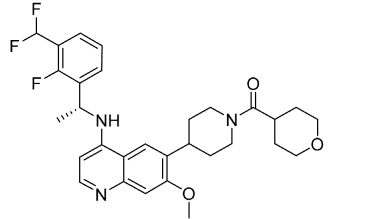
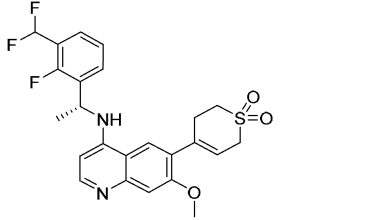
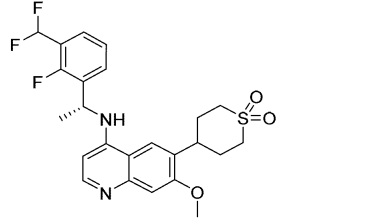
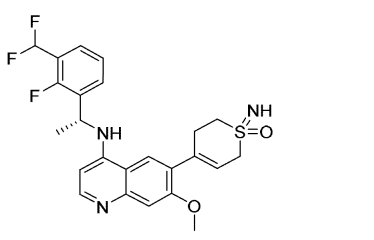
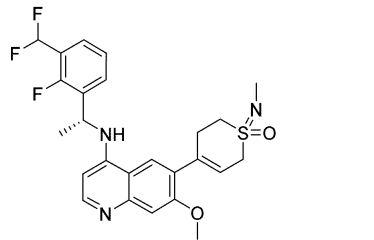
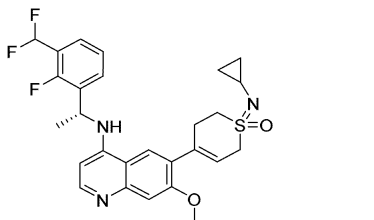
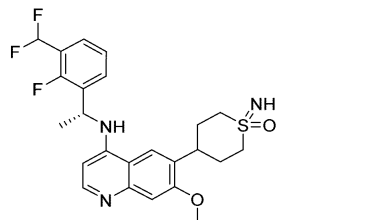
10

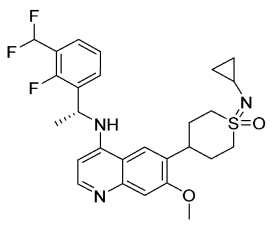
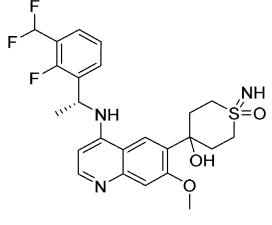
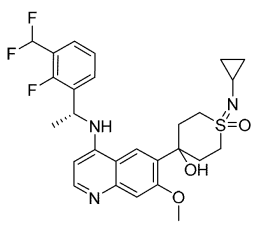
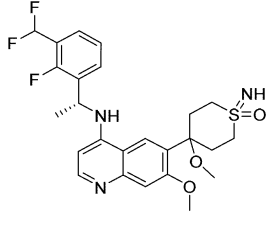
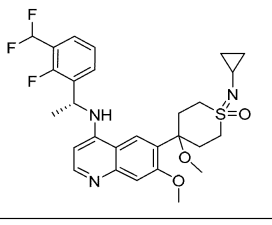
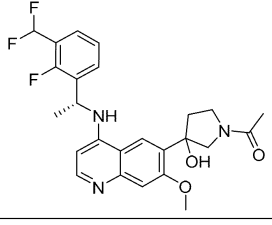
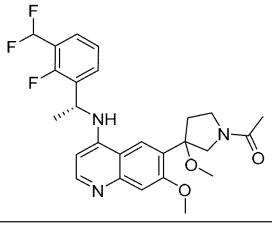
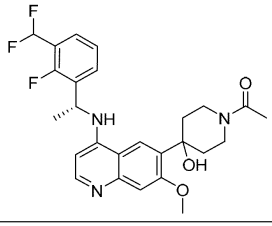
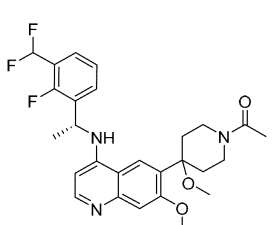
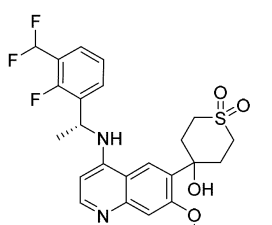
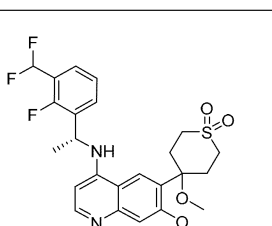
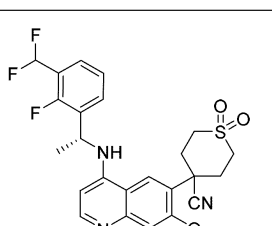
20

30

40

50

A - 3 9		A - 4 0		
A - 4 1		A - 4 2		10
A - 4 3		A - 4 4		20
A - 4 5		A - 4 6		
A - 4 7		A - 4 8		30
A - 4 9		A - 5 0		40

A - 5 1		A - 5 2	
A - 5 3		A - 5 4	
A - 5 5		A - 5 6	
A - 5 7		A - 5 8	
A - 5 9		A - 6 0	
A - 6 1		A - 6 2	

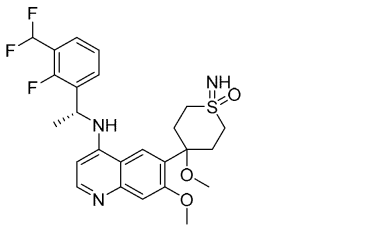
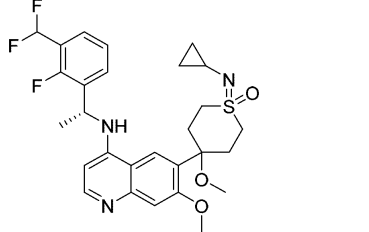
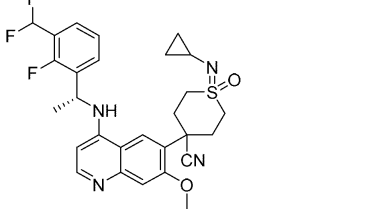
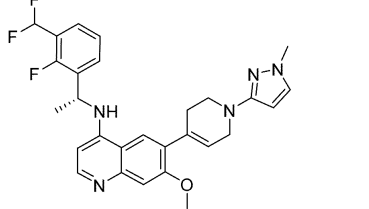
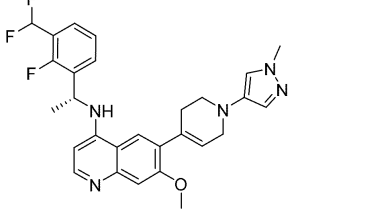
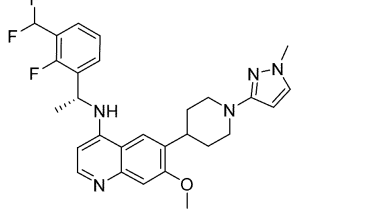
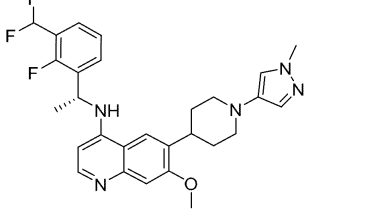
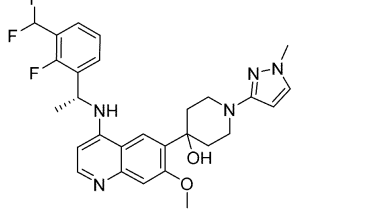
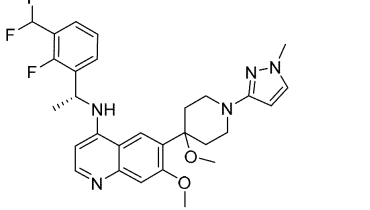
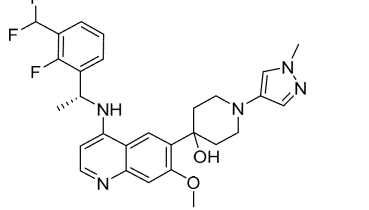
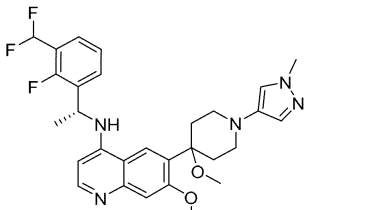
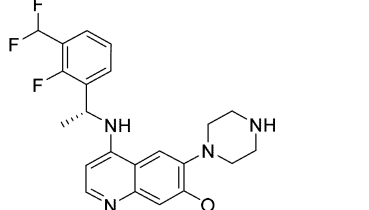
10

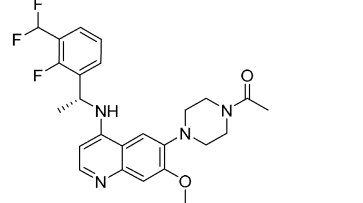
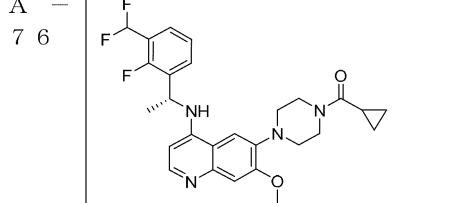
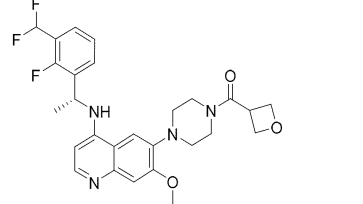
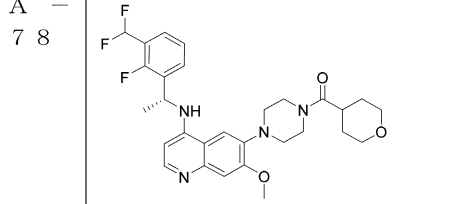
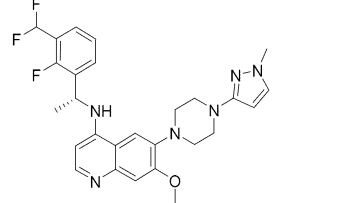
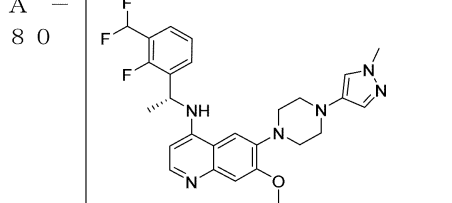
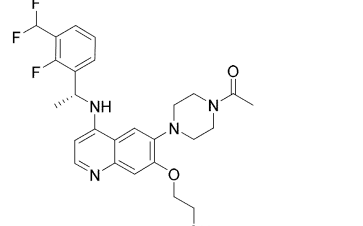
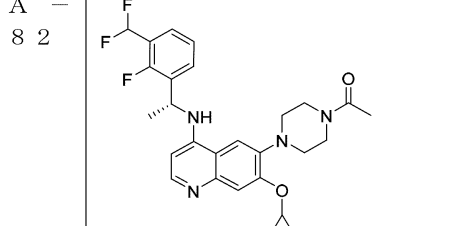
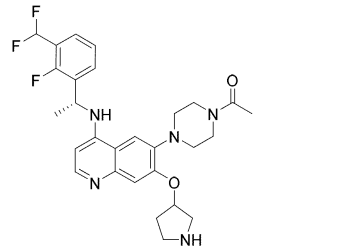
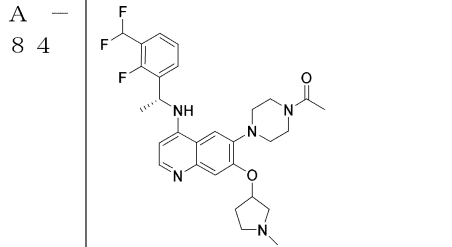
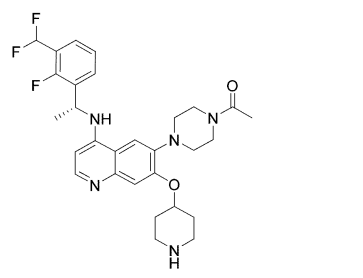
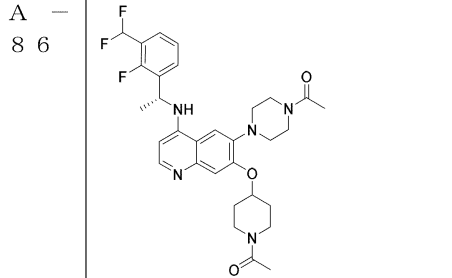
20

30

40

50

A - 6 3		A - 6 4		
A - 6 5		A - 6 6		10
A - 6 7		A - 6 8		20
A - 6 9		A - 7 0		30
A - 7 1		A - 7 2		40
A - 7 3		A - 7 4		50

A - 7 5		A - 7 6	
A - 7 7		A - 7 8	
A - 7 9		A - 8 0	
A - 8 1		A - 8 2	
A - 8 3		A - 8 4	
A - 8 5		A - 8 6	

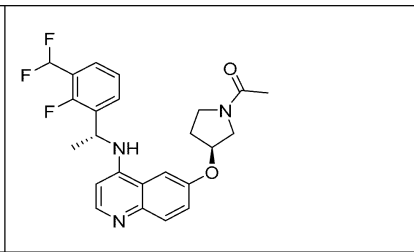
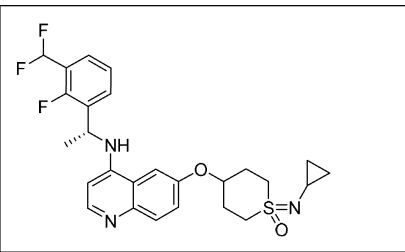
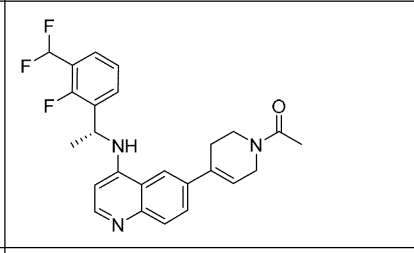
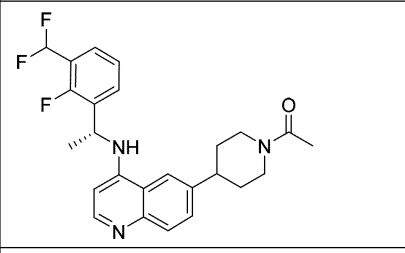
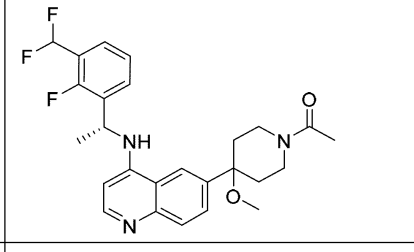
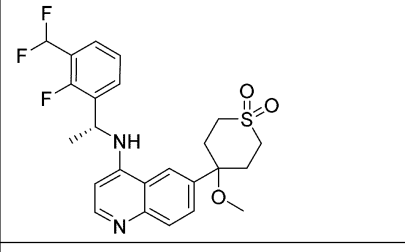
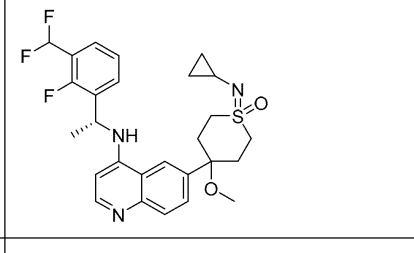
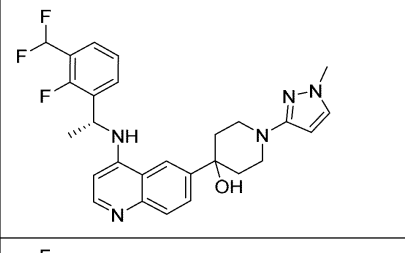
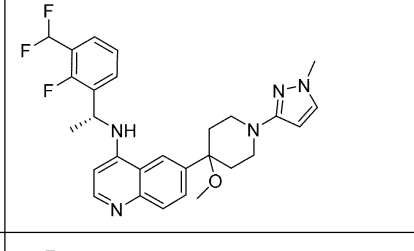
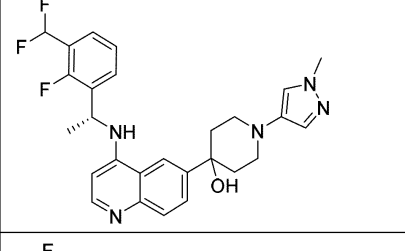
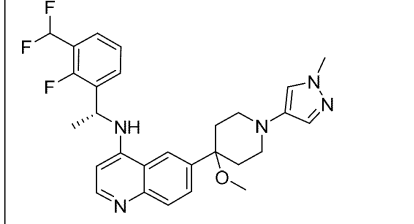
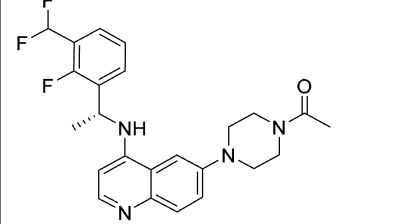
10

20

30

40

50

A - 8 7		A - 8 8	
A - 8 9		A - 9 0	
A - 9 1		A - 9 2	
A - 9 3		A - 9 4	
A - 9 5		A - 9 6	
A - 9 7		A - 9 8	

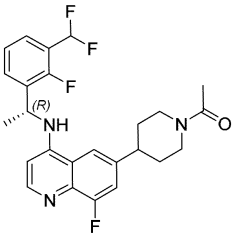
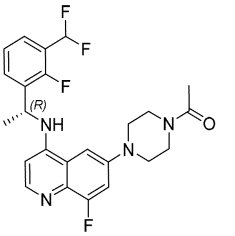
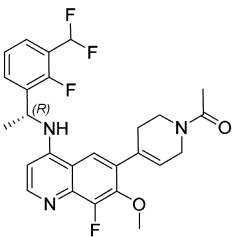
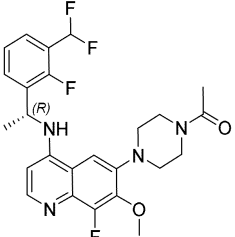
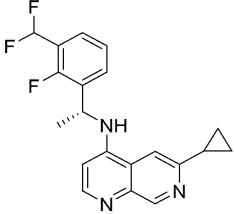
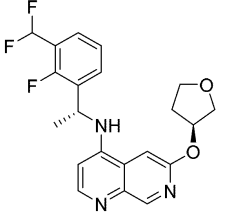
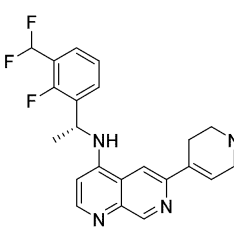
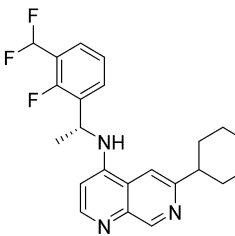
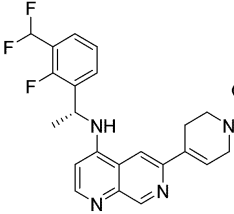
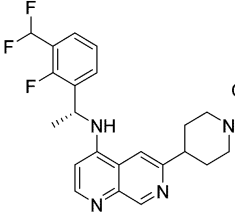
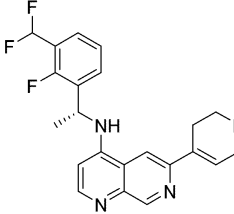
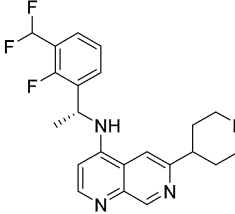
10

20

30

40

50

A — 9 9		A — 1 0	
A — 1 0 1		A — 1 0 2	
B — 1		B — 2	
B — 3		B — 4	
B — 5		B — 6	
B — 7		B — 8	

10

20

30

40

50

B - 9		B - 10	
B - 11		B - 12	
B - 13		B - 14	
B - 15		B - 16	
B - 17		B - 18	
B - 19		B - 20	
B - 21		B - 22	

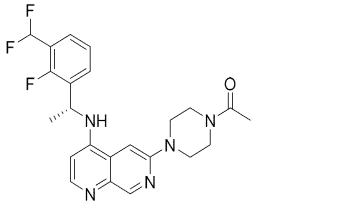
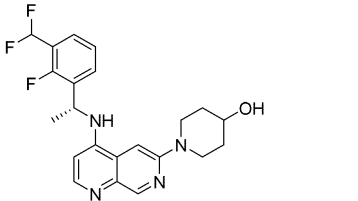
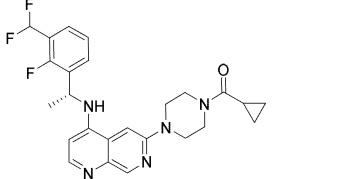
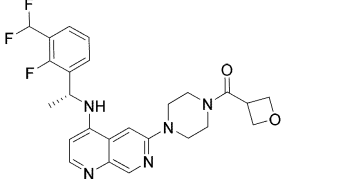
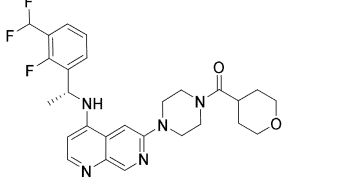
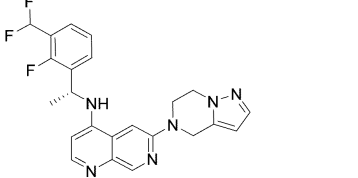
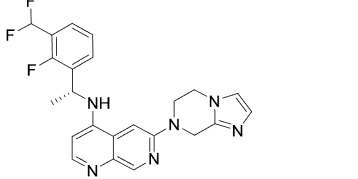
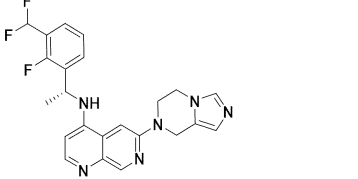
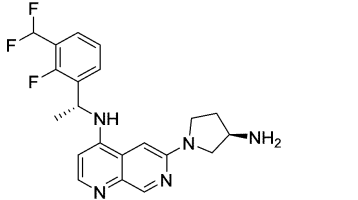
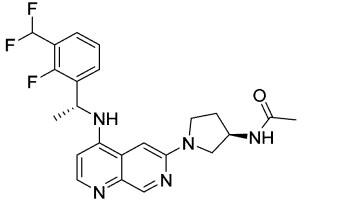
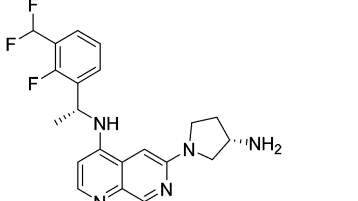
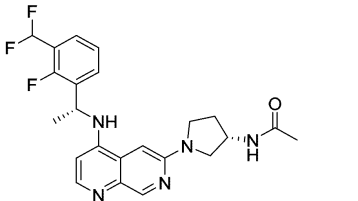
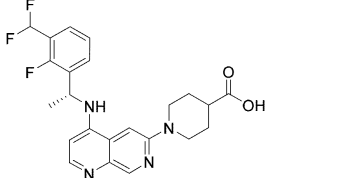
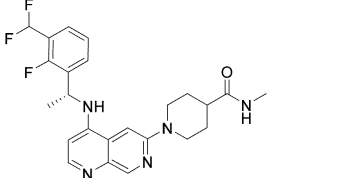
10

20

30

40

50

B - 2 3		B - 2 4	
B - 2 5		B - 2 6	
B - 2 7		B - 2 8	
B - 2 9		B - 3 0	
B - 3 1		B - 3 2	
B - 3 3		B - 3 4	
B - 3 5		B - 3 6	

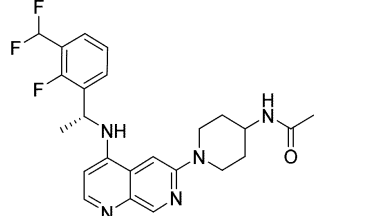
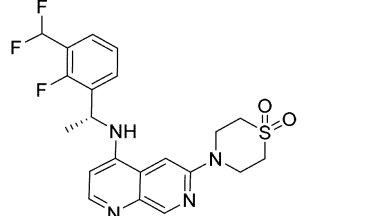
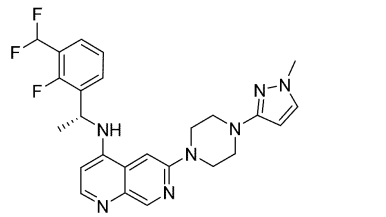
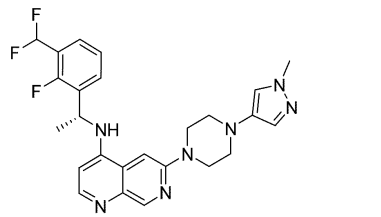
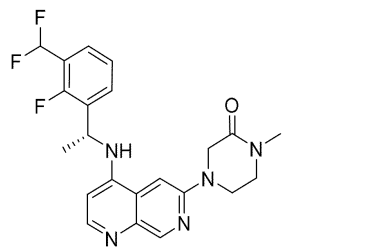
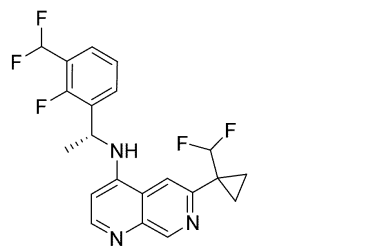
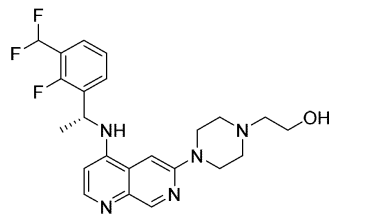
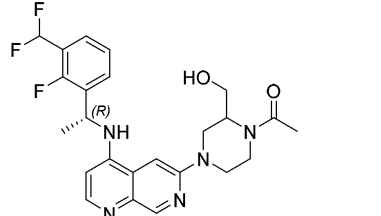
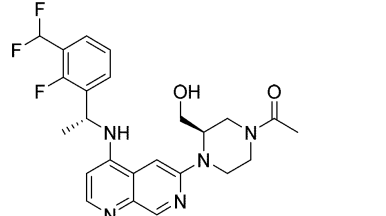
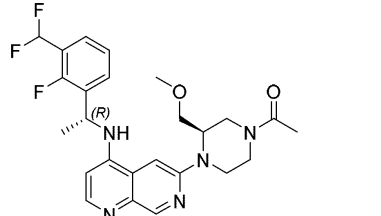
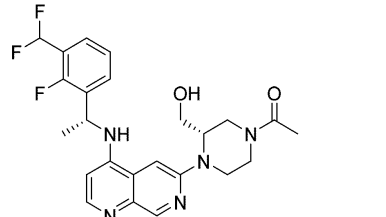
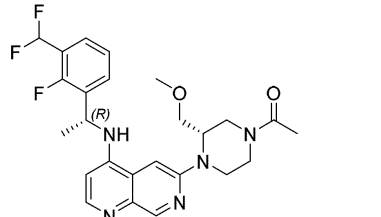
10

20

30

40

50

B - 3 7		B - 3 8	
B - 3 9		B - 4 0	
B - 4 1		B - 4 2	
B - 4 3		B - 4 4	
B - 4 5		B - 4 6	
B - 4 7		B - 4 8	

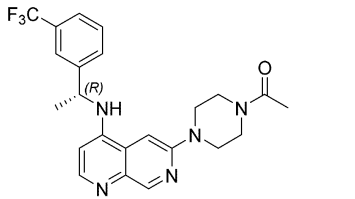
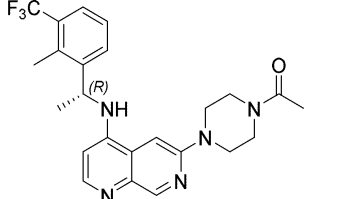
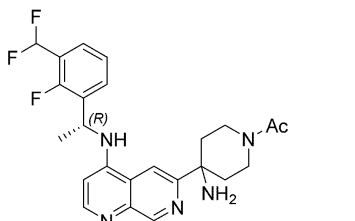
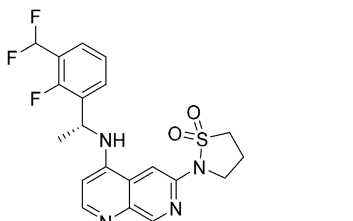
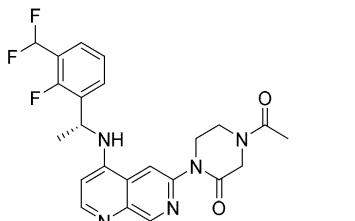
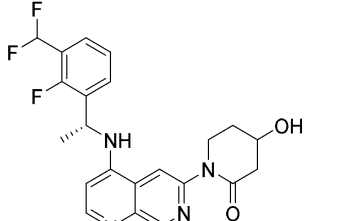
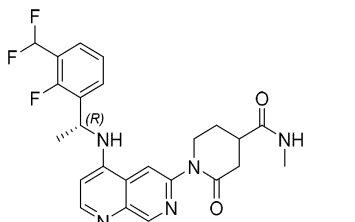
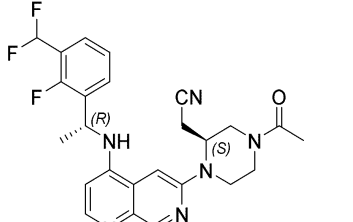
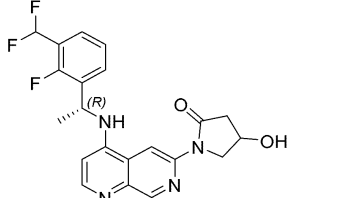
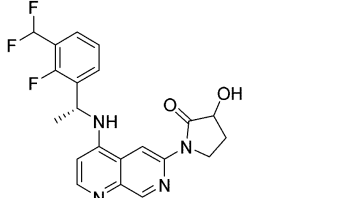
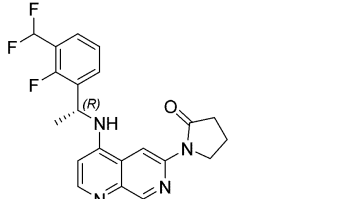
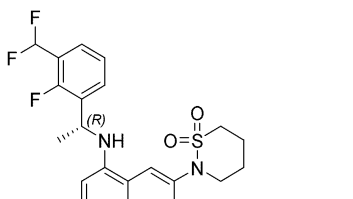
10

20

30

40

50

B - 49		B - 50	
B - 51		B - 52	
B - 53		B - 54	
B - 55		B - 56	
B - 57		B - 58	
B - 59		B - 60	

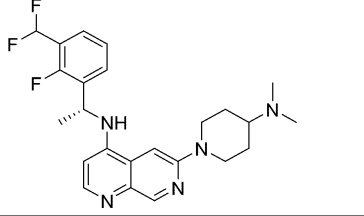
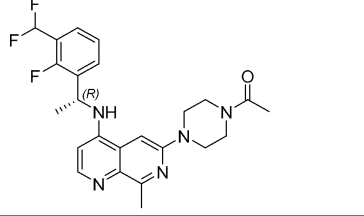
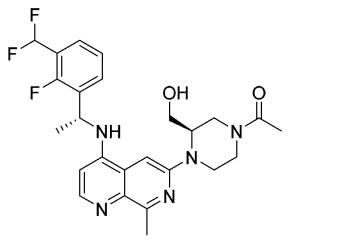
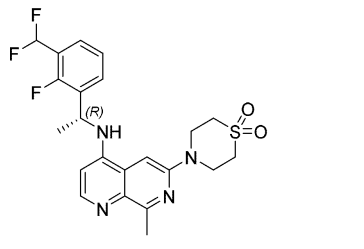
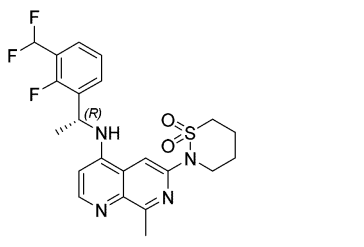
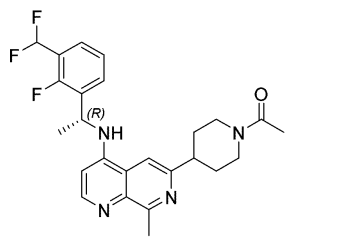
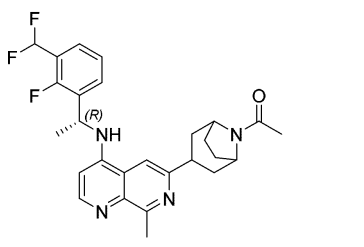
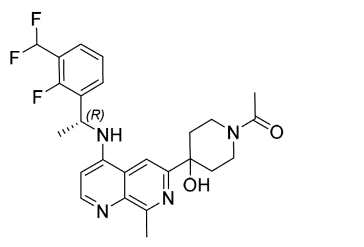
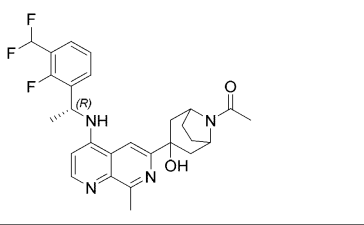
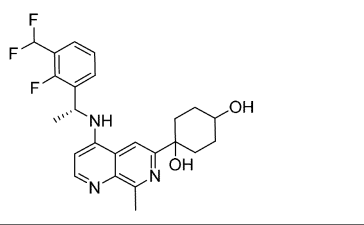
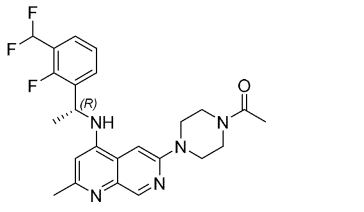
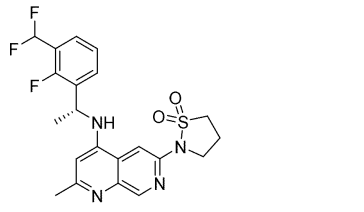
10

20

30

40

50

B - 6 1		B - 6 2	
B - 6 3		B - 6 4	
B - 6 5		B - 6 6	
B - 6 7		B - 6 8	
B - 6 9		B - 7 0	
B - 7 1		B - 7 2	

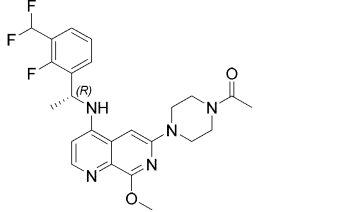
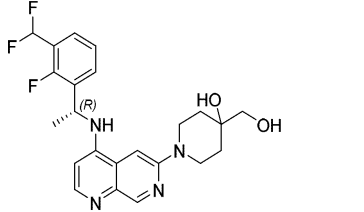
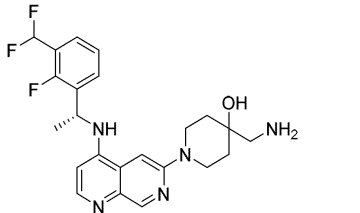
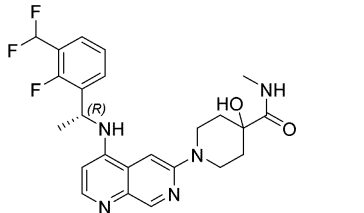
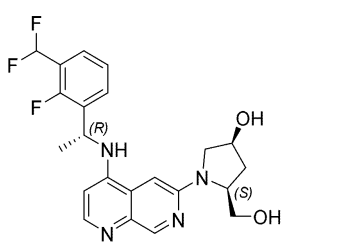
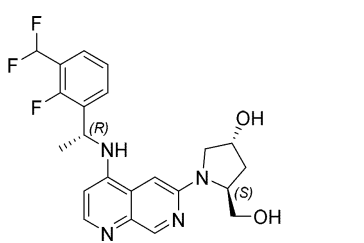
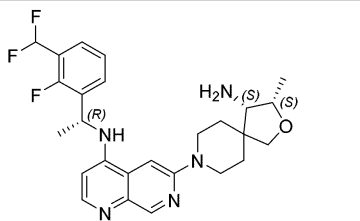
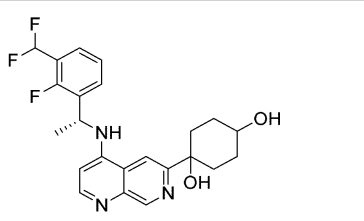
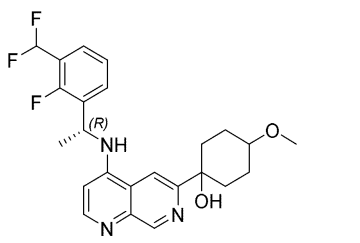
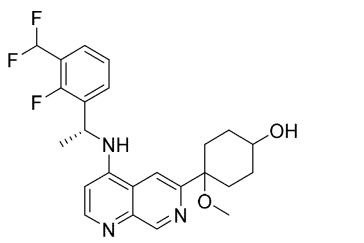
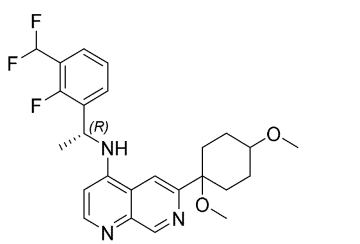
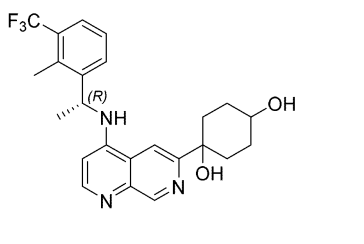
10

20

30

40

50

B - 7 3		B - 7 4	
B - 7 5		B - 7 6	
B - 7 7		B - 7 8	
B - 7 9		B - 8 0	
B - 8 1		B - 8 2	
B - 8 3		B - 8 4	

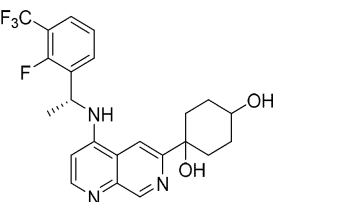
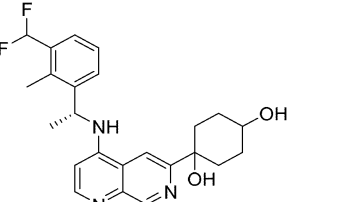
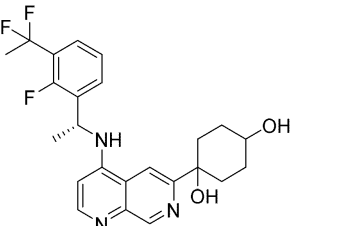
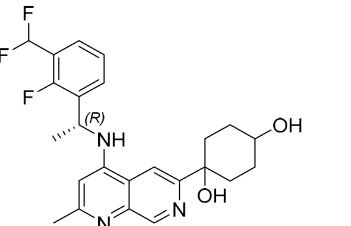
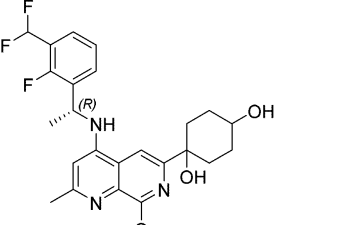
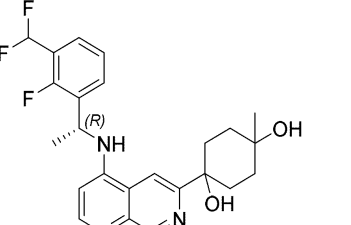
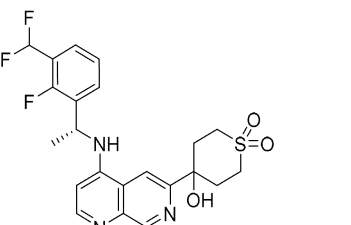
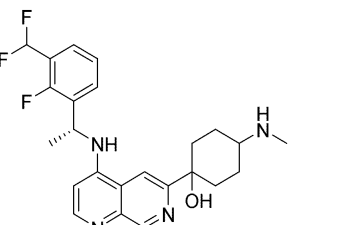
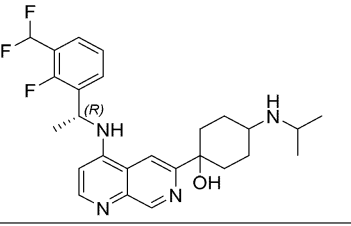
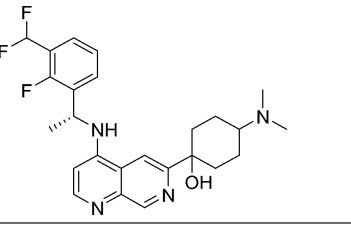
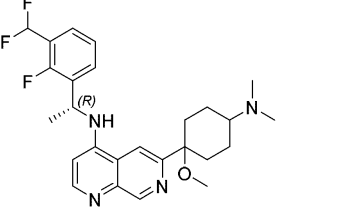
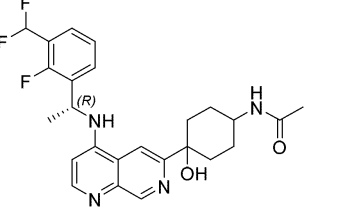
10

20

30

40

50

B - 8 5		B - 8 6	
B - 8 7		B - 8 8	
B - 8 9		B - 9 0	
B - 9 1		B - 9 2	
B - 9 3		B - 9 4	
B - 9 5		B - 9 6	

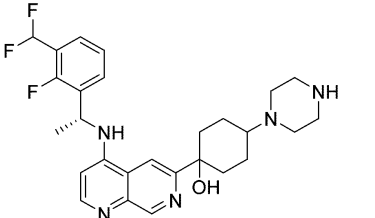
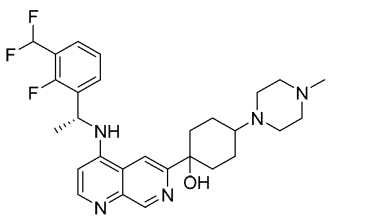
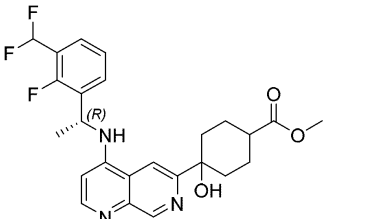
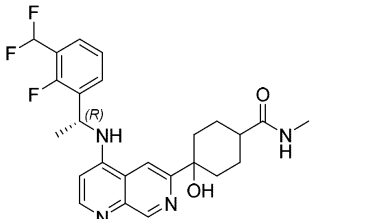
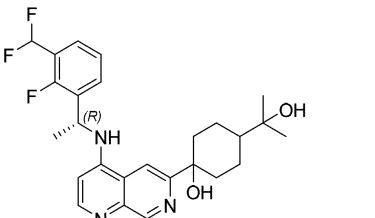
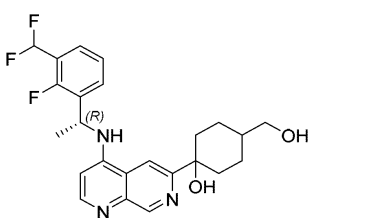
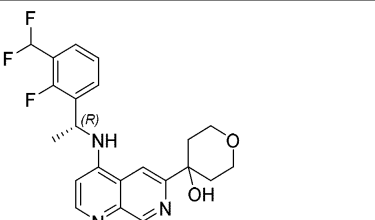
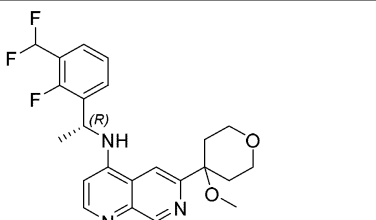
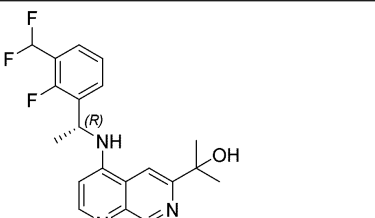
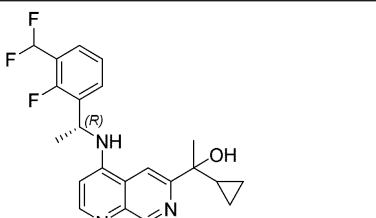
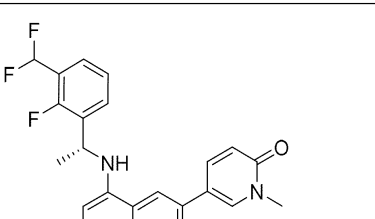
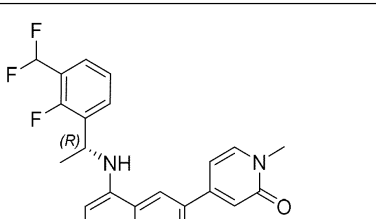
10

20

30

40

50

B - 9 7		B - 9 8	
B - 9 9		B - 1 0 0	
B - 1 0 1		B - 1 0 2	
B - 1 0 3		B - 1 0 4	
B - 1 0 5		B - 1 0 6	
B - 1 0 7		B - 1 0 8	

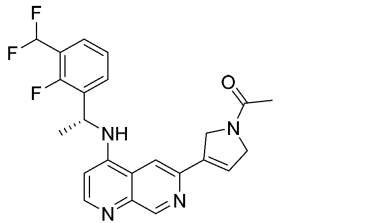
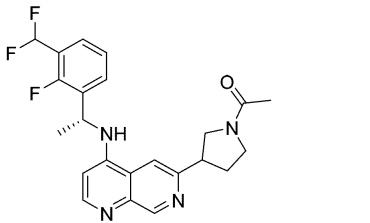
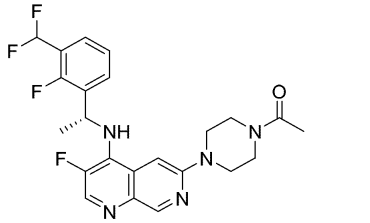
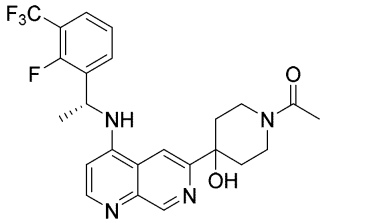
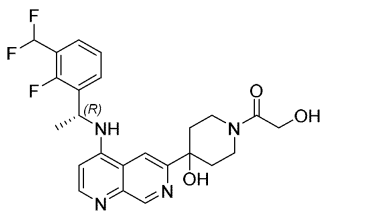
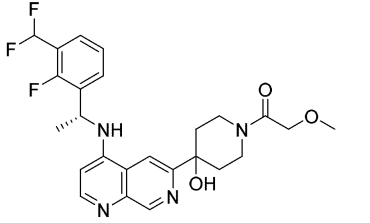
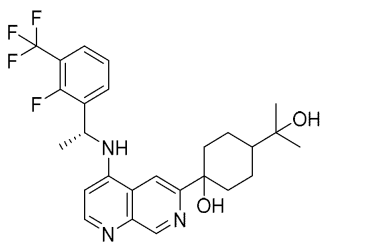
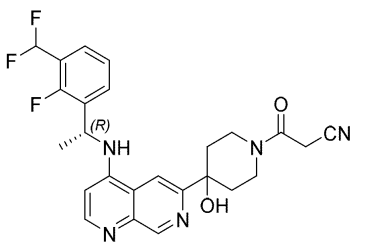
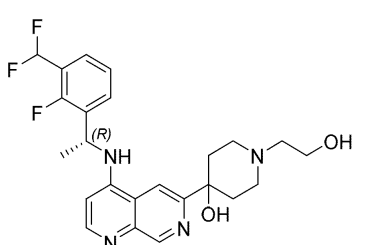
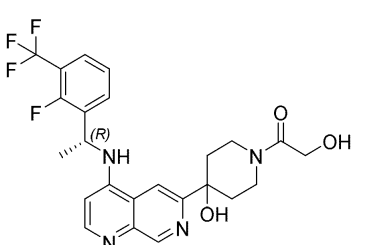
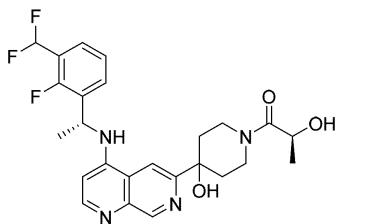
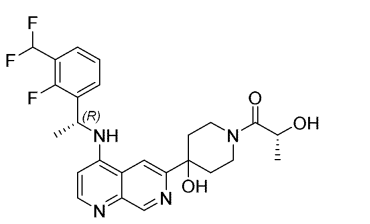
10

20

30

40

50

B 1 0 9		B 1 0	
B 1 1 1		B 1 1 2	
B 1 1 3		B 1 1 4	
B 1 1 5		B 1 1 6	
B 1 1 7		B 1 1 8	
B 1 1 9		B 1 2 0	

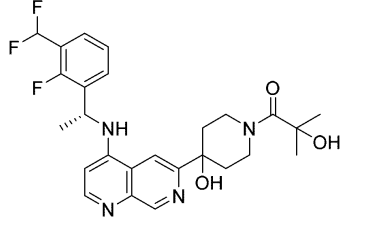
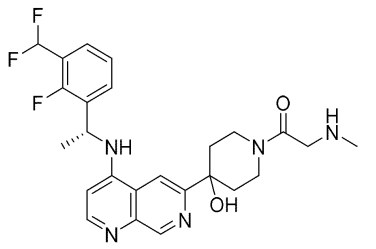
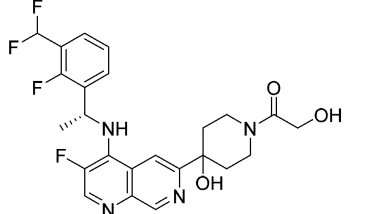
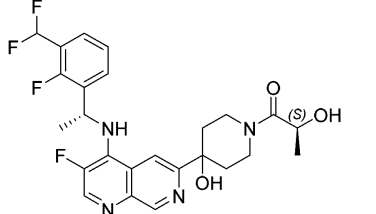
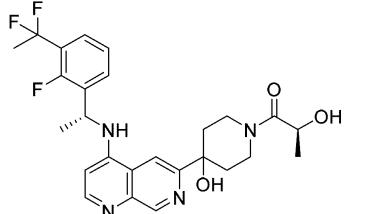
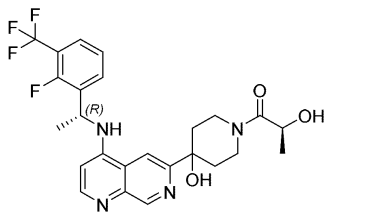
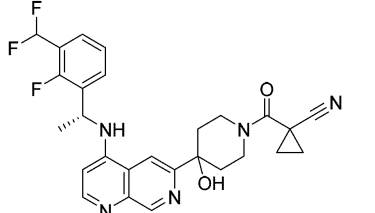
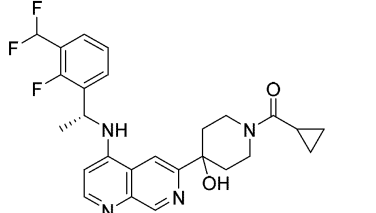
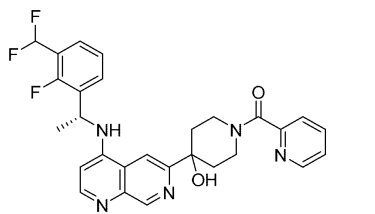
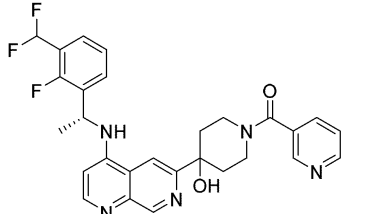
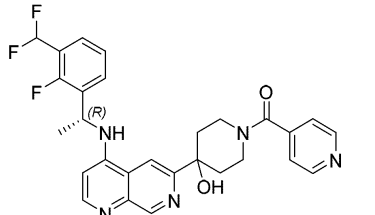
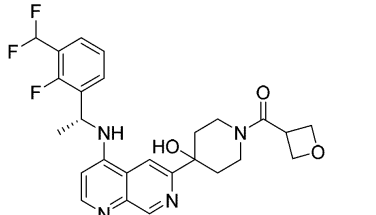
10

20

30

40

50

B 1 2 1		B 1 2		
B 1 2 3		B 1 2 4		10
B 1 2 5		B 1 2 6		20
B 1 2 7		B 1 2 8		30
B 1 2 9		B 1 3 0		40
B 1 3 1		B 1 3 2		50

B - 1 3 3		B - 1 3 4	
B - 1 3 5		B - 1 3 6	
B - 1 3 7		B - 1 3 8	
B - 1 3 9		B - 1 4 0	
B - 1 4 1		B - 1 4 2	
B - 1 4 3		B - 1 4 4	

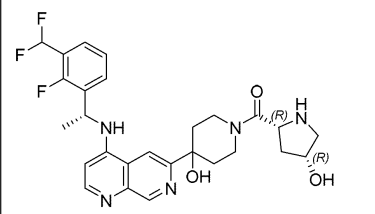
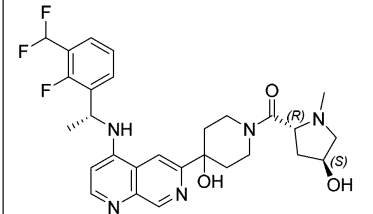
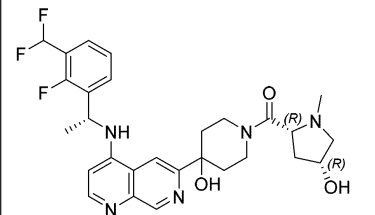
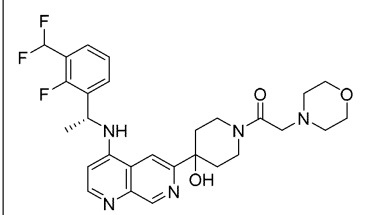
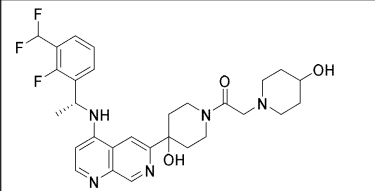
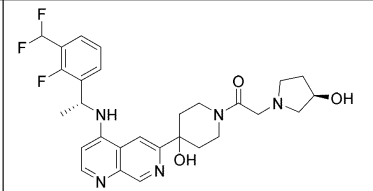
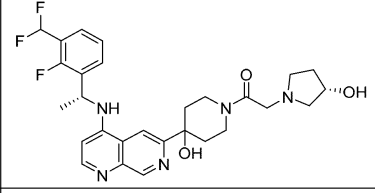
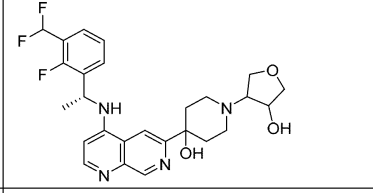
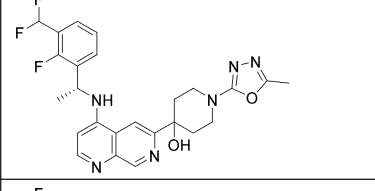
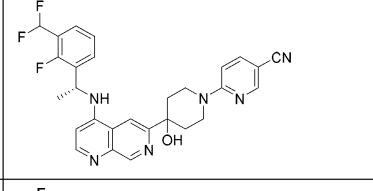
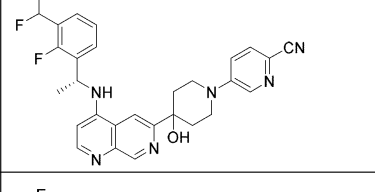
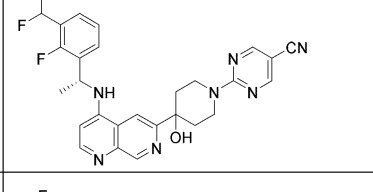
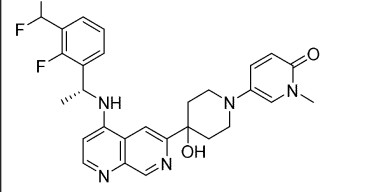
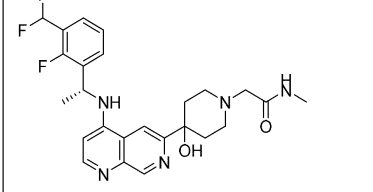
10

20

30

40

50

B 1 4 5		B 1 4 6	
B 1 4 7		B 1 4 8	
B 1 4 9		B 1 5 0	
B 1 5 1		B 1 5 2	
B 1 5 3		B 1 5 4	
B 1 5 5		B 1 5 6	
B 1 5 7		B 1 5 8	

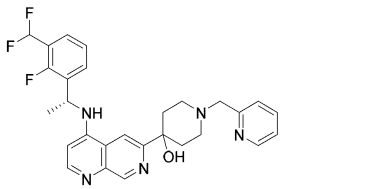
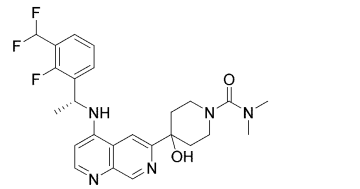
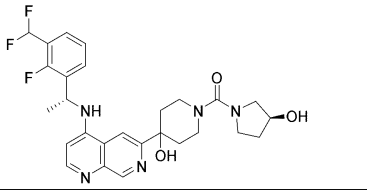
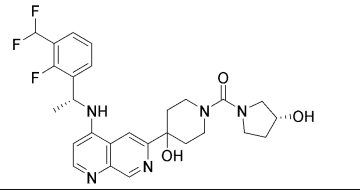
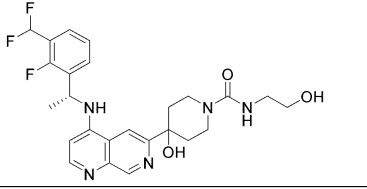
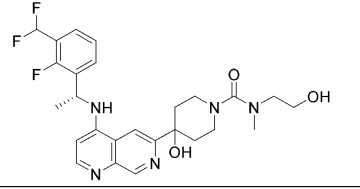
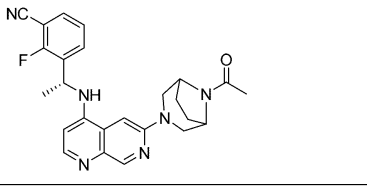
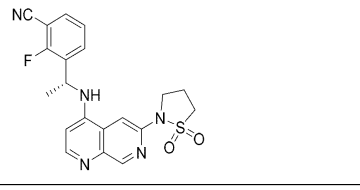
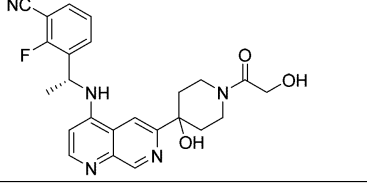
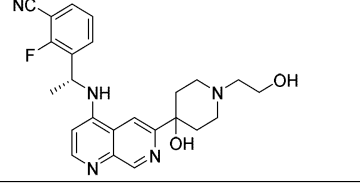
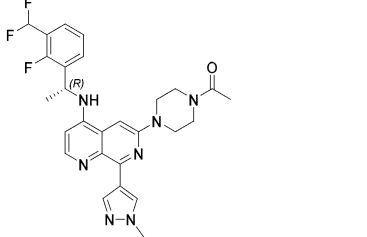
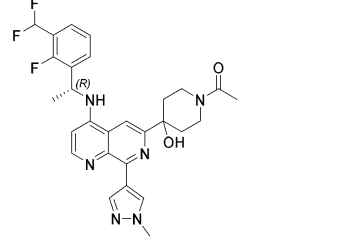
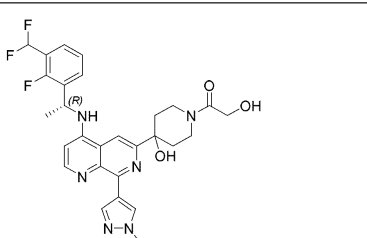
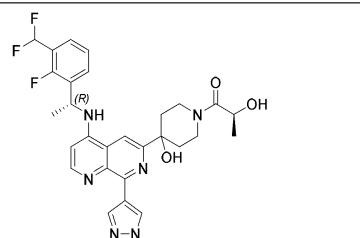
10

20

30

40

50

B 1 5 9		B 1 6 0	
B 1 6 1		B 1 6 2	
B 1 6 3		B 1 6 4	
B 1 6 5		B 1 6 6	
B 1 6 7		B 1 6 8	
B 1 6 9		B 1 7 0	
B 1 7 1		B 1 7 2	

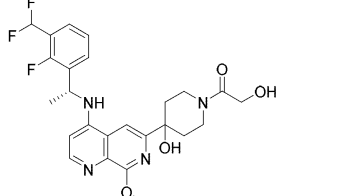
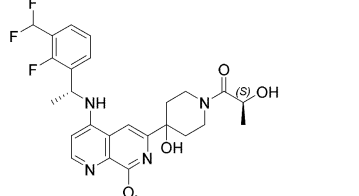
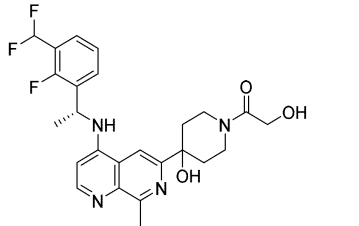
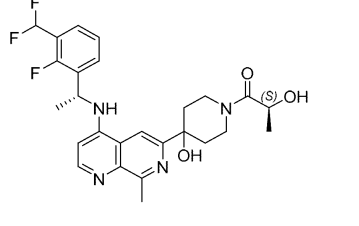
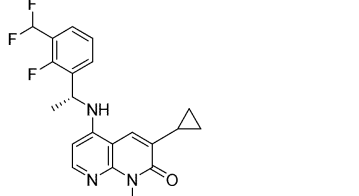
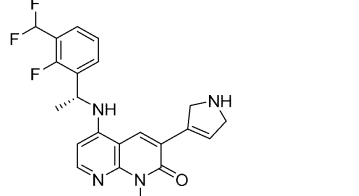
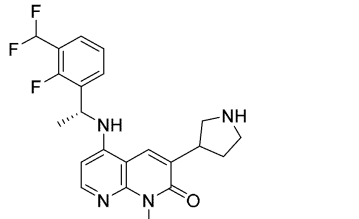
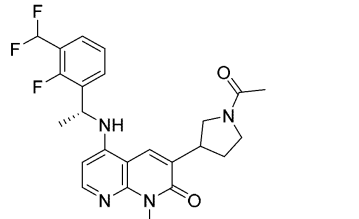
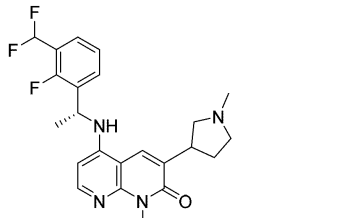
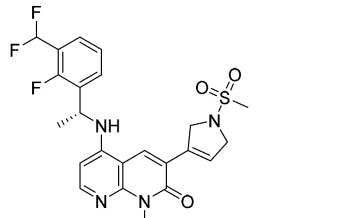
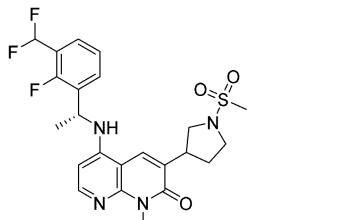
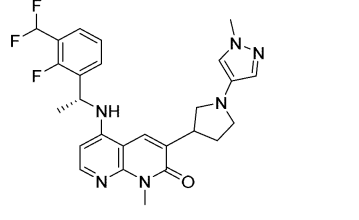
10

20

30

40

50

B 1 3		B 1 4	
B 1 5		B 1 6	
C 1		C 2	
C 3		C 4	
C 5		C 6	
C 7		C 8	

10

20

30

40

50

C - 9		C - 10	
C - 11		C - 12	
C - 13		C - 14	
C - 15		C - 16	
C - 17		C - 18	
C - 19		C - 20	

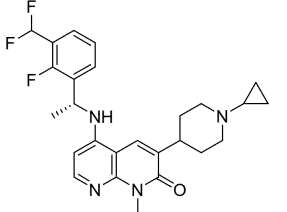
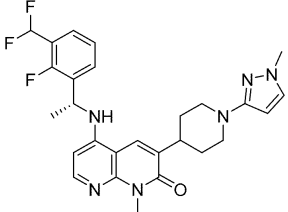
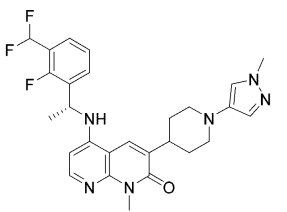
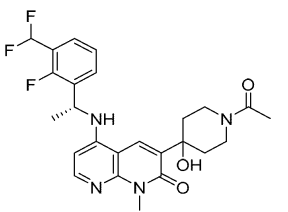
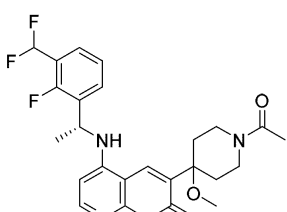
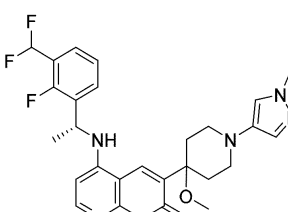
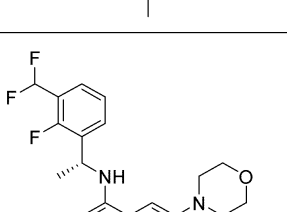
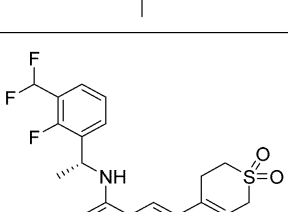
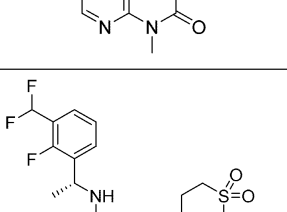
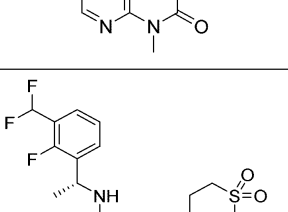
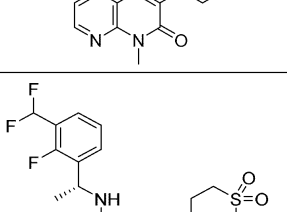
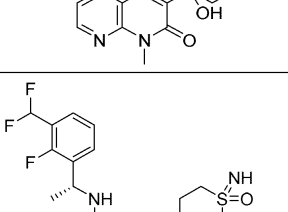
10

20

30

40

50

C - 2 1		C - 2 2	
C - 2 3		C - 2 4	
C - 2 5		C - 2 6	
C - 2 7		C - 2 8	
C - 2 9		C - 3 0	
C - 3 1		C - 3 2	

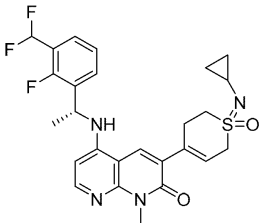
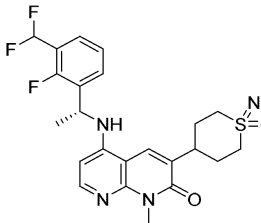
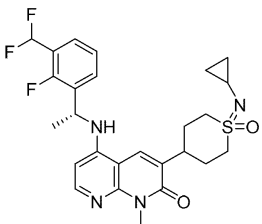
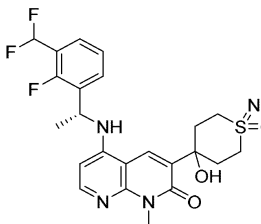
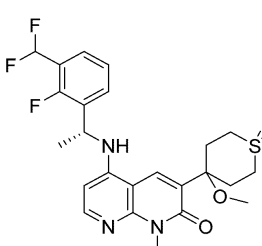
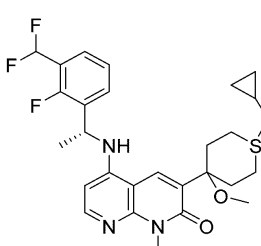
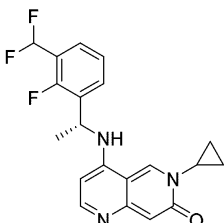
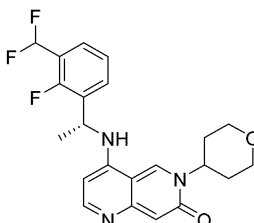
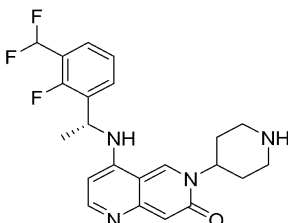
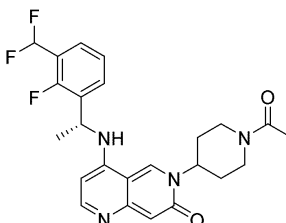
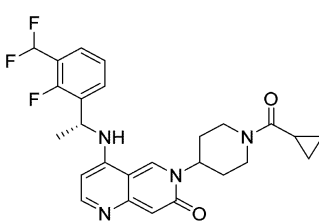
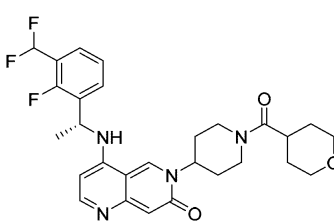
10

20

30

40

50

C - 3 3		C - 3 4	
C - 3 5		C - 3 6	
C - 3 7		C - 3 8	
D - 1		D - 2	
D - 3		D - 4	
D - 5		D - 6	

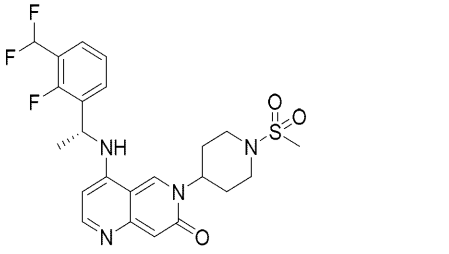
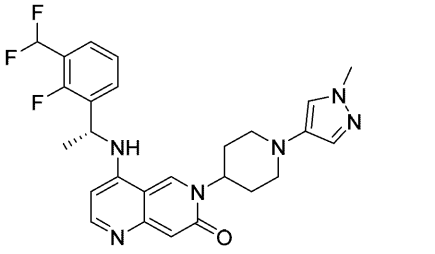
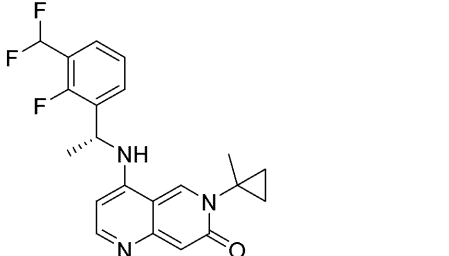
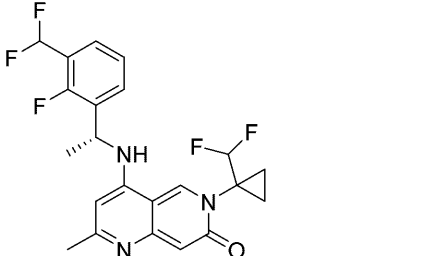
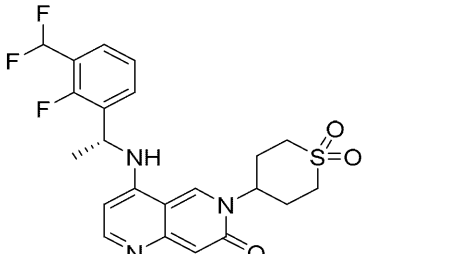
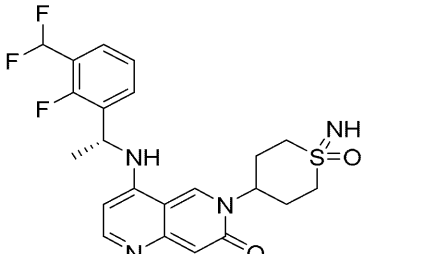
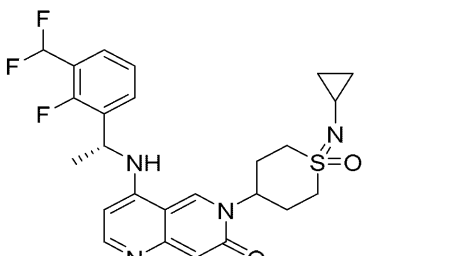
10

20

30

40

50

D - 7		D - 8	
D - 9		D - 10	
D - 11		D - 12	
D - 13			

10

20

30

【請求項 13】

(1) 活性成分としての治療有効量の請求項 1 - 12 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩と、

(2) 薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 - 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物もしくはその薬学的に許容される塩又は請求項 13 に記載の医薬組成物の、SOS1 突然変異、活性又は発現量に関連する疾患を予防及び / 又は治療するための薬物の製造における用途。

40

【請求項 15】

前記 SOS1 突然変異、活性又は発現量に関連する疾患は、頭頸部癌、肺癌、縦隔腫瘍、消化管腫瘍、前立腺癌、精巣癌、婦人科腫瘍、乳癌、腎臓及び膀胱癌、内分泌系腫瘍、軟部組織肉腫、骨肉腫、横紋筋様腫瘍、内皮細胞腫、皮膚癌、末梢神経系腫瘍、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、ヌーナン症候群、心臓皮膚症候群、遺伝性歯肉繊維腫及びその関連症候群を含む、請求項 14 に記載の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、薬物化学分野に属する。具体的には、本発明は、SOS1阻害剤活性を有する新規な化合物、その立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

RASタンパク質は、KRAS (V - K i - r a s 2 K i r s t e n r a t s a r c o m a v i r a l o n c o g e n e h o m o l o g)、HRAS (n e u r o b l a s t o m a R A S v i r a l o n c o g e n e h o m o l o g) 及び NRAS (H a r v e y m u r i n e s a r c o m a v i r u s o n c o g e n e) を含み、そのうちKRASは、2つの可変せん断異性体KRAS4A及びKRAS4Bを有する。RASタンパク質は、主に細胞膜の内側に分布し、膜局在化は、RASを活性化する重要なステップである。RASタンパク質の膜局在化は、そのC末端がイソペンテン化及びパルミトイル化する必要があるが、KRAS4Bは、パルミトイル化サイトがないため、その膜局在化は、リジンで構成されるポリアルカリ領域と形質膜との間の静電作用に依存する (A h e a r n e t a l . , 2 0 1 1、W r i g h t a n d P h i l i p s , 2 0 0 6)。RASタンパク質は、小GTPaseファミリーに属し、細胞中にGTP結合方式又はGDP結合方式で存在する。、グアニンヌクレオチド交換因子RASタンパク質の活性化は、それをGDP結合状態からGTP結合状態に変換する必要がある (20) 、この過程は、SOS1 (S o n o f S e v e n l e s s 1) などのグアニンヌクレオチド交換因子GEFs (g u a n i n e n u c l e o t i d e e x c h a n g e f a c t o r s) によって触媒される (C h a r d i n e t a l . , 1 9 9 3)。RAS活性化は、下流エフェクター分子RAF、PI3K (P h o s p h o i n o s i t i d e 3 - k i n a s e) 及びRalGDS (R a l g u a n i n e n u c l e o t i d e d i s s o c i a t i o n s t i m u l a t o r) の活性化を促進して細胞の増殖、成長、代謝、遊走、血管新生などの生物学的過程に影響を与える (R o d r i g u e z - V i c i a n a a n d M c C o r m i c k , 2 0 0 5、Y o u n g e t a l . , 2 0 0 9)。RASタンパク質は、内的加水分解活性を有し、GTPをGDPに変換することができる。NF1などのGTPase活性化タンパク質GAPs (G T P a s e a c t i v a t i n g p r o t e i n s) は、その加水分解速度を加速してRASを不活性化することができる。通常条件下で、GAPs及びGEFsは、RASタンパク質の不活性化及び活性化を厳密に調節するが、RASタンパク質が突然変異した後、調節メカニズムが障害になる。腫瘍細胞においてRAS突然変異は、主にG12、G13及びQ61位で発生し、これらのサイトの突然変異は、内因性及びGAPs媒介の加水分解活性を弱め、G13及びQ61サイトの突然変異はさらに、GEFs媒介のGTP交換速度を加速する (S i m a n s h u e t a l . , 2 0 1 7、S m i t h e t a l . , 2 0 1 3)。近年の生化学データ分析によると、突然変異したRASは、依然として一定の内的加水分解活性を有し、かつRAS突然変異タンパク質の内的加水分解活性が高ければ高いほど、その上流タンパク質SHP2がその活性に対する阻害を抑制することが強く (40) なる (H u n t e r e t a l . , 2 0 1 5、M a i n a r d i e t a l . , 2 0 1 8)。

【0003】

SOS1タンパク質には、それぞれアロステリック結合サイトと触媒結合サイトであるRAS exchanger motif (REM)とCDC25相同性ドメイン (h o m o l o g y d o m a i n) という2つの重要なモチーフがある。CDC25は、RAS - GDPと結合してGDPとGTPの交換を促進し、REMは、RAS - GTPと結合してSOS1の触媒活性をさらに向上させる (F r e e d m a n e t a l . , 2 0 0 6、P i e r r e e t a l . , 2 0 1 1)。SOS1は、KRAS突然変異腫瘍において重要な作用を果たし、SOS1をロックダウンすると、KRAS突然変異腫瘍細胞の (50)

増殖及び生存能力が低下するが、K R A S野生型細胞に悪影響を与えない(J e n g e t a l . , 2 0 1 2)。S O S 1は、R A S信号経路の活性化に対して重要な役割を果たす。チロシンキナーゼ受容体R T K sは、活性化後にS H P 2を活性化し、それをアダプタータンパク質G r b 2と結合し、G r b 2とS O S 1複合体が活性化S O S 1を形成することを促進し、それによってR A Sタンパク質を活性化する(B a l t a n a s e t a l . , 2 0 2 0)。腫瘍細胞には、例えば、胚性横紋筋肉腫、肺腺癌などのS O S 1突然変異が存在し(D e n a y e r e t a l . , 2 0 1 0)、膀胱癌及び前立腺癌には、S O S 1高発現が存在する(T i m o f e e v a e t a l . , 2 0 0 9、W a t a n a b e e t a l . , 2 0 0 0)。添加して、S O S 1は、ヌーナン症候群N o n a n s y n d r o m e (N S)、心臓皮膚症候群c a r d i o - f a c i o - c u t a n e o u s s y n d r o m e (C F C)、及びh e r e d i t a r y g i n g i v a l f i b r o m a t o s i s 遺伝性歯肉繊維腫病及びその関連症候群においても突然変異が存在する(P i e r r e e t a l . , 2 0 1 1)。

10

【0004】

S O S 1のホモログS O S 2もG E FとしてR A Sタンパク質を活性化し、両者に機能冗長性がある。マウスにおいてS O S 1をノックアウトすると、胚が致死し(Q i a n e t a l . , 2 0 0 0)、ラットにおいてS O S 1を条件でノックアウトすると、生存することができる(B a l t a n a s e t a l . , 2 0 1 3)。一方、マウスにおいてS O S 2をノックアウトすると、明らかな表現型がない(E s t e b a n e t a l . , 2 0 0 0)。ラットにおいてS O S 1とS O S 2を同時にノックアウトすると、ラットは、すぐに死亡する(B a l t a n a s e t a l . , 2 0 1 3)。S O S 1などの単一のS O Sサブタイプを選択的に抑制すると、S O S 1 - R A S活性化の疾患をより効果的に治療することができる。S O S 1触媒サイトとR A Sとの結合を抑制すると、S O S 1媒介のR A S - G T Pの生成を阻止してR A S信号経路を抑制することができる。R A S依存の腫瘍において、このような化合物は、理論的に、R A SとS O Sとの結合を破壊し、細胞E R Kのリン酸化を抑制して抗腫瘍効果を達成することができる。S O S 1とR A Sとの相互作用を抑制する化合物は、R A S活性を抑制することができ、頭頸部癌、肺癌、縦隔腫瘍、消化管腫瘍、前立腺癌、精巣癌、婦人科腫瘍、乳癌、腎臓及び膀胱癌、内分泌系腫瘍、軟部組織肉腫、骨肉腫、横紋筋様腫瘍、内皮細胞腫、皮膚癌、末梢神経系腫瘍、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、ヌーナン症候群、心臓皮膚症候群、遺伝性歯肉繊維腫及びその関連症候群の治療に用いられる。

20

30

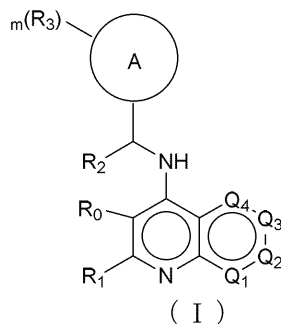
【発明の概要】

【0005】

本発明は、式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0006】

【化1】



40

(式中、

環Aは、C₆₋₁₀のアリール基、5-10員のヘテロアリール基又は4-10員の飽和又は不飽和の複素環基であり、

50

$m(R_3)$ は、環Aの任意の位置にm個の同一又は異なる R_3 置換基があることを表し、
 m は、0 - 5であり、好ましくは m は、1、2又は3であり、より好ましくは m は、1又は2であり、

各 R_3 置換基は、独立して、置換又は無置換の C_{1-4} アルキル基、置換又は無置換の C_{1-4} アルコキシ基、置換又は無置換の C_{2-4} アルキニル基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 6員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、又は2価の置換基=Oから選ばれ、前記置換とは、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基及びアミノ基から選ばれる1種又は複数種の置換基で置換されることを指し、環Aが C_{6-10} アリール基又は5 - 10員のヘテロアリール基である場合、 R_3 は、2価の置換基=Oではなく、

R_0 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基又はシクロプロピル基であり、

R_1 は、水素、ハロゲン、置換又は無置換の C_{1-6} アルキル基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の C_{1-6} アルコキシ基、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基であり、

R_2 は、水素、置換又は無置換の C_{1-6} アルキル基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基であり、

Q_1 は、 N 、 NR_4 、 $-C(O)-$ 又は CR_4 であり、 Q_2 は、 N 、 NR_5 、 $-C(O)-$ 又は CR_5 であり、 Q_3 は、 N 、 NR_6 、 $-C(O)-$ 又は CR_6 であり、 Q_4 は、 N 又は CH であり、かつ Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及び Q_4 は、最大2つのN原子を含み、かつ Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 が位置する環及びその融合環は、いずれも芳香族性を保持し、

R_4 は、水素、置換又は無置換の C_{1-4} アルキル基、置換又は無置換の C_{1-4} アルコキシ基、置換又は無置換の C_{2-4} アルキニル基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 6員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基から選ばれ、

R_5 、 R_6 は、それぞれ独立して、水素、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の5 - 10員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の5 - 10員のヘテロアリール基融合4 - 10員の複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-OR_7$ 、 $-NH-R_7$ 、 $-CONH-R_7$ 、 $-NHCO-R_7$ 、 $-SO_2-R_7$ 、 $-SO_2NH-R_7$ であり、

R_7 は、水素、置換又は無置換の C_{1-10} アルキル基、置換又は無置換の C_{6-10} アリール基、置換又は無置換の5 - 10員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、アミノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、シアノ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル基、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5 - 10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換された C_{3-6} シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)O-R_8$ 、 $-C(O)-CH_2-R_8$ 、 $-C(O)-NH-R_8$ 、 $-NH-C(O)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-SO_2NH-R_8$ を含み、 R_8 は、水素、無置換又は置換基B群で置換された C_{1-10} アルキル基、無置換又は置換基B群で置換された C_{1-10} アルコキシ基、無置換又は置換基B群で置換された C_{6-10} アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5 - 10員のヘテロアリール基、

無置換又は置換基 B 群で置換された C₃-6 シクロアルキル基、無置換又は置換基 B 群で置換された 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基 B 群は、無置換又はハロゲン化の C₁-6 アルキル基、無置換又はハロゲン化の C₁-6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁-6 アルキル基を含む。))

【0007】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する、

式中、R₂ は、メチル基又はエチル基である。

10

【0008】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する、

式中、環 A は、フェニル基である。

【0009】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する、

式中、m は、1 又は 2 であり、

20

各 R₃ 置換基は、独立して、置換又は無置換の C₁-4 アルキル基、置換又は無置換の C₂-4 アルキニル基、置換又は無置換の 4-6 員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基又はアミノ基から選ばれ、前記置換とは、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基から選ばれる 1 種又は複数種の置換基で置換されることを指し、好ましくは R₃ は、置換又は無置換の C₁-4 アルキル基及びハロゲンから選ばれ、より好ましくは R₃ は、ハロゲンで置換された C₁-4 アルキル基及びハロゲンから選ばれ、さらに好ましくは R₃ は、フッ素及びジフルオロメチルから選ばれる。))

【0010】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

(式中、R₄ は、水素、C₁-4 アルキル基から選ばれる。)

【0011】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(式中、R₅ は、水素又は C₁-10 アルコキシ基から選ばれ、例えば、C₁-4 アルコキシ基である。)

【0012】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

(式中、R₆ は、置換又は無置換の C₁-10 アルキル基、置換又は無置換の C₆-10 アリール基、置換又は無置換の 5-10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃-6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4-10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の 5-10 員のヘテロアリール基融合 4-10 員の複素環基、ハロゲン、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇ から選ばれ、

R₇ は、水素、置換又は無置換の C₁-10 アルキル基、置換又は無置換の C₆-10 アリール基、置換又は無置換の 5-10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃-6

50

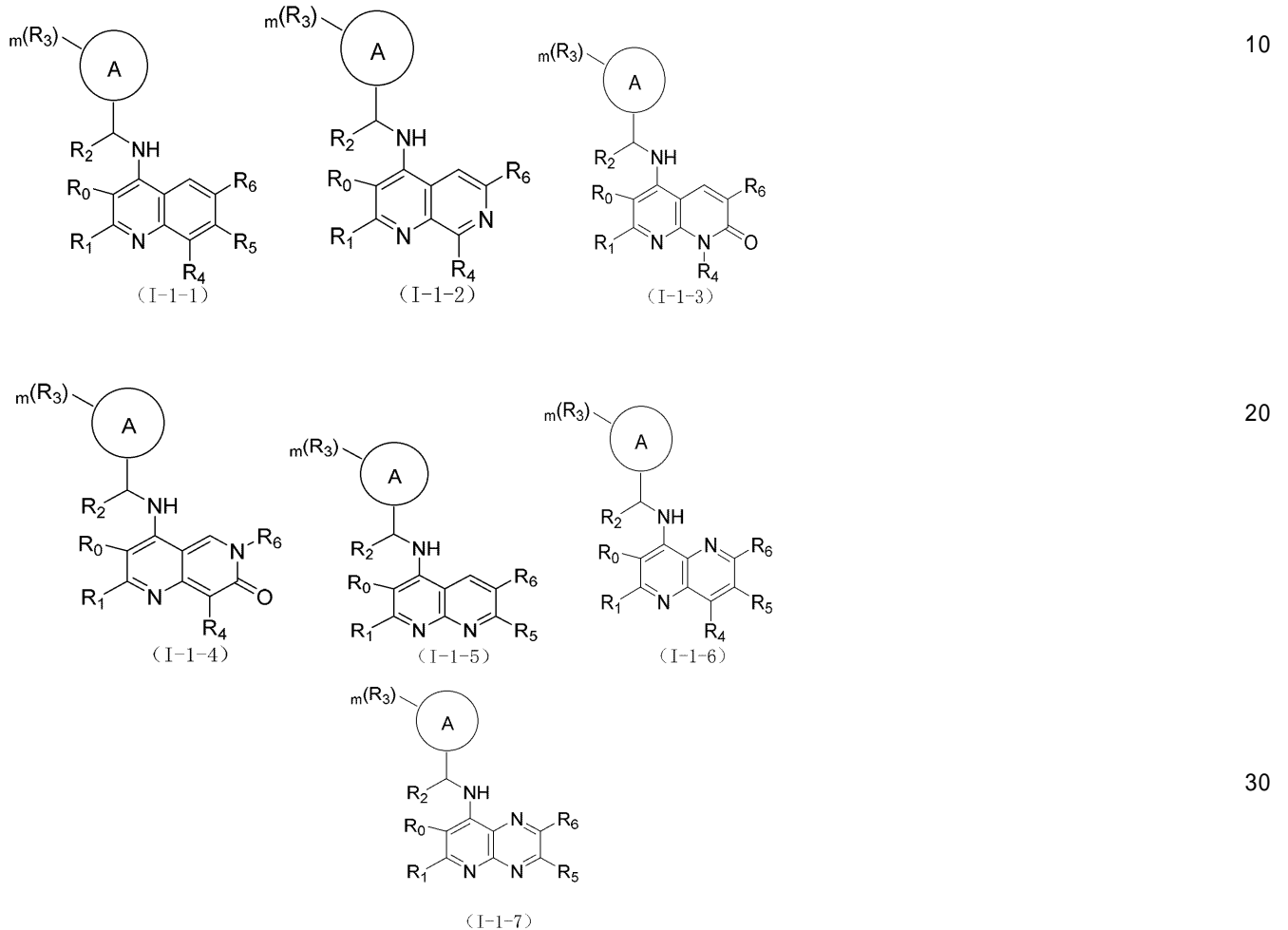
シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれる。))

【 0 0 1 3 】

一実施形態において、本発明は、以下の式 (I - 1 - 1) - (I - 1 - 7) の構造を有する前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する、

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



式中、

環 A、R₀、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、mは、以上に定義されるとおりである。

好ましくは、前記式 (I) の化合物は、上記式 (I - 1 - 1)、(I - 1 - 2)、(I - 1 - 3)、(I - 1 - 4) の構造を有する。

【 0 0 1 5 】

一実施形態において、本発明は、前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(式中、

R₅、R₆は、それぞれ独立して、水素、置換又は無置換の C₁ - 10 アルキル基、置換又は無置換の C₆ - 10 アリール基、置換又は無置換の 5 - 10 員のヘテロアリール基、置換又は無置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換又は無置換の 4 - 10 員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の 5 員のヘテロアリール基融合 6 員の複素環基、ハロゲ

ン、 - CN、 - COOH、 - OR₇、 - NH - R₇、 - CONH - R₇、 - NHCO - R₇、 - SO₂ - R₇、 - SO₂NH - R₇であり、

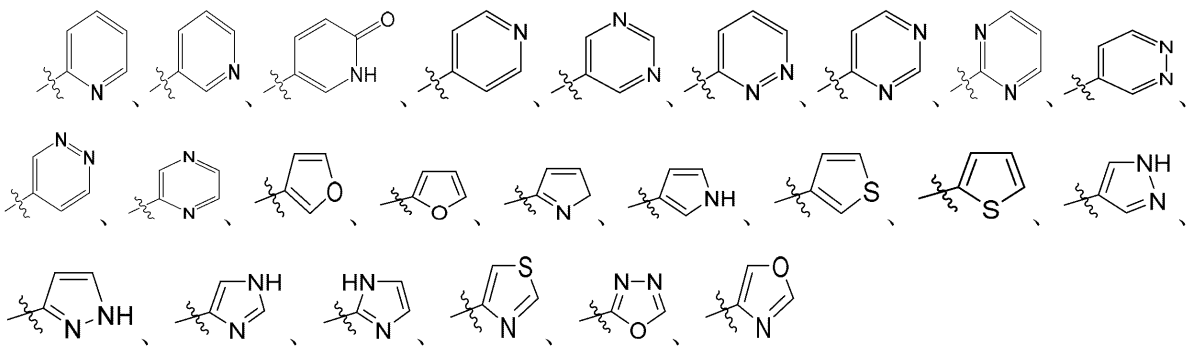
R₇は、水素、置換又は無置換のC₁ - 10アルキル基、置換又は無置換のC₆ - 10アリール基、置換又は無置換の5 - 10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃ - 6シクロアルキル基、置換又は無置換の4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁ - 6アルキル基、C₁ - 6ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁ - 6アルキル基、アミノ基で置換されたC₁ - 6アルキル基、シアノ基で置換されたC₁ - 6アルキル基、C₁ - 6アルコキシ基で置換されたC₁ - 6アルキル基、C₁ - 6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、- NH - C₁ - 6アルキル基、- NH - C₃ - 6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆ - 10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5 - 10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃ - 6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基、- C(O) - R₈、- C(O)O - R₈、- C(O) - CH₂ - R₈、- C(O) - NH - R₈、- NH - C(O) - R₈、- SO₂ - R₈、- SO₂NH - R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁ - 10アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆ - 10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5 - 10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃ - 6シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又はハロゲン化のC₁ - 6アルキル基、無置換又はハロゲン化のC₁ - 6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、- NH - C₁ - 6アルキル基を含み、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記ヘテロアリール基は、

【0016】

【化3】



又は

【0017】

【化4】



から選ばれ、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記複素環基は、

【0018】

10

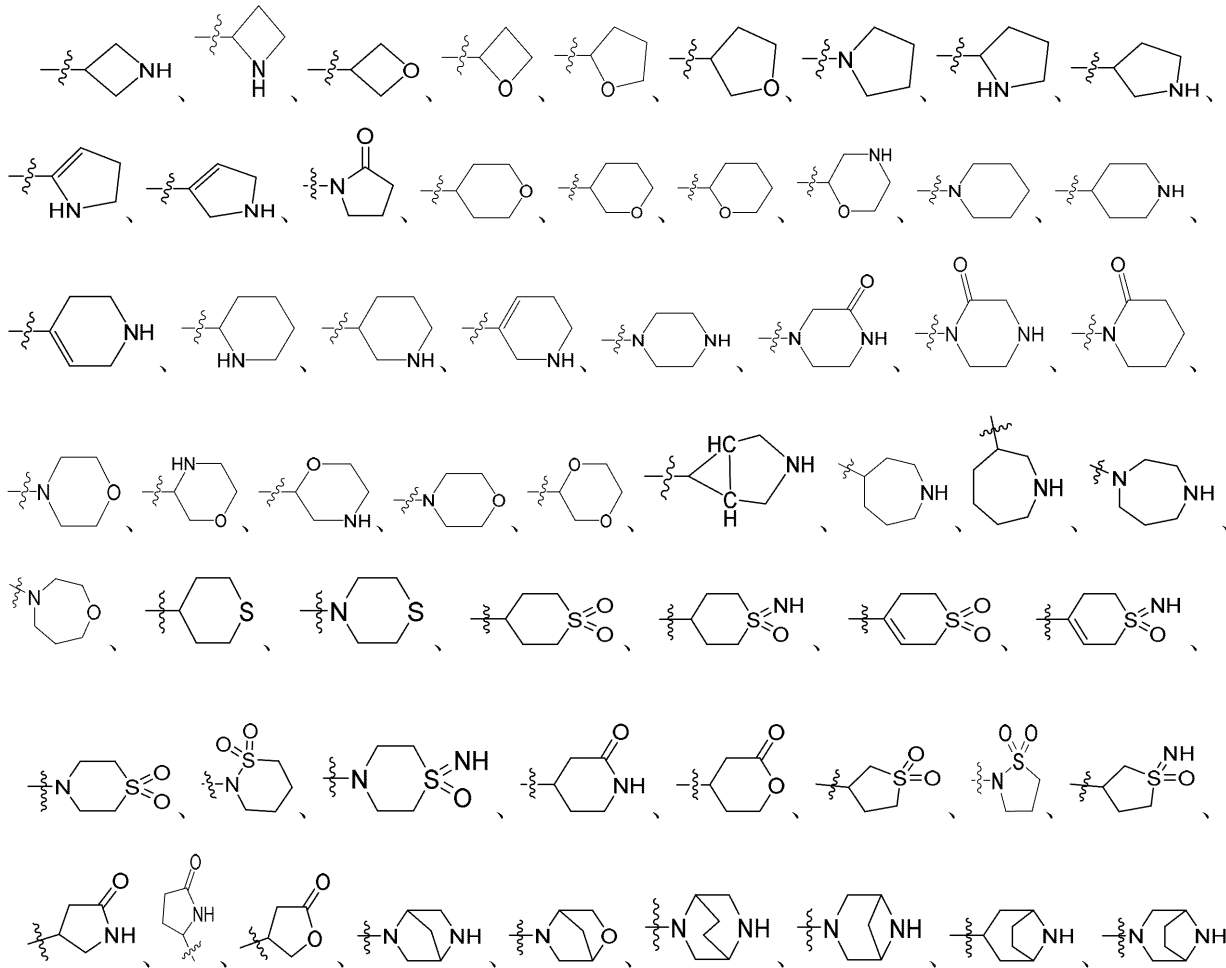
20

30

40

50

【化5】

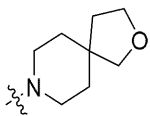


又は

【0019】

30

【化6】

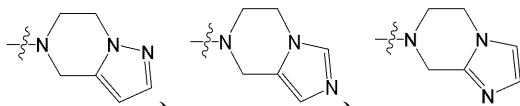


から選ばれ、

前記5員のヘテロアリアル基融合6員の複素環基は、

【0020】

【化7】



40

から選ばれる。)

【0021】

一実施形態において、本発明は、前記式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(式中、

R₅は、水素又はC₁-10のアルコキシ基であり、

50

R₆は、置換又は無置換のC₁₋₁₀アルキル基、置換又は無置換のC₆₋₁₀アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃₋₆シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基融合4-10員の複素環基、ハロゲン、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇から選ばれ、

R₇は、水素、置換又は無置換のC₁₋₁₀アルキル基、置換又は無置換のC₆₋₁₀アリール基、置換又は無置換のC₃₋₆シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、

R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、アミノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、シアノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁₋₆アルキル基、-NH-C₃₋₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆₋₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃₋₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈を含み、R₈は、水素、無置換又は置換基B群で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆₋₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃₋₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又はハロゲン化のC₁₋₆アルキル基、無置換又はハロゲン化のC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁₋₆アルキル基を含む。) 10

【0022】

一実施形態において、本発明は、前記式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。 30

(式中、

R₅、R₆は、それぞれ独立して、置換又は無置換のC₁₋₁₀アルキル基、置換又は無置換のC₆₋₁₀アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃₋₆シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基、置換又は無置換の5員のヘテロアリール基融合6員の複素環基、ハロゲン、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇であり、

R₇は、水素、置換又は無置換のC₁₋₁₀アルキル基、置換又は無置換のC₆₋₁₀アリール基、置換又は無置換の5-10員のヘテロアリール基、置換又は無置換のC₃₋₆シクロアルキル基、置換又は無置換の4-10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、 40

R₅、R₆、R₇における置換とは、以下の置換基A群から選ばれる1種又は複数種で置換されることを指し、置換基A群は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、アミノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、シアノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、-NH-C₁₋₆アルキル基、-NH-C₃₋₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換されたC₆₋₁₀アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5-10員のヘテロアリール基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃₋₆シクロアルキル基、無置換又は置換基B群で置換された4-10員の飽和又は不飽和複素環基、-C(O) 50

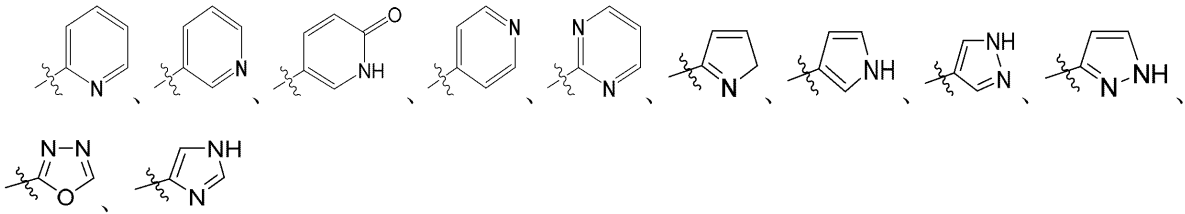
) - R₈、 - C(O)O - R₈、 - C(O) - CH₂ - R₈、 - C(O) - NH - R₈、
 - NH - C(O) - R₈、 - SO₂ - R₈、 - SO₂NH - R₈を含み、R₈は、水素、
 無置換又は置換基B群で置換されたC₁ - 10アルキル基、無置換又は置換基B群で置換
 されたC₆ - 10アリール基、無置換又は置換基B群で置換された5 - 10員のヘテロアリール
 基、無置換又は置換基B群で置換されたC₃ - 6シクロアルキル基、無置換又は置換基
 B群で置換された4 - 10員の飽和又は不飽和複素環基から選ばれ、置換基B群は、無置換又は
 ハロゲン化のC₁ - 6アルキル基、無置換又はハロゲン化のC₁ - 6アルコキシ基、ヒ
 ドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、 - NH - C₁ - 6アルキ
 ル基を含み、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記ヘテロアリール基は、

10

【0023】

【化8】



又は

20

【0024】

【化9】

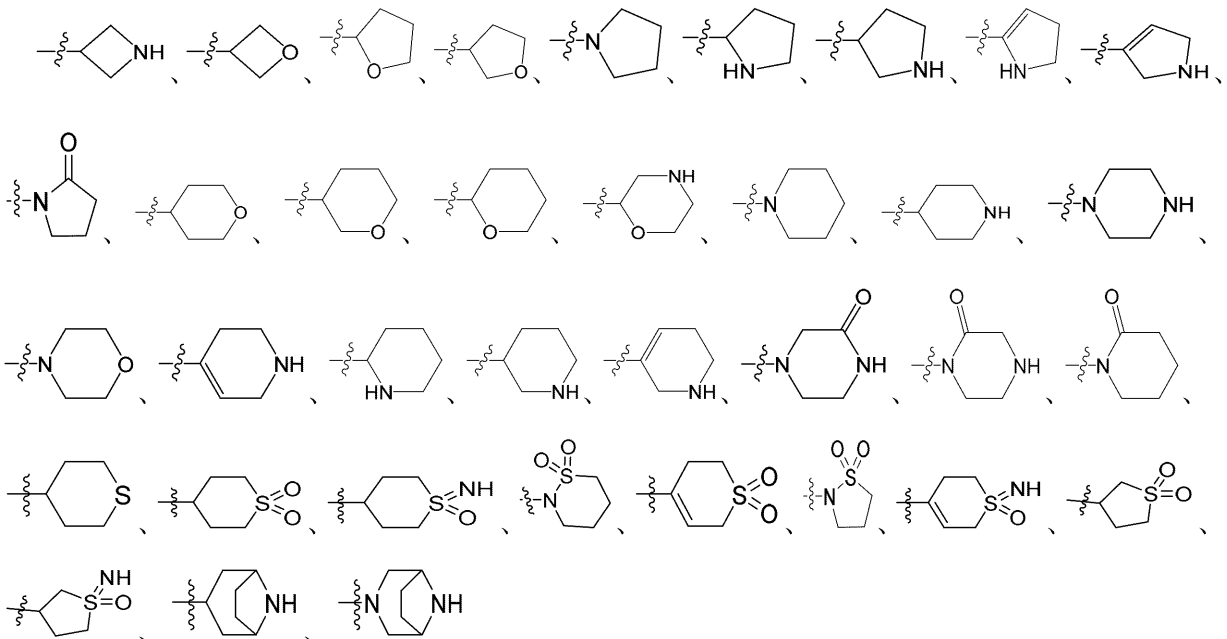


から選ばれ、

R₅、R₆、R₇及び置換基A群における前記複素環基は、

【0025】

【化10】



30

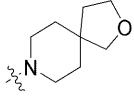
40

又は

【0026】

50

【化 1 1】

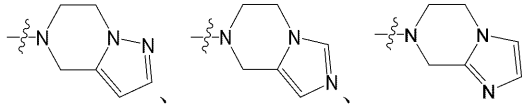


から選ばれ、

前記 5 員のヘテロアリール基融合 6 員の複素環基は、

【0 0 2 7】

【化 1 2】



10

から選ばれる。))

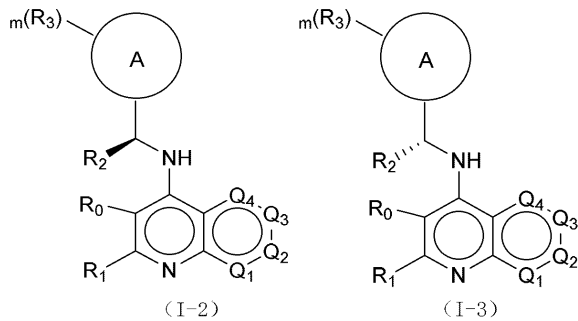
【0 0 2 8】

一実施形態において、本発明は、式 (I - 2) 又は式 (I - 3) の構造を有し、各記号及び変数が請求項 1 に定義されたとおりであり、かつ条件として R_2 が水素ではない前記式 (I) の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 2 9】

20

【化 1 3】



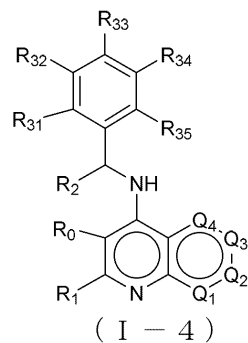
30

【0 0 3 0】

一実施形態において、前記式 (I) の化合物は、以下の式 (I - 4) の構造を有する。

【0 0 3 1】

【化 1 4】



40

(式中、 R_0 、 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 の定義は、上記と同じであり、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} は、それぞれ独立して水素、置換又は無置換の C_{1-4} アルキル基、置換又は無置換の C_{2-4} アルキニル基、置換又は無置換の 4 - 6 員の飽和又は不飽和複素環基、ハロゲン、シアノ基又はアミノ基から選ばれ、前記置換とは、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基から選ばれる 1 種又は複数種の置換基で置換

50

されることを指し、好ましくは R_{31} は、ハロゲンであり、 R_{32} は、ハロゲン化の C_{1-6} アルキル基であり、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} は、いずれも水素である。)

【0032】

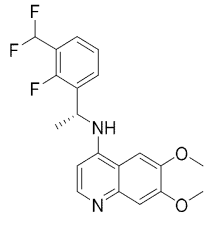
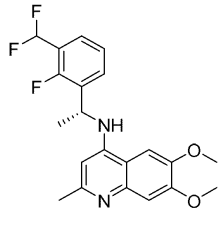
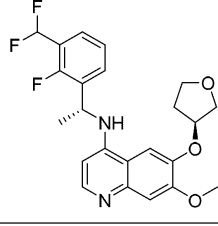
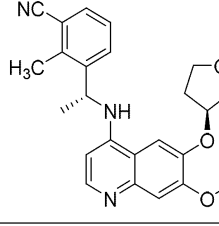
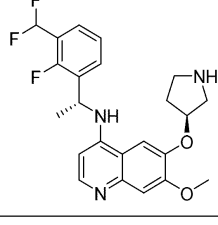
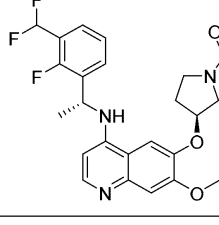
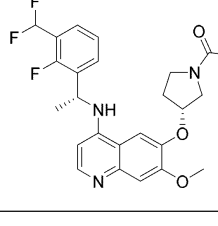
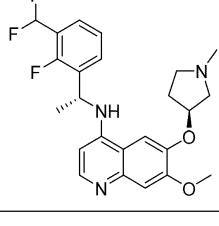
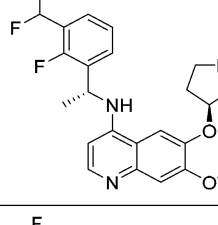
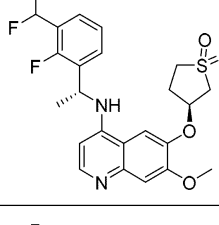
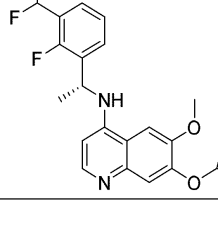
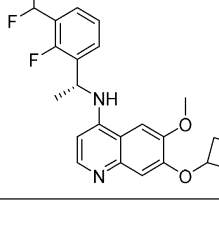
一実施形態において、 R_1 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、好ましくは水素又はメチル基である。

【0033】

(式中、前記式(I)の化合物は、以下の化合物から選ばれる。)

【0034】

【表1】

番号	構造	番号	構造
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	

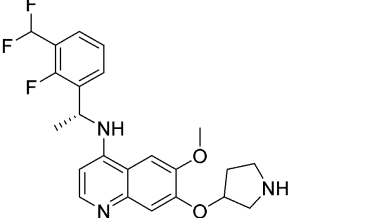
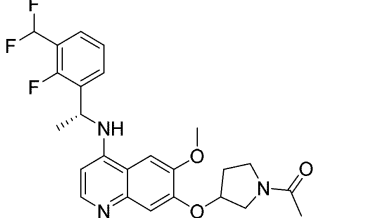
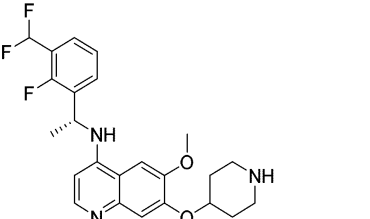
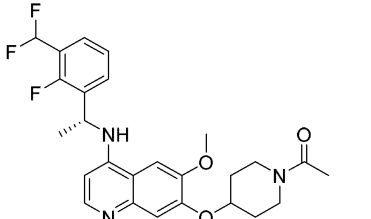
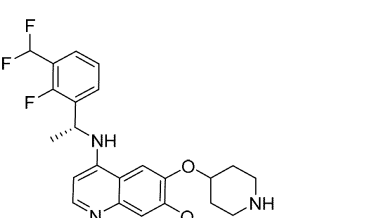
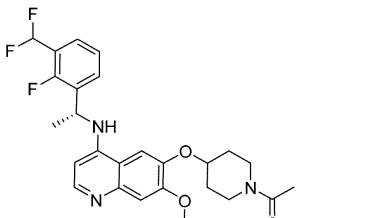
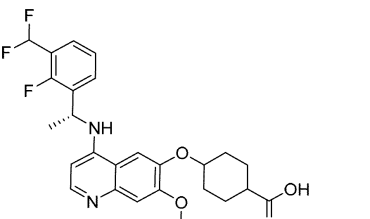
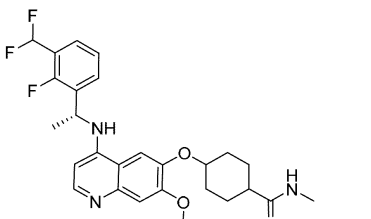
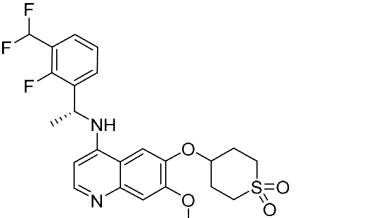
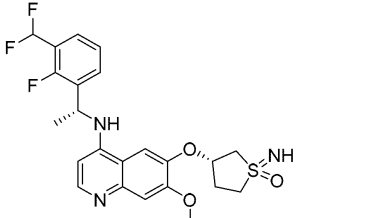
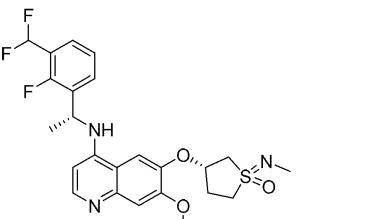
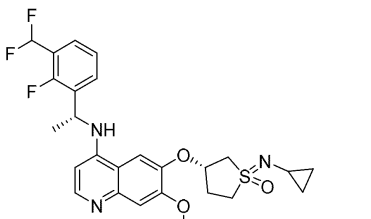
10

20

30

40

50

A - 1 3		A - 1 4	
A - 1 5		A - 1 6	
A - 1 7		A - 1 8	
A - 1 9		A - 2 0	
A - 2 1		A - 2 2	
A - 2 3		A - 2 4	

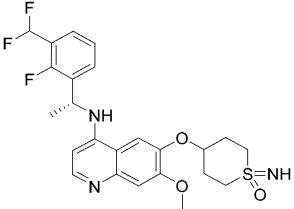
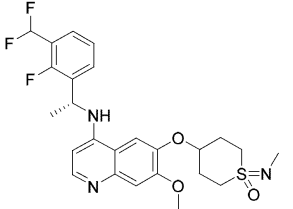
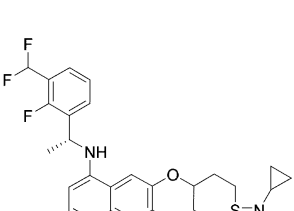
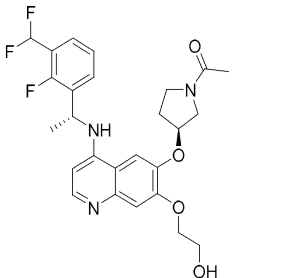
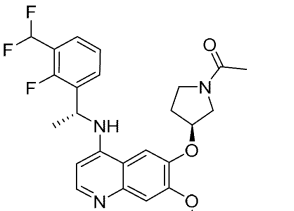
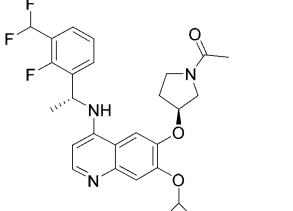
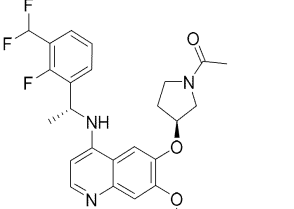
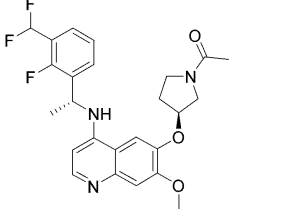
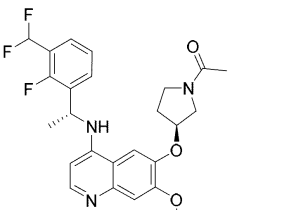
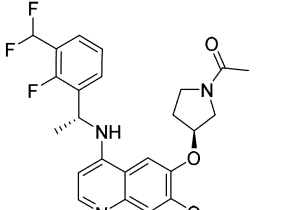
10

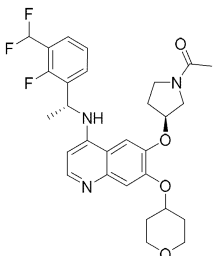
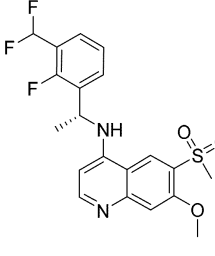
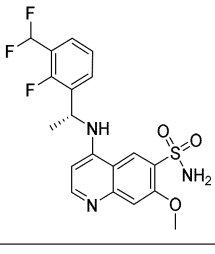
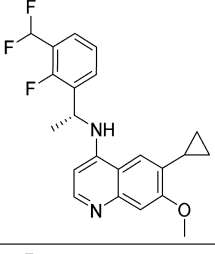
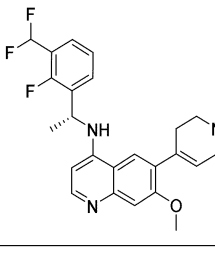
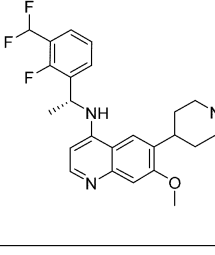
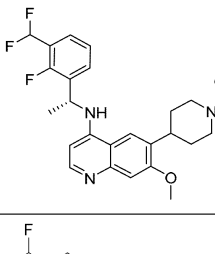
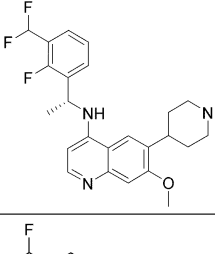
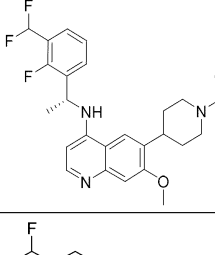
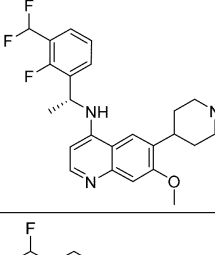
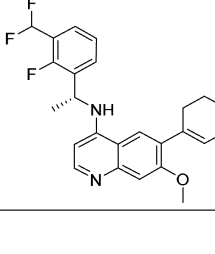
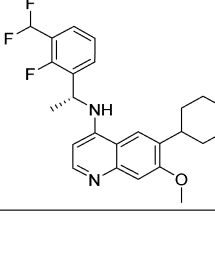
20

30

40

50

A - 2 5		A - 2 6		
A - 2 7		A - 2 8		10
A - 2 9		A - 3 0		20
A - 3 1		A - 3 2		30
A - 3 3		A - 3 4		40

A - 3 5		A - 3 6	
A - 3 7		A - 3 8	
A - 3 9		A - 4 0	
A - 4 1		A - 4 2	
A - 4 3		A - 4 4	
A - 4 5		A - 4 6	

10

20

30

40

50

A - 47		A - 48	
A - 49		A - 50	
A - 51		A - 52	
A - 53		A - 54	
A - 55		A - 56	
A - 57		A - 58	

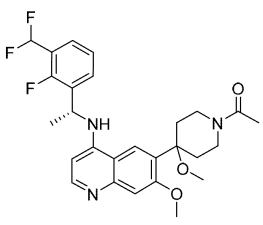
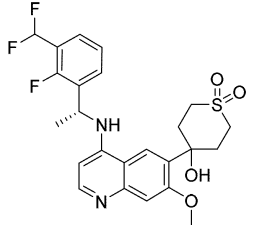
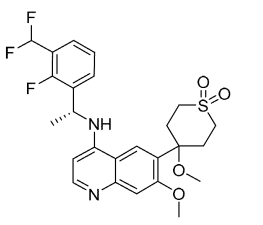
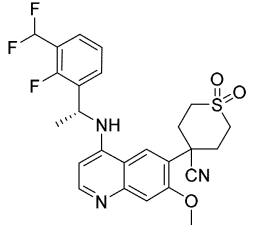
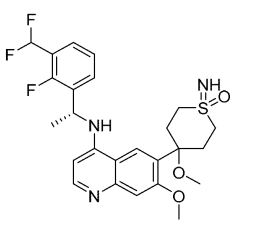
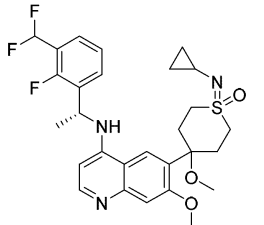
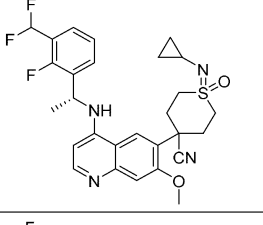
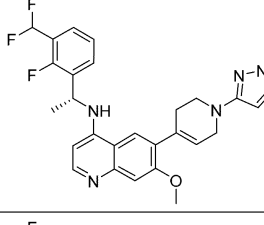
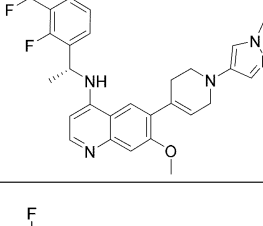
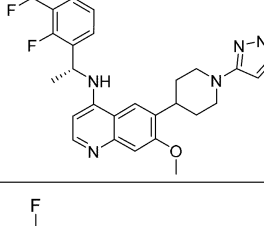
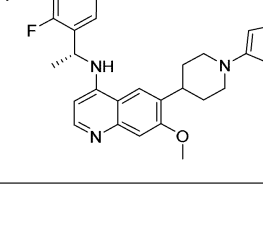
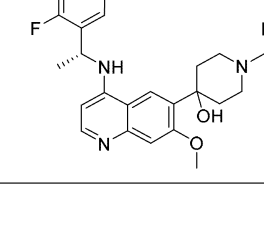
10

20

30

40

50

A - 59		A - 60	
A - 61		A - 62	
A - 63		A - 64	
A - 65		A - 66	
A - 67		A - 68	
A - 69		A - 70	

10

20

30

40

50

A - 7 1		A - 7 2	
A - 7 3		A - 7 4	
A - 7 5		A - 7 6	
A - 7 7		A - 7 8	
A - 7 9		A - 8 0	
A - 8 1		A - 8 2	

10

20

30

40

50

<p>A — 8 3</p>		<p>A — 8 4</p>	
<p>A — 8 5</p>		<p>A — 8 6</p>	
<p>A — 8 7</p>		<p>A — 8 8</p>	
<p>A — 8 9</p>		<p>A — 9 0</p>	
<p>A — 9 1</p>		<p>A — 9 2</p>	
<p>A — 9 3</p>		<p>A — 9 4</p>	

10

20

30

40

50

<p>A — 9 5</p>		<p>A — 9 6</p>	
<p>A — 9 7</p>		<p>A — 9 8</p>	
<p>A — 9 9</p>		<p>A — 1 0 0</p>	
<p>A — 1 0 1</p>		<p>A — 1 0 2</p>	
<p>B — 1</p>		<p>B — 2</p>	
<p>B — 3</p>		<p>B — 4</p>	

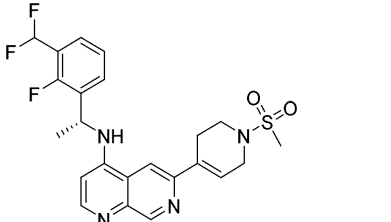
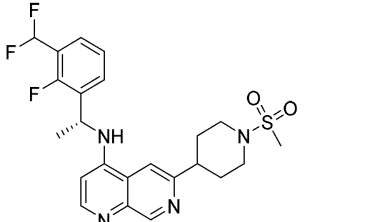
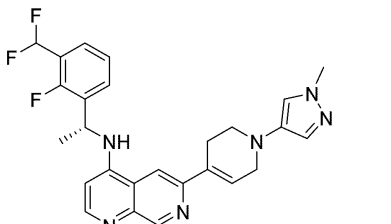
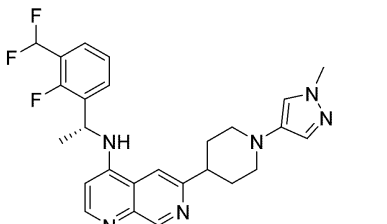
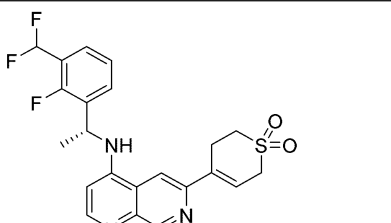
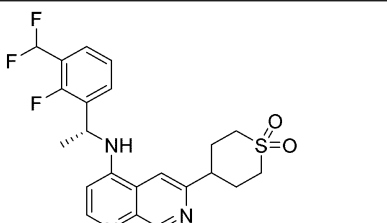
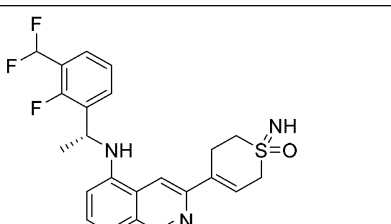
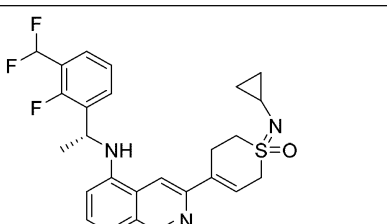
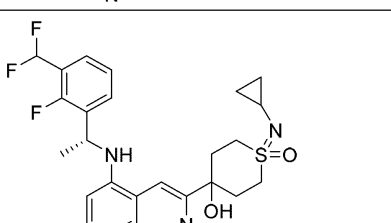
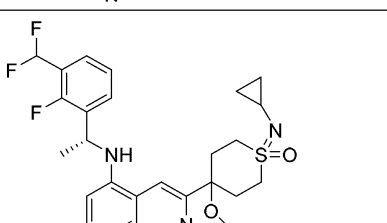
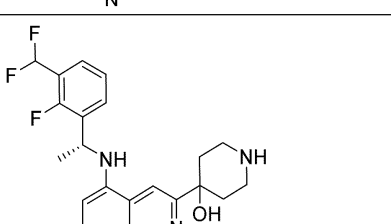
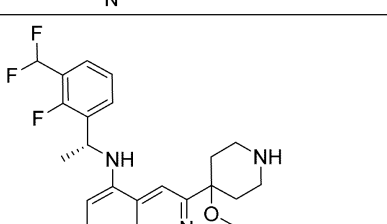
10

20

30

40

50

B - 5		B - 6	
B - 7		B - 8	
B - 9		B - 10	
B - 11		B - 12	
B - 13		B - 14	
B - 15		B - 16	

10

20

30

40

50

B - 17		B - 18	
B - 19		B - 20	
B - 21		B - 22	
B - 23		B - 24	
B - 25		B - 26	
B - 27		B - 28	

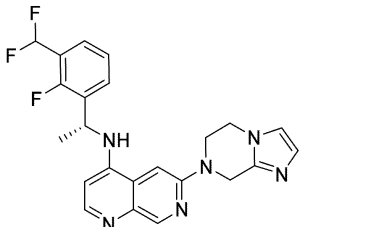
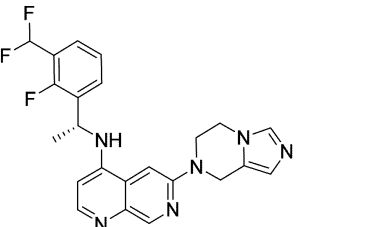
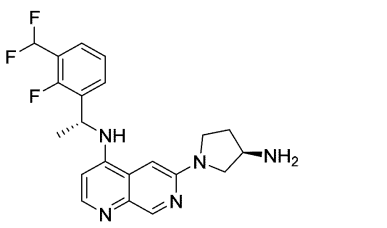
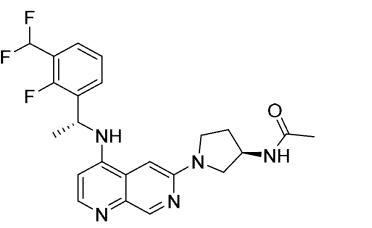
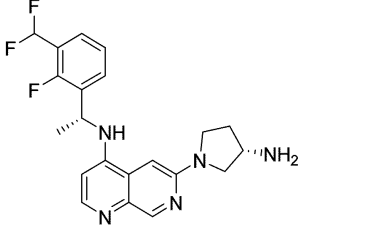
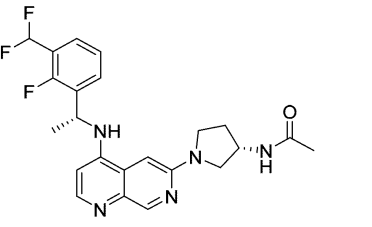
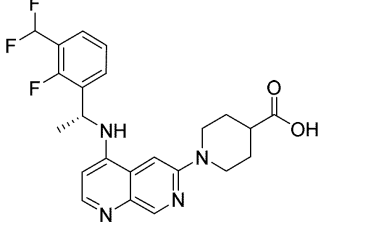
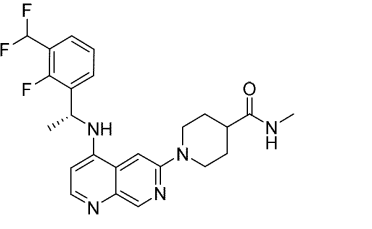
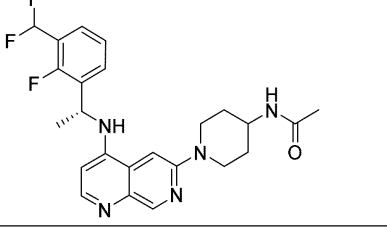
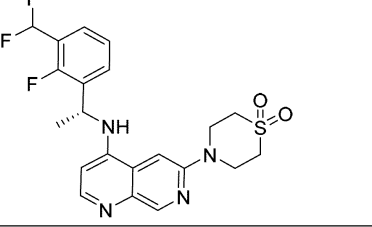
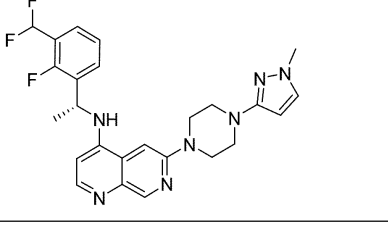
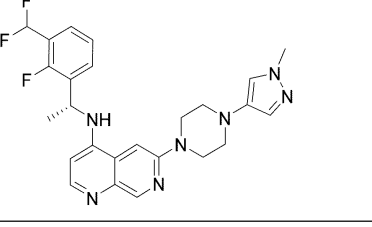
10

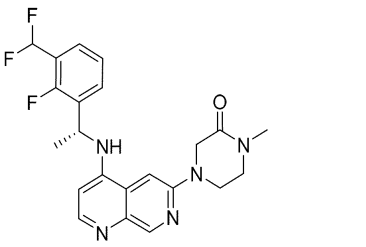
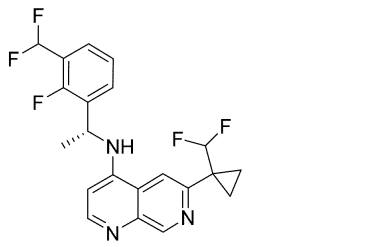
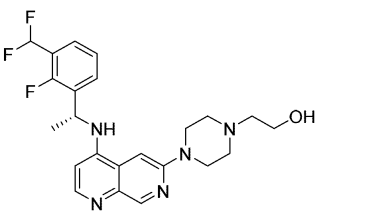
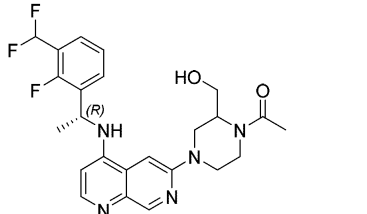
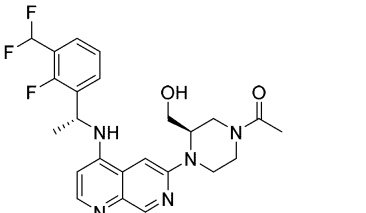
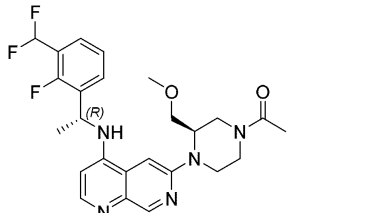
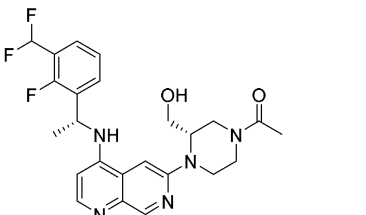
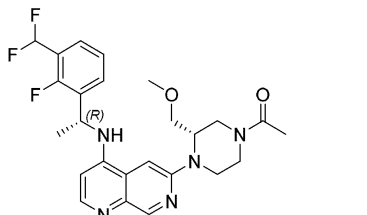
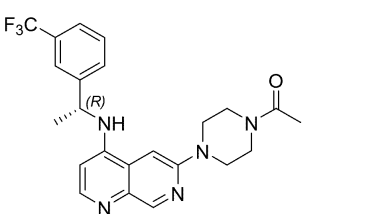
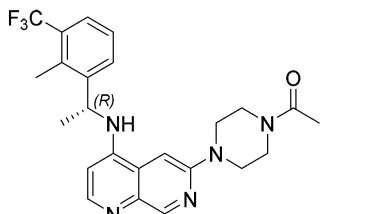
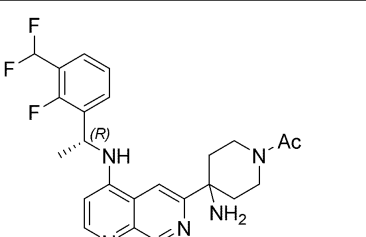
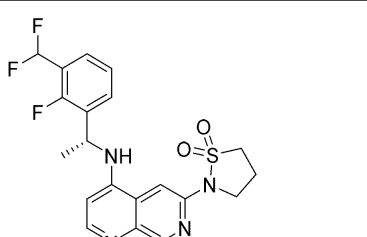
20

30

40

50

B - 29		B - 30		
B - 31		B - 32		10
B - 33		B - 34		20
B - 35		B - 36		
B - 37		B - 38		30
B - 39		B - 40		40

B - 4 1		B - 4 2	
B - 4 3		B - 4 4	
B - 4 5		B - 4 6	
B - 4 7		B - 4 8	
B - 4 9		B - 5 0	
B - 5 1		B - 5 2	

10

20

30

40

50

B - 5 3		B - 5 4	
B - 5 5		B - 5 6	
B - 5 7		B - 5 8	
B - 5 9		B - 6 0	
B - 6 1		B - 6 2	
B - 6 3		B - 6 4	

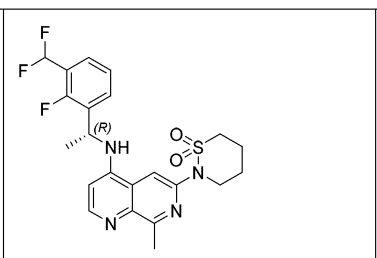
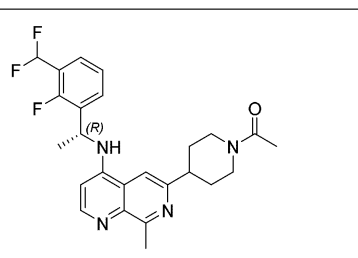
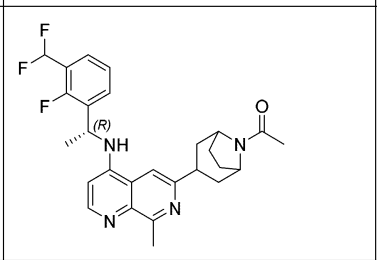
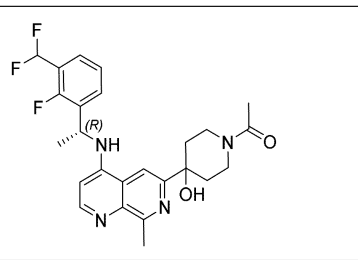
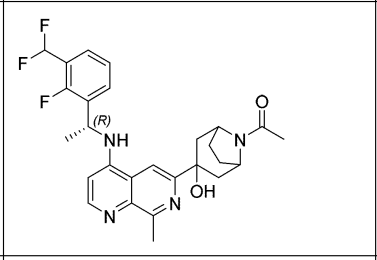
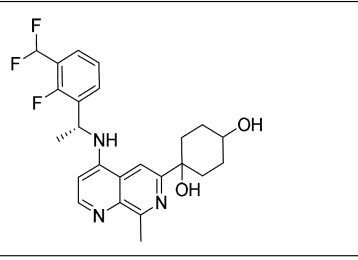
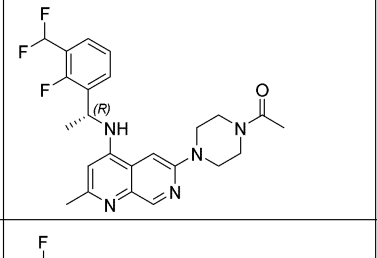
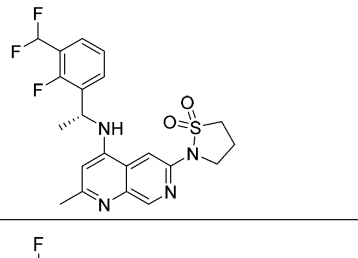
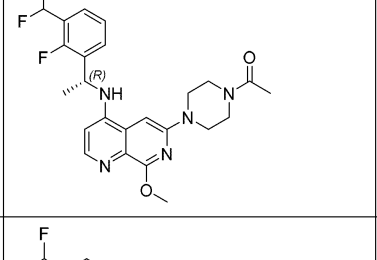
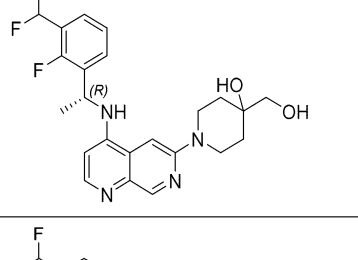
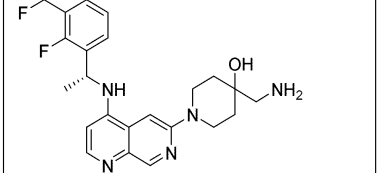
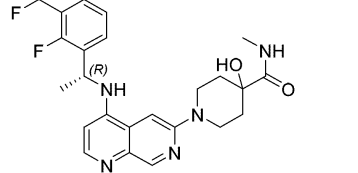
10

20

30

40

50

B - 6 5		B - 6 6	
B - 6 7		B - 6 8	
B - 6 9		B - 7 0	
B - 7 1		B - 7 2	
B - 7 3		B - 7 4	
B - 7 5		B - 7 6	

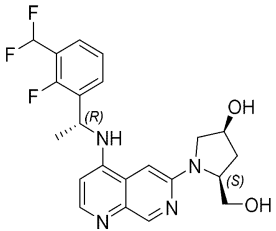
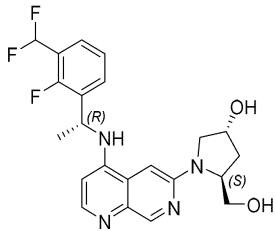
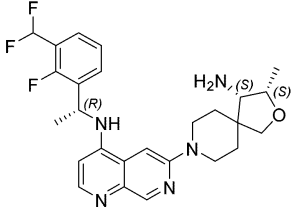
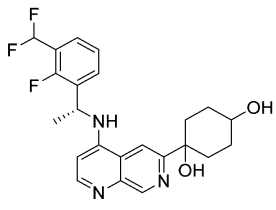
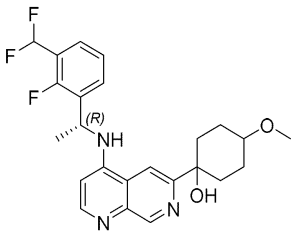
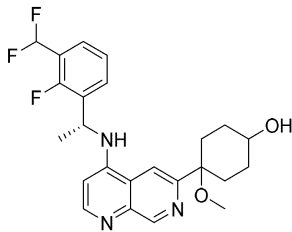
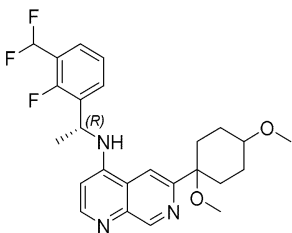
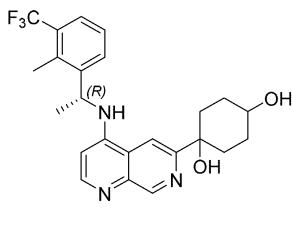
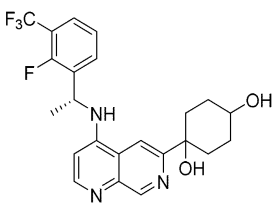
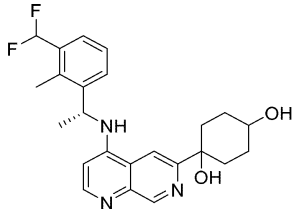
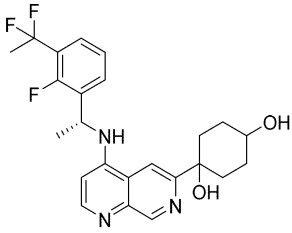
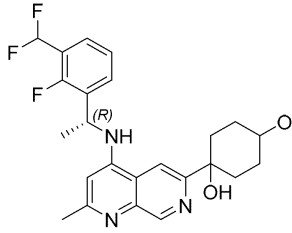
10

20

30

40

50

B - 7 7		B - 7 8	
B - 7 9		B - 8 0	
B - 8 1		B - 8 2	
B - 8 3		B - 8 4	
B - 8 5		B - 8 6	
B - 8 7		B - 8 8	

10

20

30

40

50

B - 8 9		B - 9 0	
B - 9 1		B - 9 2	
B - 9 3		B - 9 4	
B - 9 5		B - 9 6	
B - 9 7		B - 9 8	
B - 9 9		B - 1 0 0	

10

20

30

40

50

B 1 0 1		B 1 0 2	
B 1 0 3		B 1 0 4	
B 1 0 5		B 1 0 6	
B 1 0 7		B 1 0 8	
B 1 0 9		B 1 1 0	
B 1 1 1		B 1 1 2	

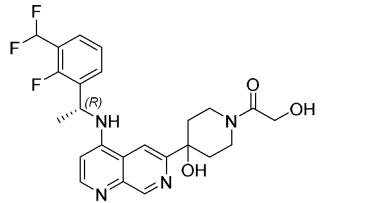
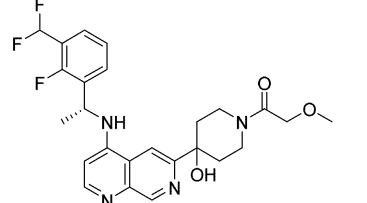
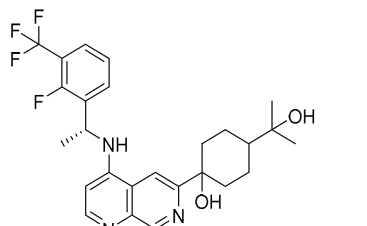
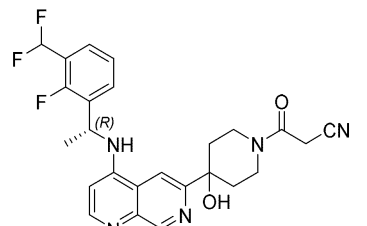
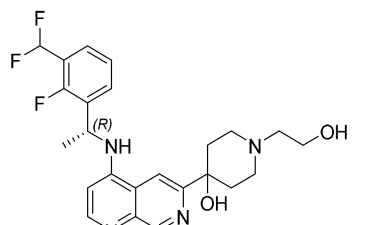
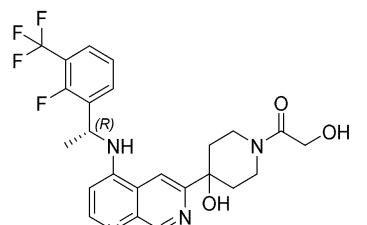
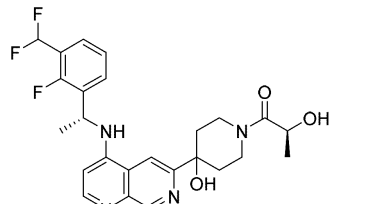
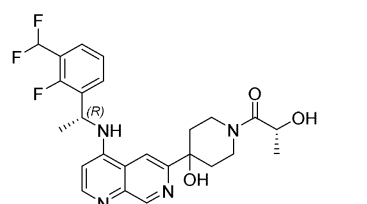
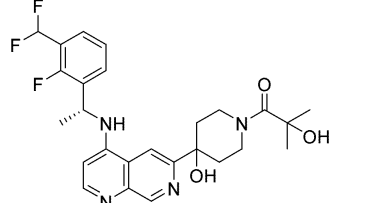
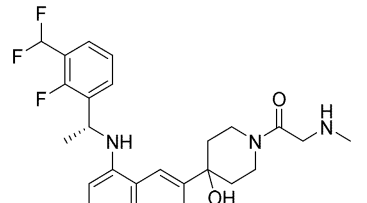
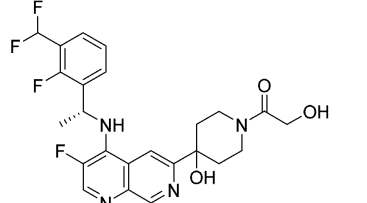
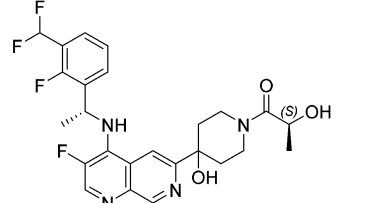
10

20

30

40

50

B 1 1 3		B 1 1 4	
B 1 1 5		B 1 1 6	
B 1 1 7		B 1 1 8	
B 1 1 9		B 1 2 0	
B 1 2 1		B 1 2 2	
B 1 2 3		B 1 2 4	

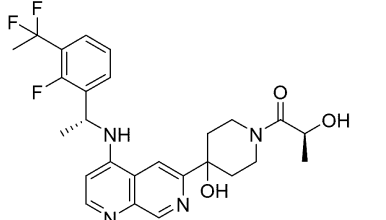
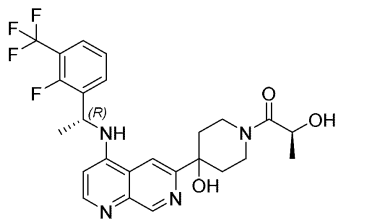
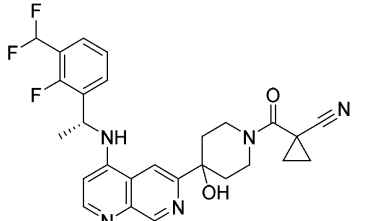
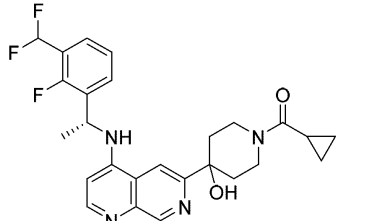
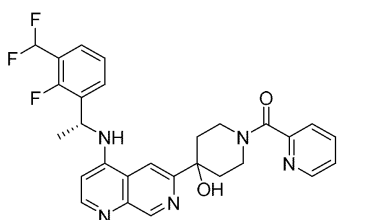
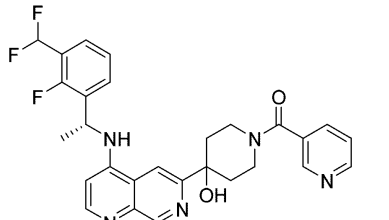
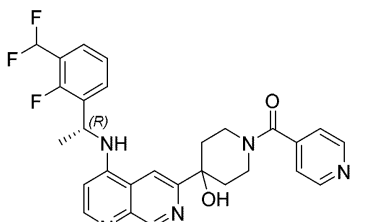
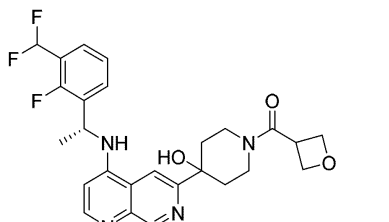
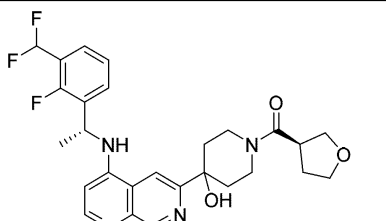
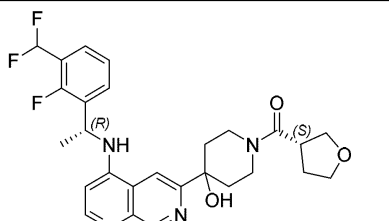
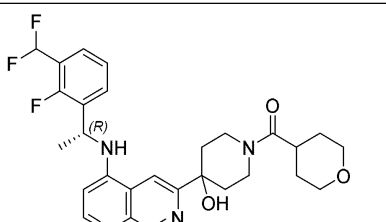
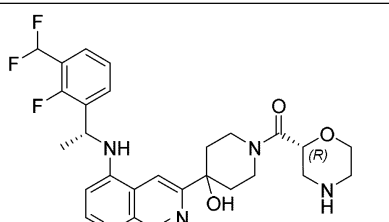
10

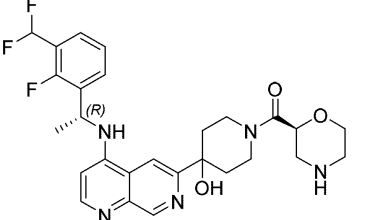
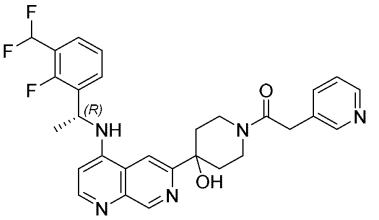
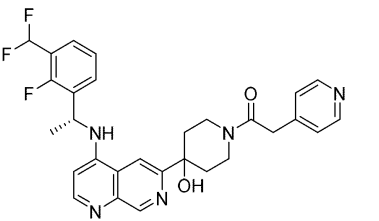
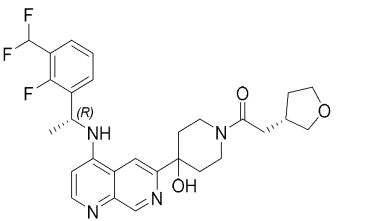
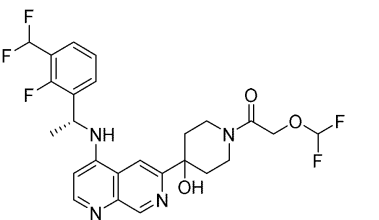
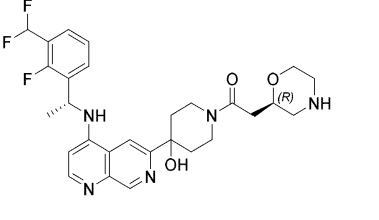
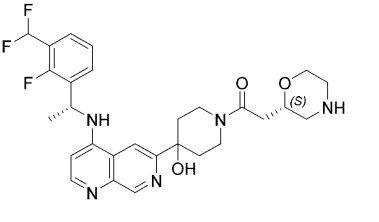
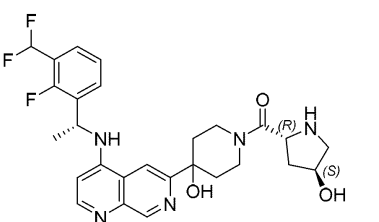
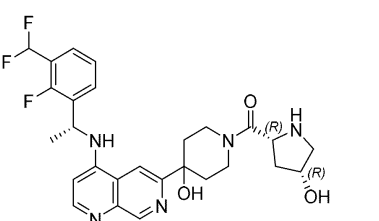
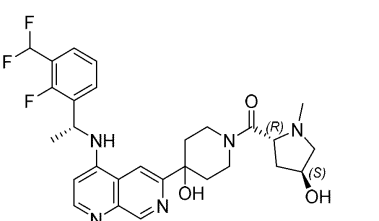
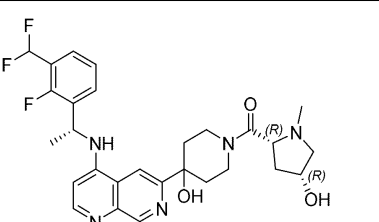
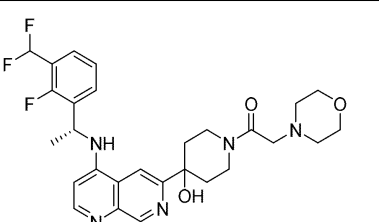
20

30

40

50

B — 1 2 5		B — 1 2 6		
B — 1 2 7		B — 1 2 8		10
B — 1 2 9		B — 1 3 0		20
B — 1 3 1		B — 1 3 2		
B — 1 3 3		B — 1 3 4		30
B — 1 3 5		B — 1 3 6		40

B 1 3 7		B 1 3 8	
B 1 3 9		B 1 4 0	
B 1 4 1		B 1 4 2	
B 1 4 3		B 1 4 4	
B 1 4 5		B 1 4 6	
B 1 4 7		B 1 4 8	

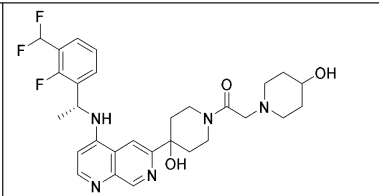
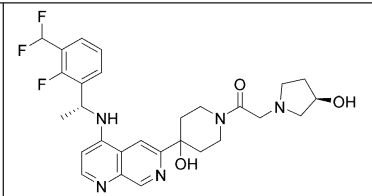
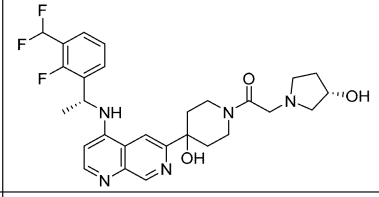
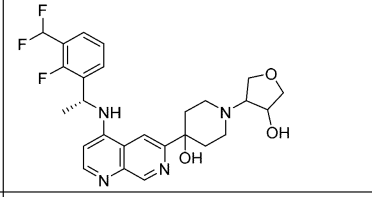
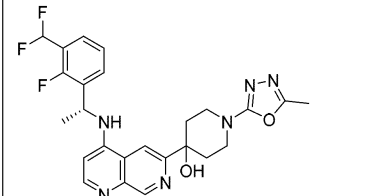
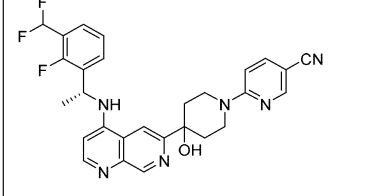
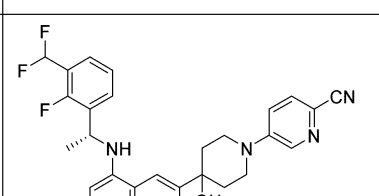
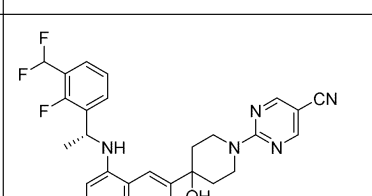
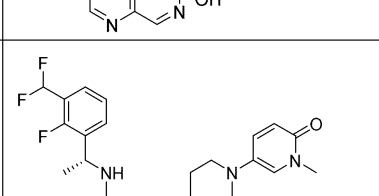
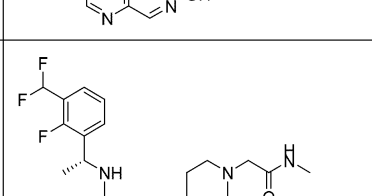
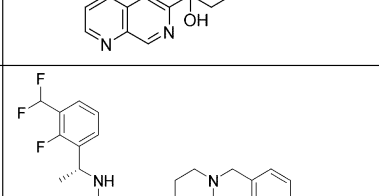
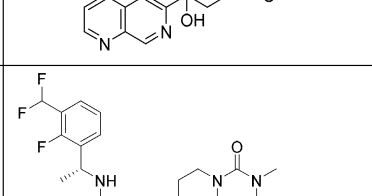
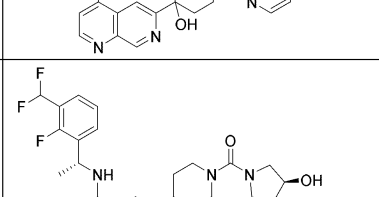
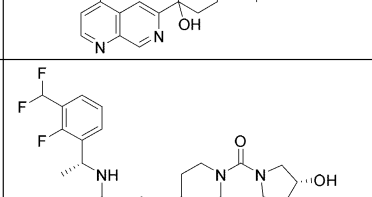
10

20

30

40

50

B 1 4 9		B 1 5 0	
B 1 5 1		B 1 5 2	
B 1 5 3		B 1 5 4	
B 1 5 5		B 1 5 6	
B 1 5 7		B 1 5 8	
B 1 5 9		B 1 6 0	
B 1 6 1		B 1 6 2	

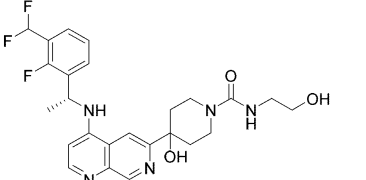
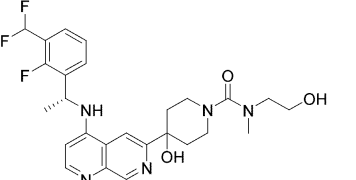
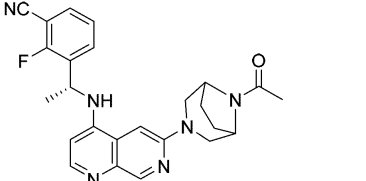
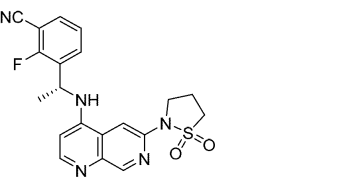
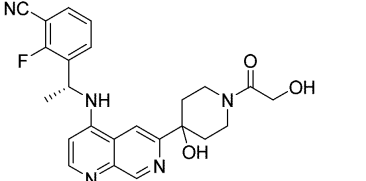
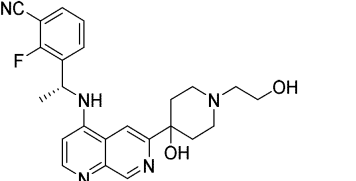
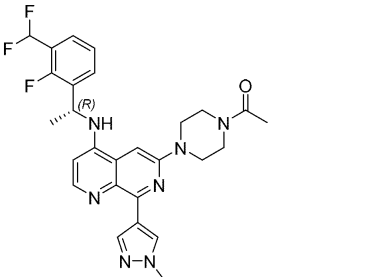
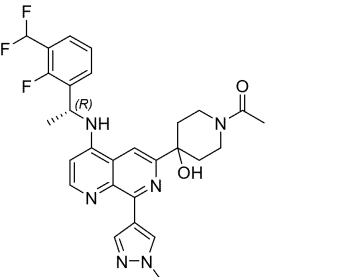
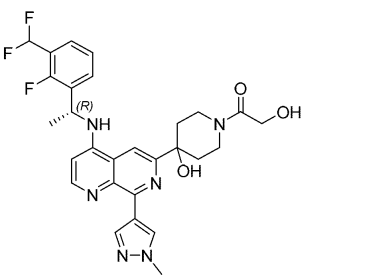
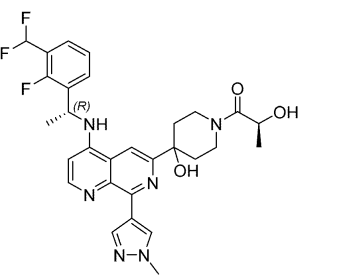
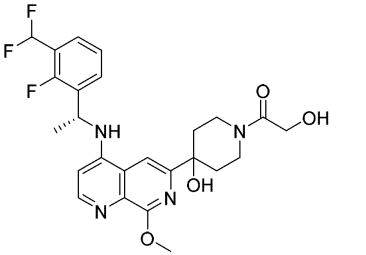
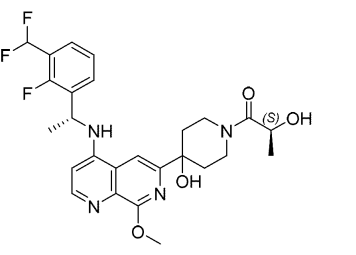
10

20

30

40

50

B 1 6 3		B 1 6 4	
B 1 6 5		B 1 6 6	
B 1 6 7		B 1 6 8	
B 1 6 9		B 1 7 0	
B 1 7 1		B 1 7 2	
B 1 7 3		B 1 7 4	

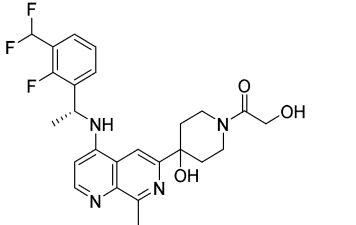
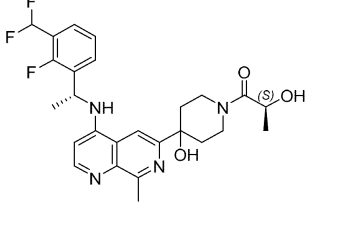
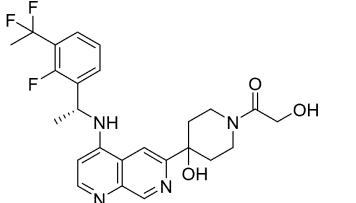
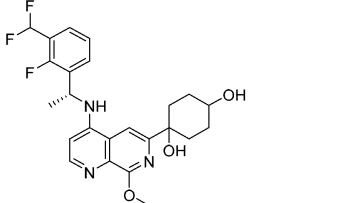
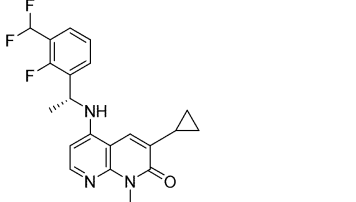
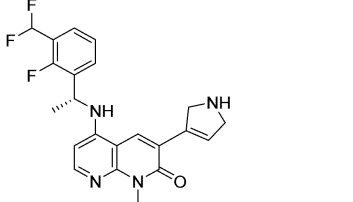
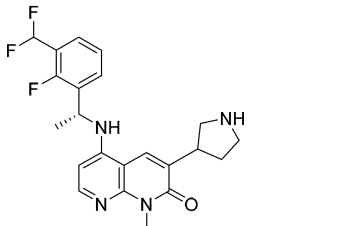
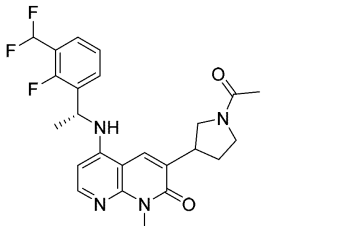
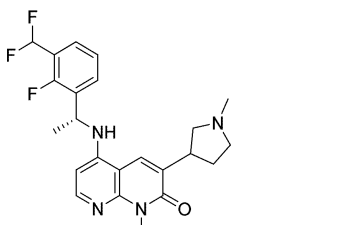
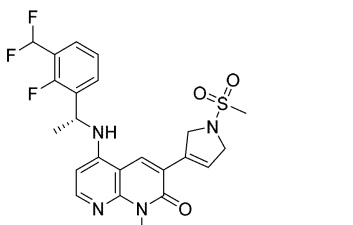
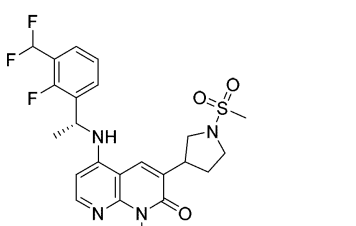
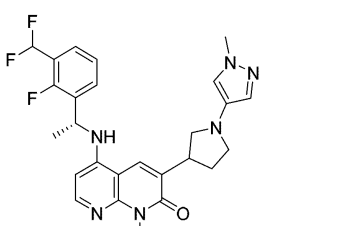
10

20

30

40

50

B 1 7 5		B 1 7 6	
B 1 7 7		B 1 7 8	
C 1		C 2	
C 3		C 4	
C 5		C 6	
C 7		C 8	

10

20

30

40

50

C - 9		C - 10	
C - 11		C - 12	
C - 13		C - 14	
C - 15		C - 16	
C - 17		C - 18	
C - 19		C - 20	

10

20

30

40

50

C - 2 1		C - 2 2	
C - 2 3		C - 2 4	
C - 2 5		C - 2 6	
C - 2 7		C - 2 8	
C - 2 9		C - 3 0	
C - 3 1		C - 3 2	

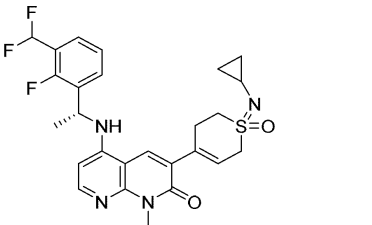
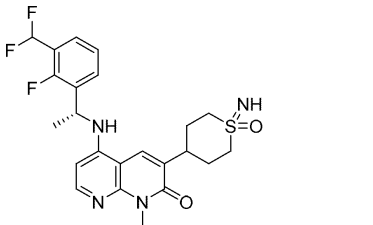
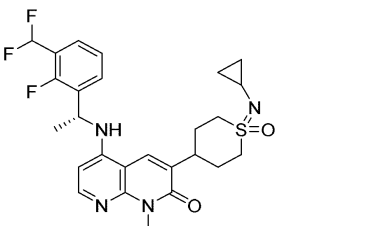
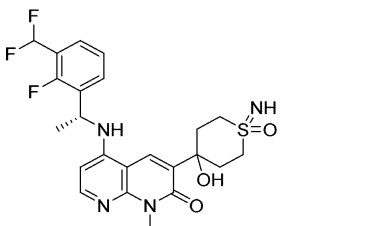
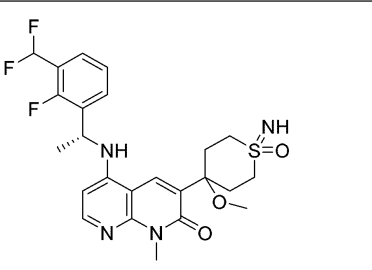
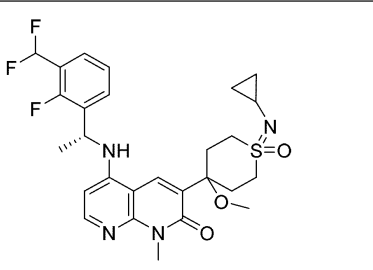
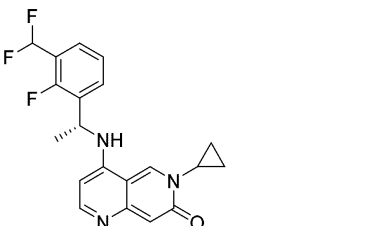
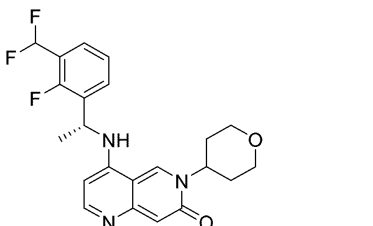
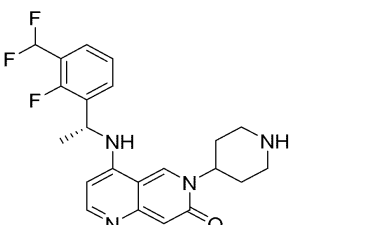
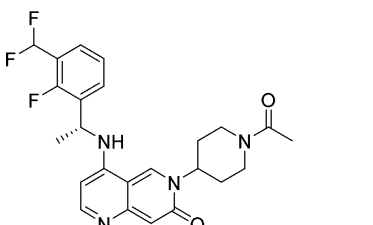
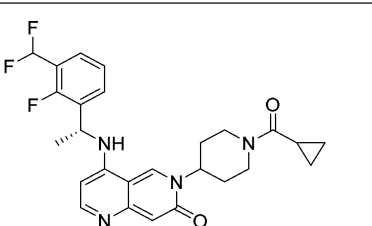
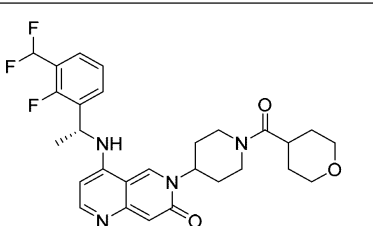
10

20

30

40

50

C — 3 3		C — 3 4	
C — 3 5		C — 3 6	
C — 3 7		C — 3 8	
D — 1		D — 2	
D — 3		D — 4	
D — 5		D — 6	

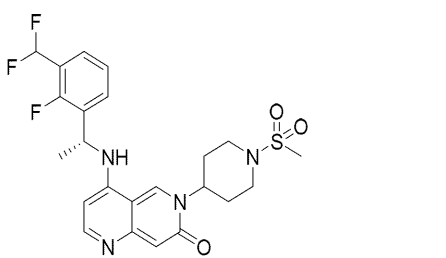
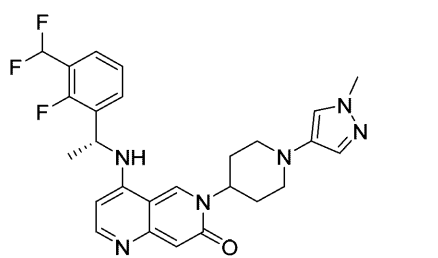
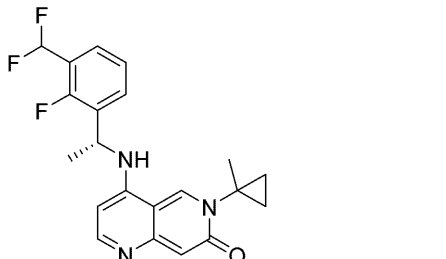
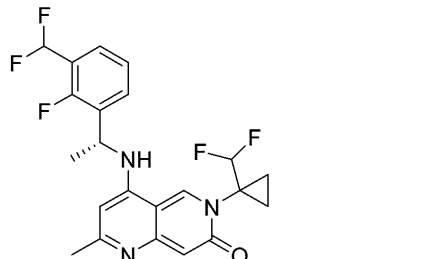
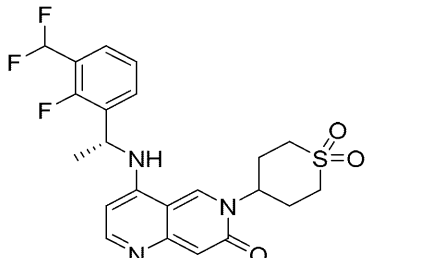
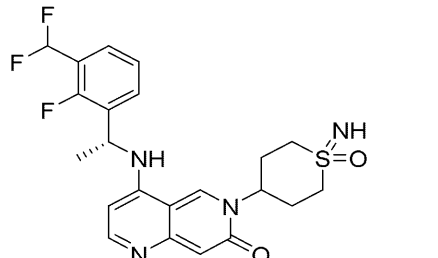
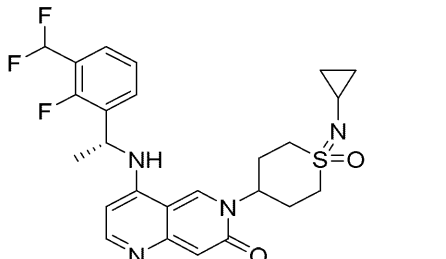
10

20

30

40

50

D - 7		D - 8	
D - 9		D - 10	
D - 11		D - 12	
D - 13			

10

20

30

【0035】

本発明の別の態様は、

(1) 活性成分としての治療有効量の前記式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩と、

(2) 薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を提供する。

【0036】

本発明のもう一つ態様は、前記式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又はその薬学的に許容される塩又は前記医薬組成物の、SOS1阻害剤の製造における用途を提供する。

40

【0037】

本発明のもう一つ態様は、前記式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物もしくはその薬学的に許容される塩又は前記医薬組成物の、SOS1突然変異、活性又は発現量に関連する疾患を予防及び/又は治療するための薬物の製造における用途。

【0038】

ここで、前記SOS1突然変異、活性又は発現量に関連する疾患は、頭頸部癌、肺癌、縦隔腫瘍、消化管腫瘍、前立腺癌、精巣癌、婦人科腫瘍、乳癌、腎臓及び膀胱癌、内分泌

50

系腫瘍、軟部組織肉腫、骨肉腫、横紋筋様腫瘍、内皮細胞腫、皮膚癌、末梢神経系腫瘍、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、ヌーナン症候群、心臓皮膚症候群、遺伝性歯肉繊維腫及びその関連症候群を含む。

【0039】

本発明の範囲内において、本発明の上記各技術的特徴と以下（例えば、実施例）に具体的に説明される各技術的特徴との間が互いに組み合わせて、新しい又は好ましい技術的解決手段を構成できることは、理解すべきである。明細書に開示された各特徴は、同一、均等又は類似の目的を提供する任意の代替特徴に置き換えられてもよい。紙面の都合上、ここでは一つずつ説明しない。

【0040】

用語

【0041】

本発明において、基価結合に波線

【0042】

【化15】

「」

が付される場合、例えば

【0043】

【化16】

「」

において、波線は、当該基と分子の他の部分との連結点を表す。

【0044】

本発明において、前記ハロゲンは、F、Cl、Br又はIである。

【0045】

本明細書で使用される「置換の」又は「...で置換された」という用語は、所与の原子又は基における1つ又は複数の水素原子が、所与の置換基群から選択される1つ又は複数の置換基で置換されることを意味し、条件として該所与の原子の正常な原子価を超えない。

【0046】

本発明において、特に説明しない限り、使用される用語は、当業者に公知の一般的な意味を有する。

【0047】

本発明において、「C₁₋₆」という用語は、1、2、3、4、5又は6つの炭素原子を有することを指し、「C₁₋₈」は、1、2、3、4、5、6、7又は8つの炭素原子を有することを指し、これによって類推する。「3-8員の」複素環基とは、複素環基に3-8つの環原子を有することを指し、「4-10員の複素環基」などについて、これによって類推する。

【0048】

本発明において、「アルキル基」という用語は、飽和線形又は分岐鎖炭化水素部分を表し、例えば、「C₁₋₁₀アルキル基」という用語は、1-10個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を指し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基及びヘキシル基などを含むが、これらに限定されず、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基及びtert-ブチル基を含む。本発明において、特に説明しない限り、前記C₁₋₁₀アルキル基は、好ましくはC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくはC₁₋₄アルキル基である。

【0049】

本発明において、「アルコキシ基」という用語は、酸素原子で連結され本明細書で定義されるアルキル基を表す。例えば、「C₁₋₆アルコキシ基」という用語とは、1-6

10

20

30

40

50

つの炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルコキシ基、即ち、 $-O-$ (C_{1-6} アルキル基)基を指し、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基及びブトキシ基などを含むが、これらに限定されない。

【0050】

本発明において、「アルケニル基」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基部分を表し、例えば、「 C_{2-6} アルケニル基」という用語は、2-6つの炭素原子を有し少なくとも1つの二重結合を含む直鎖又は分岐鎖アルケニル基を指し、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、ペンテニル基及びヘキセニル基などを含むが、これらに限定されない。

【0051】

本発明において、「シクロアルキル基」という用語は、飽和環状炭化水素基部分を表し、例えば、「 C_{3-8} シクロアルキル基」という用語は、環に3-8つの炭素原子を有する環状アルキル基を指し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基及びシクロデシル基などを含むが、これらに限定されない。

【0052】

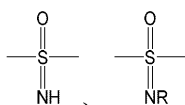
本明細書に用いられる「アリアル基」という用語とは、1つの環又は複数の、例えば、2つの縮合環で構成される炭素環式炭化水素基を指し、そのうち、少なくとも1つの環は、芳香族環、例えば、 C_{6-10} アリアル基である。アリアル基は、例えば、フェニル基、ナフチル基などを含むが、これらに限定されない。

【0053】

本発明において、「複素環基」という用語は、少なくとも1つの炭素原子と、N、O、Sから選ばれる少なくとも1つ(例えば1-3つ)の環ヘテロ原子とを含む非芳香族環状基を表し、そのうちの硫黄原子は、任意に酸化されてもよい。「複素環基」の例として、具体的には、本明細書で定義されるシクロアルキル基における1つ又は複数の環炭素が $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 及び $-S(O)_2-$ 、

【0054】

【化17】



から選ばれる部分で置換された基であり、Rは、水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は窒素保護基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシ-ベンジル基、p-メトキシ-フェニル基、3,4-ジメトキシベンジル基など)である。「複素環基」は、単環及び縮合環、橋かけ環、スピロ環などの二環構造を含み、かつ部分的又は完全に飽和であってもよく、例えば、4-10員の飽和又は不飽和複素環基、4-6員の飽和又は不飽和複素環基、3-8員の複素環基、3-6員の複素環基などであり、例えば、テトラヒドロフラン基、ピロリジニル基、オキセタニル基、オキサシクロヘキシル基、アゼチニル基、オキシラニル基、アジリジニル基、アゼチニル基、1,2-ジアゼチニル基、1,3-ジアゼチニル基、アゼチニル基、アゼチニル基などである。例えば、本明細書に記載の複素環基は、

【0055】

10

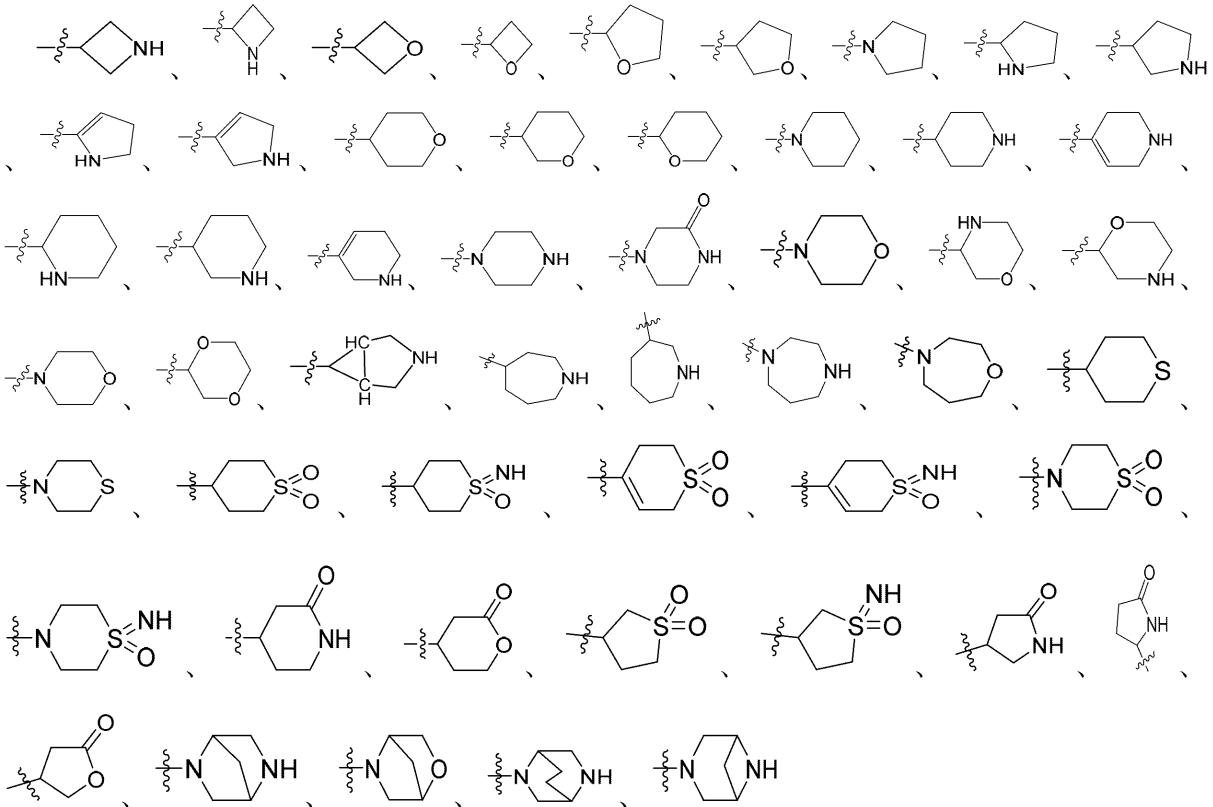
20

30

40

50

【化 1 8】



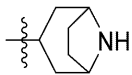
10

20

又は

【0056】

【化 1 9】



という基から選ぶことができる。

【0057】

本発明において、「5 - 10員のヘテロアリール基」という用語とは、5 - 10個の環原子、例えば5、6又は7つの環原子（即ち、5 - 7員のヘテロアリール基）を有する単環又は二環又は縮合多環の環芳香族炭化水素基を指し、それは、環に独立してN、O及びS（例えば、N）から選ばれる少なくとも1つ（例えば1 - 3個）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は、炭素原子、例えば、イミダゾリル基、ピリジン基、ピロリル基、チアゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、ピリミジル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基などであり、好ましくは5員のヘテロアリール基、例えばイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基である。二環ヘテロアリール基は、例えば、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾフラニル基、ピラゾロピリミジル基、ベンゾジオキソリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基などを含む。

40

【0058】

本発明において、前記置換は単置換又は多置換であり、前記多置換は、二置換、三置換、四置換、又は五置換である。前記二置換とは、二つの置換基を有することを指し、このように類推する。多置換の場合、前記置換基は、互いに同一であっても異なってもよい。

【0059】

本発明に係る薬学的に許容される塩は、アニオン及び式(I)化合物における正に帯電する基で構成される塩であってもよい。適切なアニオンは、塩化物イオン、臭化物イオン

50

、ヨウ化物イオン、硫酸根、硝酸根、リン酸根、クエン酸根、メタンスルホン酸根、トリフルオロ酢酸根、酢酸根、リンゴ酸根、トルエンスルホン酸根、酒石酸根、フマル酸根、グルタミン酸根、グルクロン酸根、乳酸根、グルタル酸根又はマレイン酸根である。同様に、カチオン及び式 I の化合物における負に帯電する基で塩を形成することができる。適切なカチオンは、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムイオンを含む。

【0060】

もう一つの好ましい例において、「薬学的に許容される塩」とは、式 (I) 化合物と、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、スルファミン酸、サリチル酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、マレイン酸、クエン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、カミリン酸、ピルビン酸、リンゴ酸、グルタミン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、マロン酸、フマル酸、プロピオン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ステアリン酸、パ酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、安息香酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、p - アミノベンゼンスルホン酸、2 - アセトキシ安息香酸及びイセチオン酸などという群から選ばれる酸とで形成される塩類、又はナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マンガン塩又はアンモニウム塩などの式 (I) の化合物と無機塩基とで形成される塩、又はメチルアミン塩、エチルアミン塩又はエタノールアミン塩などの式 (I) の化合物と有機塩基とで形成される塩を指す。

【0061】

「安全有効量」とは、深刻な副作用を生じることなく、病状を顕著に改善するのに十分である活性成分の量を指す。通常、医薬組成物は、1 - 2000 mg の活性成分 / 剤を含み、より好ましくは、10 - 200 mg の活性成分 / 剤を含む。好ましくは、前記「1 剤」は、1 つの錠剤である。

【0062】

「薬学的に許容される担体」とは、ヒトの使用に適し、かつ十分な純度及び十分に低い毒性を有さなければならない 1 種又は複数種の相溶性固体又は液体充填剤又はゲル物質を指す。本明細書では、「相溶性」とは、組成物における各成分が本発明の活性成分及びそれらの間に互いに混合して、活性成分の薬効を著しく低下させないことを意味する。薬学的に許容される担体の一部の例としては、セルロース及びその誘導体（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、セルロースアセテートなど）、ゼラチン、タルク、固体潤滑剤（例えば、ステアリン酸、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、オリーブ油など）、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、グリセリン、マンニトール、ソルビトールなど）、乳化剤（例えば、ツイン（登録商標））、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、調味剤、安定剤、酸化防止剤、防腐剤、非発熱性原水などがある。

【0063】

本発明の活性成分又は医薬組成物の投与方法は、特に限定されず、代表的な投与方法は、経口、腫瘍内、直腸、非経口（静脈内、筋肉内又は皮下）などを含む（これらに限定されない）。

【0064】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤を含む。

【0065】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳液、溶液、懸濁液、シロップ又はチンキ剤を含む。活性成分以外、液体剤形は、本分野での通常使用の、水又は他の溶媒などの不活性希釈剤と、エタノール、イソプロパノール、エチルカーボネート、酢酸エチル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド及び油、特に綿実油、落花生油、コーン胚油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油、又はこれらの混

10

20

30

40

50

合物などの可溶化剤及び乳化剤を含んでもよい。これらの不活性希釈剤以外、組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、矯味剤及び香料などの助剤を含んでもよい。

【0066】

活性成分以外、懸濁液は、エトキシ化イソオクタデカノール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメトキシド及び寒天又はこれらの混合物などの懸濁剤を含んでもよい。

【0067】

非経口注射用組成物は、生理学的に許容される無菌水性又は非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、及び無菌注射可能な溶液又は分散液に再溶解するための無菌粉末を含んでもよい。適切な水及び非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤は、水、エタノール、ポリオール及びそれらの適切な混合物を含む。

10

【0068】

本発明の化合物は、単独で、又は他の治療薬（例えば、抗腫瘍薬）と組み合わせて投与することができる。

【0069】

医薬組成物を使用する場合、安全有効量の本発明の化合物を治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）に投与することであり、投与時の投与量は、薬学的に考えられる有効投与量であり、体重60kgのヒトに対して、日投与量は、通常1 - 2000mg、好ましくは20 - 500mgである。当然ながら、具体的な用量は、投与経路、患者の健康状態などの要素も考慮すべきであり、これらは、いずれも熟練した医師の技能の範囲内である。

20

【0070】

以下、具体的な実施例と組み合わせて、本発明をさらに説明する。これらの実施例が本発明を説明するためのものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではないことは、理解されるべきである。以下の実施例において具体的な条件が明記されない実験方法は、通常の方法（例えば、Sambrookら、分子クローン：ラボマニュアル（New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）に記載の条件）又は生産メーカーが提案した条件に従う。特に説明しない限り、百分率及び部数は、重量百分率及び重量部数である。

【0071】

別途定義しない限り、本明細書で使用されるすべての専門用語及び科学用語は、当業者によく知られる意味と同様である。また、記載された内容と類似又は均等の任意の方法及び材料も本発明の方法に適用することができる。本明細書に記載の好ましい実施方法及び材料は、例示的なものに過ぎない。

30

【0072】

本願において、化合物の名称が構造式と一致しない場合、化合物の構造式に準じる。

【0073】

実施例1 化合物Int-1の合成

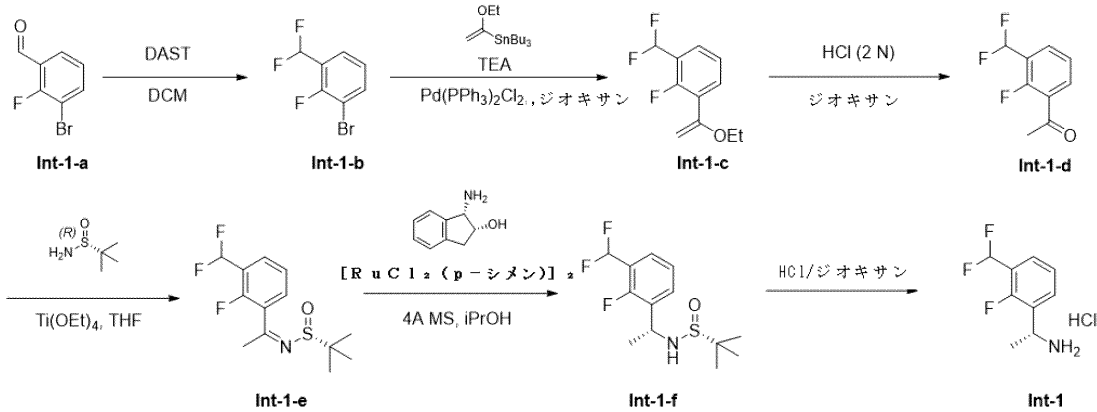
【0074】

合成経路：

40

【0075】

【化 2 0】



10

【 0 0 7 6】

ステップ 1:

乾燥した 3 L の丸底フラスコに化合物 Int - 1 - a (1 0 0 g 、 0 . 4 9 m o l) 及び無水テトラヒドロフラン (1 L) を添加した。溶液を 0 に冷却し、窒素ガスの保護下で、ジエチルアミノ三フッ化硫黄 (1 2 0 g 、 0 . 1 7 m o l) を滴下させた。添加終了後、反応温度を室温まで昇温し、16 時間攪拌し続けた。T L C で反応終了をモニタリングした後、反応液を氷水に入れ、酢酸エチル (5 0 0 m L × 3) で抽出し、有機相を合併し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 0 / 1) により精製して、1 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゼン Int - 1 - b (9 0 g 、 淡黄色油状物) を得て、収率は、82 % であった。¹ H N M R (C D ₃ C l , 4 0 0 M H z) : 7 . 6 9 - 7 . 6 5 (m , 1 H) 、 7 . 5 6 - 7 . 5 2 (m , 1 H) 、 7 . 1 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 8 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H) 。

20

【 0 0 7 7】

ステップ 2:

乾燥した 2 L の一口丸底フラスコに化合物 Int - 1 - b (9 0 g 、 0 . 4 0 m o l) 、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズアルカン (1 7 3 g 、 0 . 4 8 m o l) 及び無水ジオキサン (9 0 0 m L) を順次添加し、攪拌しながらトリエチルアミン (1 0 1 g 、 1 m o l) 及びビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (I I) (2 . 8 g 、 4 m m o l) を添加した。反応系は、アルゴンガスで置換し、80 に加熱し、12 時間攪拌して反応させた。T L C で反応終了をモニタリングした後、濃縮し、残留物に飽和フッ化カリウム溶液 (3 0 0 m L) を添加し、1 時間攪拌し、濾過し、濾液を酢酸エチル (3 0 0 m L × 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1) により精製して、1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (1 - エトキシビニル) - 2 - フルオロベンゼン Int - 1 - c (1 0 0 g 、 褐色油状物) を得て、粗生成物をそのまま次のステップに使用した。

30

40

【 0 0 7 8】

ステップ 3:

乾燥した 1 L の一口丸底フラスコに化合物 Int - 1 - c (1 0 0 g 、 粗生成物) 及び無水ジオキサン (2 0 0 m L) を順次添加した。溶液を 0 に降温し、窒素ガスの保護下で、希塩酸 (2 0 0 m L 、 0 . 4 0 m o l 、 2 M) を滴下させた。滴下終了後、反応温度を室温まで昇温し、12 時間攪拌し続けた。T L C で反応終了をモニタリングした後、反応液を水に入れ、濾液をジクロロメタン (3 0 0 m L × 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) により精製して、1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オン Int - 1 - d (5 3

50

g、淡黄色油状物)を得て、収率は、2つのステップで50%であった。¹H NMR (CD₃Cl、400 MHz): 7.69 - 7.98 (m, 1H)、7.81 - 7.77 (m, 1H)、7.36 - 7.33 (m, 1H)、6.95 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、2.68 (d, J = 4.2 Hz, 3H)。

【0079】

ステップ4:

乾燥した1Lの一口丸底フラスコに化合物Int-1-d (17g、90mmol)、(R)-(+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド (16g、0.14mol) 及び無水テトラヒドロフラン (200mL) を順次添加し、攪拌しながらテトラエチルチタニル (62g、0.27mol) を添加し、アルゴンガスの保護下で、80 で16時間攪拌しながら反応させた。TLCで反応終了をモニタリングした後、濃縮し、残留物に飽和食塩水 (100mL) を添加し、酢酸エチル (100mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) により精製して、(R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル)エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニド Int-1-e (23.7g、黄色油状物) を得て、収率は、90%であった。LCMS (ESI): m/z 292.1 [M+H]⁺。

10

【0080】

ステップ5:

乾燥した1Lの三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体 (1.4g、2.3mmol)、(1S, 2R) - 1 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - オール (0.70g、4.5mmol)、4Aモレキュラーシーブ (50g) 及びイソプロパノール (100mL) を順次添加し、アルゴンガスの保護下で、90 で20分間攪拌して反応させた。反応温度を40まで降温し、化合物Int-1-e (13g、45mmol) のイソプロパノール (450mL) 溶液及びカリウムtert-ブトキシド (113mL、11mmol、0.1M) のイソプロパノール溶液を順次添加し、40 で2時間反応させた。TLCで反応をモニタリングし、反応が終了すると、反応系を濃縮し、残留物に飽和食塩水 (100mL) を添加し、酢酸エチル (100mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、有機相を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/2) により精製して、(R) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル)エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホキシドアミド Int-1-f (12.5g、黄色油状物) を得て、収率は、95%であった。¹H NMR (CD₃Cl、400 MHz): 7.54 - 7.51 (m, 2H)、7.24 - 7.23 (m, 1H)、6.90 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、4.87 - 4.80 (m, 1H)、3.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、1.55 (t, J = 6.4 Hz, 3H)、1.23 (s, 9H)。

20

30

【0081】

ステップ6:

乾燥した1Lの一口丸底フラスコに化合物Int-1-f (12.5g、43mmol) 及び無水ジオキサン (100mL) を順次添加した。溶液を0まで降温し、窒素ガスの保護下で、希塩酸のジオキサン溶液 (50mL、0.2mol、4M) を滴下させた。滴下終了後、反応温度を室温に升温し、12時間攪拌し続けた。LC-MSで反応終了をモニタリングした後、反応液を濃縮し、残留物にメチルtert-ブチルエーテル (200mL) を添加し、2時間攪拌し、析出した製品を濾過し、乾燥させて(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル)エタン - 1 - アミン塩酸塩 Int-1 (8.7g、白色固体) を得て、収率は、92%であった。¹H NMR (CD₃Cl、400 MHz): 8.87 (s, 3H)、7.98 - 7.94 (m, 1H)、7.67 - 7.64 (m, 1H)、7.45 - 7.41 (m, 1H)、7.25 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、4.64 (m, 1H)、1.55 (t, d = 6.4 Hz, 3H)。Ch

40

50

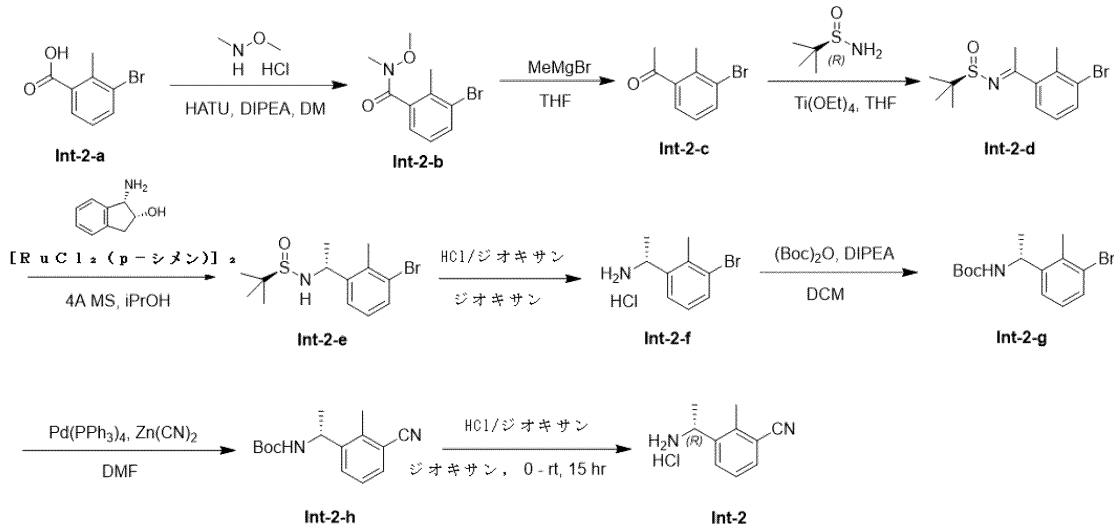
ir al HPLC : 98.5%。

【0082】

実施例2 化合物 Int-2 の合成

【0083】

【化21】



10

20

【0084】

ステップ1:

乾燥した3Lの三口フラスコに化合物 Int-2-a (100g、465mmol)、乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド(1.5L)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(195g、512mmol)を添加し、室温で30分間攪拌して反応させると、メトキシメチルアミン塩酸塩(69g、512mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(180g、1.4mol)を添加し、反応させて室温で3時間攪拌した。LCMSで反応終了をモニタリングした後、反応温度を0に降温し、2Nの塩酸を添加し、水(200mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(500mL×3)、有機相を合併し、飽和食塩水(200mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1)により精製して、3-プロモ-N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミド Int-2-b (110g、淡黄色油状液体)を得て、収率は、92%であった。¹H NMR (CD₃Cl, 400MHz): 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.11 - 7.07 (m, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)。

30

【0085】

ステップ2:

乾燥した1Lの三口フラスコに化合物 Int-2-b (20g、77mmol)及び無水テトラヒドロフラン(300mL)を添加し、氷浴で0まで降温し、臭化メチルマグネシウム(51mL、154mmol、3.0M)を滴下させ、反応させて室温まで徐々に昇温し、3時間攪拌し続けた。TLCで反応終了をモニタリングした後、反応温度を0度まで降温し、塩酸溶液(75mL、6N)を添加し、30分間攪拌した後、水(200mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(200mL×3)、有機相を合併し、飽和食塩水(200mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1)により精製して、1-(3-プロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン Int-2-c (9.3g、オレンジ色油状液体)を得て、収率は、56%であった。¹H NMR (CD₃Cl, 400MHz): 7.65 (d, J = 8.0 Hz,

40

50

z, 1 H)、7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、2.56 (s, 3 H)、2.50 (s, 3 H)。

【0086】

ステップ3:

乾燥した500 mLの一口フラスコに化合物 Int-2-c (9.3 g、47 mmol)、無水テトラヒドロフラン(250 mL)、(R)-(+)tert-ブチルスルフェンアミド(6.4 g、52 mmol)及びチタンテトラエトキシド(50 g、218 mmol)を順次添加し、アルゴンガスの保護下で、80 で12時間攪拌して反応させた。LCMSで反応終了をモニタリングした後、水(200 mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(200 mL x 3)、有機相を合併し、飽和食塩水(200 mL x 3)で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1-5/1)により精製して、(R,E)-N-(1-(3-プロモ-2-メチルフェニル)エチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド Int-2-d (13 g、黄色油状液体)を得て、収率は、95%であった。LCMS(ESI): m/z 318 [M+H]⁺。

10

【0087】

ステップ4:

500 mLの三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体(0.73 g、1.2 mmol)、(1S,2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(0.35 g、2.4 mmol)、4Aモレキュラーシーブ(29 g)及びイソプロパノール(60 mL)を順次添加し、アルゴンガスの保護下で、90度で20分間反応させ、体系が黄色から暗赤色に変化した。反応温度を40 に降温し、(R,E)-N-(1-(3-プロモ-2-メチルフェニル)エチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド Int-2-d (7.5 g、24 mmol)のイソプロパノール(250 mL)溶液及びカリウムtert-ブトキシド(60 mL、2.4 mmol、0.1 M)のイソプロパノール溶液を順次に添加し、アルゴンガスの保護下で40度で15時間反応させた。LCMSで反応終了をモニタリングした後、反応液を濃縮し、残留物に水(200 mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(200 mL x 3)、有機相を合併し、飽和食塩水(200 mL)で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル/ジクロロメタン=2/1/1)により精製して、(R)-N-(R)-1-(3-プロモ-2-メチルフェニル)エチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド Int-2-e (2.0 g、茶色油状液体)を得て、収率は、27%であった。LCMS(ESI): m/z 318 [M+H]⁺。

20

30

【0088】

ステップ5:

乾燥した250 mLの一口フラスコに化合物 Int-2-e (6.1 g、19 mmol)及びジオキサン(50 mL)を添加し、氷浴で0 まで降温し、塩酸/1,4ジオキサン(25 mL、100 mmol、4 M)溶液を滴下させ、室温で12時間攪拌した。LCMSで反応終了をモニタリングした後、反応液を濃縮し、粗製品に石油エーテル(200 mL)を添加し、12時間攪拌し、濾過し、乾燥させて(R)-1-(3-プロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 Int-2-f (4.8 g、濃灰色固体)を得て、収率は、100%であった。LCMS(ESI): m/z 214、216 [M+H]⁺。

40

【0089】

ステップ6:

乾燥した250 mLの一口フラスコに化合物 Int-2-f (6.5 g、30 mmol)、二炭酸ジtert-ブチル(1.3 g、33 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(12 g、31 mmol)及び無水ジクロロメタン(150 mL)を順次添

50

加し、室温で3時間攪拌した。LCMSで反応終了をモニタリングした後、水(100 mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(200 mL × 3)、有機相を合併し、飽和食塩水(100 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1)により精製して、((R) - (1 - (3 - ブロモ - 2 - メチルフェニル)エチル)カルバミン酸 tert - ブチルエステル Int - 2 - g (7.1 g、白色固体)を得て、収率は、75%であった。LCMS (ESI) : m/z 316 [M + H]⁺。

【0090】

ステップ7:

乾燥した250 mLの一口フラスコに化合物 Int - 2 - g (7.1 g、23 mmol)、シアン化亜鉛(3.2 g、27 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.6 g、2.3 mmol)及び無水N,N - ジメチルホルムアミド(100 mL)を添加し、アルゴンガスの保護下で、110 °Cで3時間攪拌して反応させた。LCMSで反応終了をモニタリングした後、水(150 mL)を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し(200 mL × 3)、有機相を合併し、飽和食塩水(100 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1)により精製して、((R) - (1 - (3 - シアノ - 2 - メチルフェニル)エチル)カルバミン酸 tert - ブチルエステル Int - 2 - h (5.0 g、白色固体)を得て、収率は、85%であった。LCMS (ESI) : m/z 261 [M + H]⁺。

10

20

【0091】

ステップ8:

乾燥した250 mLの一口フラスコに化合物 Int - 2 - h (5 g、16 mmol)、ジオキサン(50 mL)を添加し、氷浴で0 °Cまで降温し、塩酸/1,4ジオキサン(25 mL、100 mmol、4 M)溶液を滴下させ、反応温度を室温まで昇温し、15時間攪拌した。LC - MSで反応終了をモニタリングした後、反応液を濃縮し、メチル tert - ブチルエーテル(200 mL)を添加し、12時間攪拌し、濾過し、乾燥させて((R) - 3 - (1 - アミノエチル) - 2 - メチルベンゾニトリル塩酸塩 Int - 2 (3 g、白色固体)を得て、収率は、80%であった。LCMS (ESI) : m/z 161 [M + H]⁺、¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 8.75 (s, 3H)、8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、4.67 - 4.61 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

30

【0092】

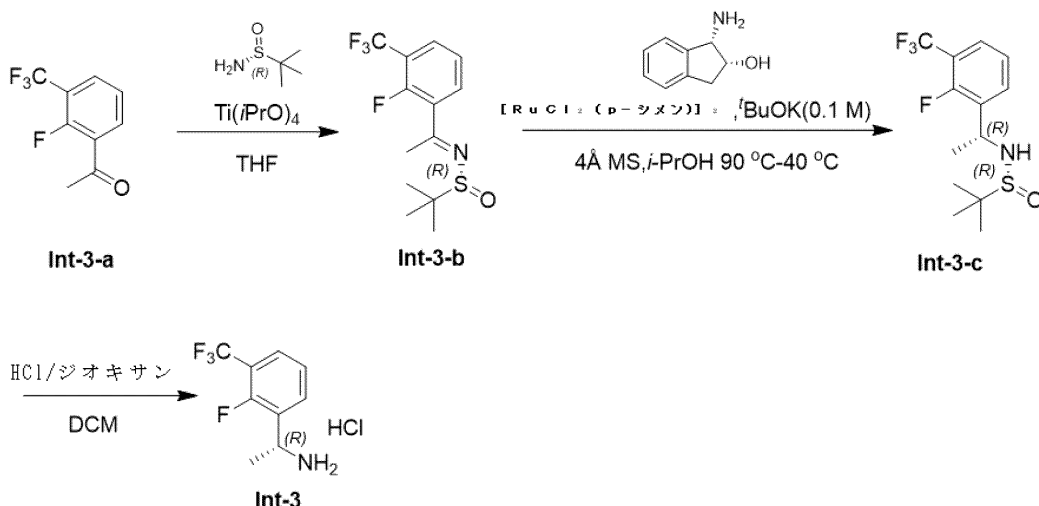
実施例3 化合物 Int - 3の合成

【0093】

40

50

【化 2 2】



10

【0094】

ステップ 1:

500 mL のフラスコに化合物 Int-3-a (10 g、48.51 mmol)、(R)-(+)-tert-ブチルスルフェンアミド (8.82 g、72.77 mmol)、チタンテトライソプロポキシド (41.33 g、145.53 mmol) を添加した後、150 mL のテトラヒドロフランを添加した。窒素ガスで3回排気し、80 で8時間撹拌した。反応温度を室温まで冷却し、氷水に入れて大量の固体を析出させた。固体を濾過により除去して濾液に酢酸エチル 100 mL を添加して抽出し、3回抽出して有機相を合併してスピンドット乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにより化合物 Int-3-b を得た。LCMS (ESI): m/z 309.9 [M+H]⁺。

20

【0095】

ステップ 2:

乾燥した 1 L の三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体 (0.35 g、1.05 mmol、0.1 eq)、(1S, 2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール (0.70 g、2.1 mmol、0.05 eq)、4 Å モレキュラーシーブ (7 g) 及びイソプロパノール (50 mL) を順次添加し、アルゴンガスの保護下で、90 で20分間撹拌して反応させた。反応温度を40 まで降温し、化合物 Int-3-b (6.5 g、21 mmol) のイソプロパノール (150 mL) 溶液及びカリウム tert-ブトキシド (20 mL、2.1 mmol) のイソプロパノール溶液を順次添加し、40 で8時間反応させた。TLC で反応をモニタリングし、反応が終了すると、反応系を濃縮し、残留物に飽和食塩水 (100 mL) を添加し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、有機相を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 Int-3-c を得た。LCMS (ESI): m/z 312.0 [M+H]⁺。

30

40

【0096】

ステップ 3:

乾燥した 250 mL の一口丸底フラスコに化合物 Int-3-c (2.2 g、7.07 mmol) 及び 50 mL ジクロロメタンを順次添加した。溶液を 0 まで降温し、窒素ガスの保護下で、希塩酸のジオキサン溶液 (10 mL、40 mol、4 M) を滴下させた。滴下終了後、反応温度を室温まで昇温し、12時間撹拌し続けた。LC-MS で反応終了をモニタリングした後、反応液を濃縮して粗製品を得た。粗製品を 20 mL の酢酸エチルで洗浄した後、濾過して、白色固体として化合物 Int-3 を得た。¹H NMR (CD₃OD、400 MHz): 7.91 - 7.85 (m, 1H)、7.82 (t, J =

50

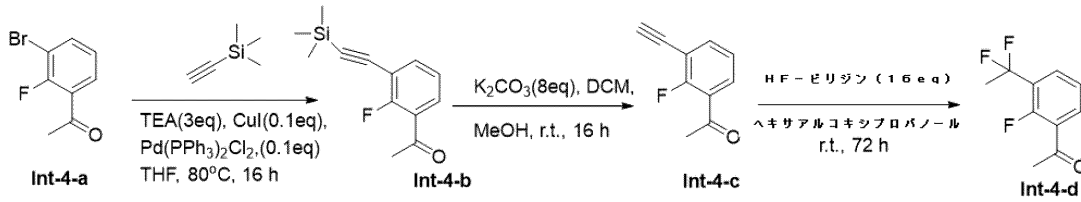
7.9 Hz, 1H)、7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、4.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0097】

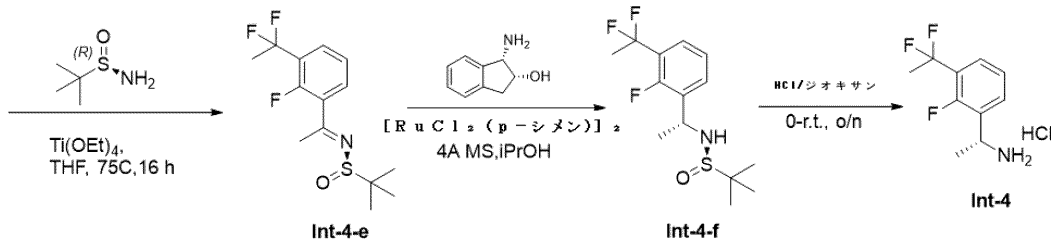
実施例4 化合物Int-4の合成

【0098】

【化23】



10



20

【0099】

ステップ1:

100 mLのテトラヒドロフランを入れた一口フラスコに化合物Int-4-a (7.0 g、32.26 mmol)を添加し、次にトリメチルエチニルシリコン (4.74 g、48.39 mmol)及びヨウ化第一銅 (0.61 g、3.23 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.26 g、3.23 mmol)、トリエチルアミン (9.77 g、96.77 mmol)を添加し、次にアルゴンガスの保護下で80 で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物Int-4-b (6 g)を得て、収率は、79%であった。LCMS (ESI): m/z 235.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.81 (ddd, J = 7.9、6.9、1.9 Hz, 1H)、7.62 (ddd, J = 7.6、6.5、1.9 Hz, 1H)、7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、2.65 (d, J = 5.2 Hz, 3H)、0.32 - 0.23 (m, 9H)。

30

【0100】

ステップ2:

50 mLのジクロロメタン及び50 mLのメタノールを入れた一口フラスコに化合物Int-4-b (6 g、25.64 mmol)を添加し、次に炭酸カリウム (28.31 g、205.128 mmol)を添加し、次にアルゴンガスの保護下で室温で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物Int-4-c (3.2 g)を得て、収率は、77%であった。LCMS (ESI): m/z 163.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.85 (ddd, J = 7.9、7.0、1.9 Hz, 1H)、7.69 - 7.62 (m, 1H)、7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、3.37 (s, 1H)、2.66 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

40

【0101】

ステップ3:

20 mLのヘキサフルオロイソプロパノールを入れた一口フラスコに化合物Int-4-c (3 g、18.518 mmol)を添加し、次にHF-ピリジン (70%) (7.6

50

5 mL、296.296 mmol)を添加し、次に室温で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、氷水に入れ、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物Int-4-d(1.4g)を得て、収率は、37%であった。LCMS(ESI): m/z 203.2 [M+H]⁺、¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.97-7.90(m, 1H)、7.77-7.69(m, 1H)、7.28(dd, J=9.7、5.8 Hz, 1H)、2.67(d, J=5.1 Hz, 3H)、2.09-1.98(m, 3H)。

【0102】

ステップ4:

50 mLのテトラヒドロフランを入れた一口フラスコに化合物Int-4-d(1.4g、6.90 mmol)を添加し、次に化合物(R)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド(1.09g、9.0 mmol)を添加し、室温でチタン酸テトラエチル(3.16g、13.85 mmol)を添加し、75℃まで昇温した後、アルゴンガスの保護下で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、酢酸エチル及び珪藻土を添加し、水を滴下させ、濾過した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させた後、カラムを通して化合物Int-4-e(1.67g)を得て、収率は、76%であった。LCMS(ESI): m/z 306.1 [M+H]⁺。

10

【0103】

ステップ5:

三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体(242 mg、0.40 mmol)及び(1S, 2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(118 mg、0.79 mmol)、4Aモレキュラーシーブ(8.00g)、イソプロパノール(30 mL)を順次添加し、次にアルゴンガスの保護下で90℃で20分間攪拌して反応させた。温度を40℃に降温した後、化合物Int-4-e(2.42g、7.92 mmol)のイソプロパノール溶液及びカリウムtert-ブトキシド(19.8 mL、0.1 N)のイソプロパノール溶液を添加し、40℃で一晩反応させ、スピン乾燥させた後、水を添加して酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して化合物Int-4-f(1.10g)を得て、収率は、41%であった。LCMS(ESI): m/z 308.1 [M+H]⁺。

20

【0104】

ステップ6:

10 mLの1,4-ジオキサンを入れた一口フラスコに化合物6(1.03g、3.26 mmol)を添加し、次にHCl/ジオキサン(3.26 mL、13.03 mmol、4.0 N)を添加し、アルゴンガスの保護下で室温で12時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、メチル酢酸エチル及び石油エーテルで洗浄し、空気で乾燥させて白色固体として化合物Int-4(0.61 mg)を得て、収率は、77%であった。LCMS(ESI): m/z 204.1 [M+H]⁺、¹H NMR(600 MHz、CD₃OD) 7.73-7.63(m, 2H)、7.42(t, J=7.8 Hz, 1H)、4.83(d, J=6.9 Hz, 1H)、2.03(t, J=18.6 Hz, 3H)、1.70(d, J=6.9 Hz, 3H)。

30

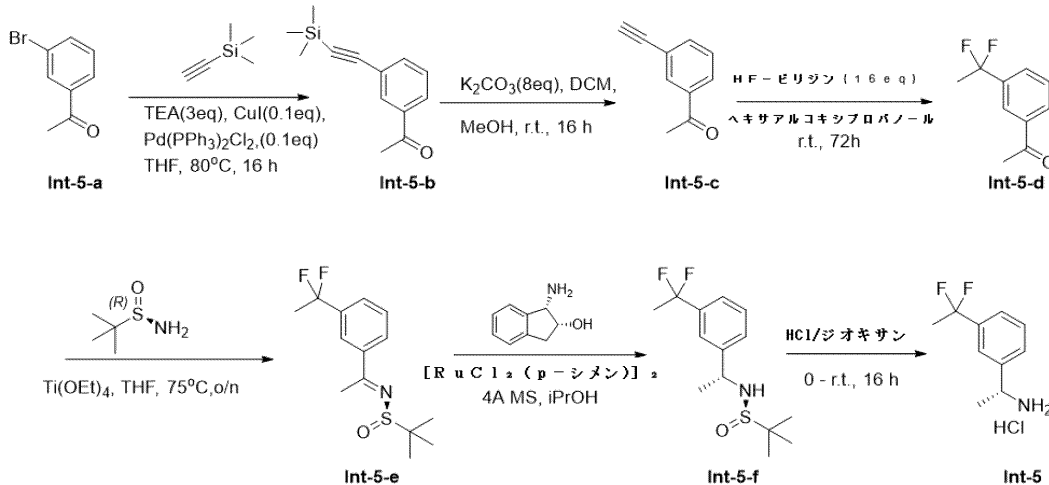
40

【0105】

実施例5 化合物Int-5の合成

【0106】

【化 2 4】



10

【0107】

ステップ 1:

100 mL のテトラヒドロフランを入れた一口フラスコに化合物 Int-5-a (8.00 g、40.19 mmol) を添加し、次にトリメチルエチルシリコン (5.91 g、60.28 mmol) 及びヨウ化第一銅 (765 mg、4.02 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.82 g、4.02 mmol)、トリエチルアミン (12.18 g、120.57 mmol) を添加し、次にアルゴンガスの保護下で 80 で 16 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物 Int-5-b (7.05 g) を得て、収率は、81%であった。LCMS (ESI): m/z 217.2 [M+H]⁺。

20

【0108】

ステップ 2:

50 mL のジクロロメタン及び 50 mL のメタノールを入れた一口フラスコに化合物 Int-5-b (7.00 g、32.35 mmol) を添加し、次に炭酸カリウム (35.72 g、258.83 mmol) を添加し、次にアルゴンガスの保護下で室温で 16 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物 Int-5-c (3 g) を得て、収率は、64.3%であった。LCMS (ESI): m/z = 145.1 [M+H]⁺、¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H)、7.67 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H)、7.48 - 7.40 (m, 1H)、3.15 (s, 1H)、2.61 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

30

【0109】

ステップ 3:

20 mL のヘキサフルオロイソプロパノールを入れた一口フラスコに化合物 Int-5-c (3.00 g、20.81 mmol) を添加し、次に HF-ピリジン (70%) (8.54 mL、332.96 mmol) を添加し、次に室温で 72 時間攪拌して反応させた。反応終了後、氷水に入れ、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物 Int-5-d (2.01 g) を得て、収率は、52%であった。LCMS (ESI): m/z 185.1 [M+H]⁺、¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1H)、8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、2.64 (s, 3H)、1.95 (t, J = 18.2 Hz

40

50

z, 3H)。

【0110】

ステップ4:

50 mLのテトラヒドロフランを入れた一口フラスコに化合物 Int-5-d (2.00 g、10.86 mmol)を添加し、次に化合物(R)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド(1.71 g、14.115 mmol)を添加し、室温でチタン酸テトラエチル(4.95 g、21.72 mmol)を添加し、75 に昇温した後にアルゴンガスの保護下で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、酢酸エチル及び珪藻土を添加し、水を滴下させ、濾過した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させた後、カラムを通して化合物 Int-5-e (2.08 g)を得て、収率は、65%であった。LCMS(ESI): m/z 288.1 [M+H]⁺。

10

【0111】

ステップ5:

三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体(213 mg、0.3479 mmol)及び(1S, 2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(103 mg、0.70 mmol)、4Aモレキュラーシーブ(8.00 g)、イソプロパノール(30 mL)を順次添加し、次にアルゴンガスの保護下で90 で20分間攪拌して反応させた。温度を40 に降温した後、化合物 Int-5-e (2.00 g、6.96 mmol)のイソプロパノール溶液及びカリウムtert-ブトキシド(17.39 mL、0.1N)のイソプロパノール溶液を添加し、40 で一晩反応させ、スピン乾燥させた後、水を添加して酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して白色固体として化合物 Int-5-f (0.98 g)を得て、収率は、50%であった。LCMS(ESI): m/z 290.1 [M+H]⁺。

20

【0112】

ステップ6:

10 mLの1,4-ジオキサンを入れた一口フラスコに化合物 Int-5-f (0.98 g、3.46 mmol)を添加し、次にHCl/ジオキサン(3.45 mL、13.82 mmol、4.0N)を添加し、アルゴンガスの保護下で室温で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、メチル酢酸エチル及び石油エーテルで洗浄し、空気で乾燥させて化合物 Int-5 (0.41 g)を得て、収率が52%であった。LCMS(ESI): m/z 186.1 [M+H]⁺、¹H NMR(600 MHz、CD₃OD) 7.68 (s, 1H)、7.62-7.53 (m, 3H)、4.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、1.94 (t, J = 18.4 Hz, 3H)、1.66 (dd, J = 6.9、1.9 Hz, 3H)。

30

【0113】

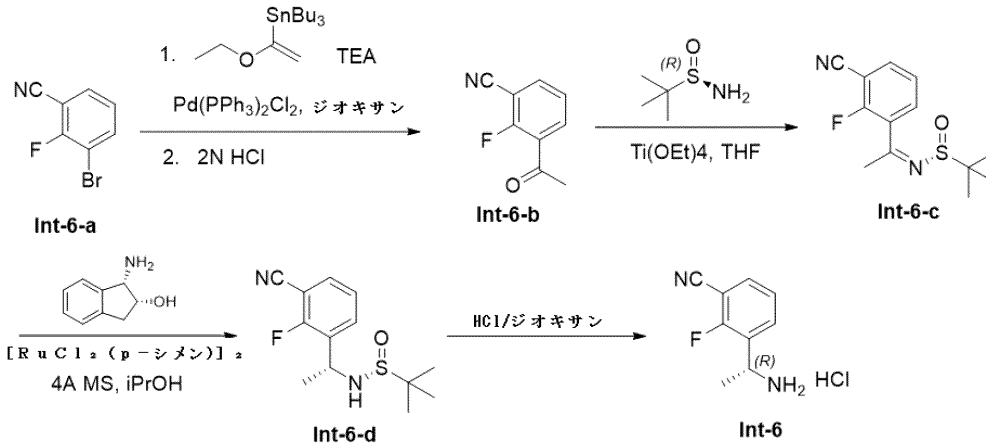
実施例6 化合物 Int-6の合成

【0114】

40

50

【化 2 5】



10

【0115】

ステップ 1:

150 mL のジオキサソを入れた一口フラスコに化合物 Int-6-a (12 g、200 mmol) を添加し、次にトリブチル(1-エトキシビニル)スズアルカン(25.992 g、72 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.21 g、6 mmol) 及びトリエチルアミン(18.18 g、180 mmol) を添加し、次にアルゴンガスの保護下で 80 で 16 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、次に 100 mL のジオキサソ及び 150 mL の 4 N 塩酸水溶液を添加し、室温で 3 時間攪拌し、スピン乾燥させた後に水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して精製して化合物 Int-6-b (8 g) を得て、収率は、81.7% であった。LCMS (ESI): $m/z = 164.2$ [M+H]⁺。

20

【0116】

ステップ 2:

100 mL のテトラヒドロフランを入れた一口フラスコに化合物 Int-6-b (7 g、49.944 mmol) を添加し、次に化合物 (R)-2-メチルプロパン-2-スルフェンアミド(6.755 g、55.83 mmol) を添加し、室温でチタン酸テトラエチル(19.582 g、85.889 mmol) を添加し、75 まで昇温した後、アルゴンガスの保護下で 16 時間攪拌して反応させた。反応終了後、酢酸エチル及び珪藻土を添加し、水を滴下させ、濾過した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させた後、カラムを通して化合物 Int-6-c (9.1 g) を得て、収率は、79.6% であった。LCMS (ESI): $m/z = 267.0$ [M+H]⁺。

30

【0117】

ステップ 3:

三口フラスコにジクロロ(p-メチルクメン)ルテニウム(II)二量体(920 mg、1.5 mmol) 及び化合物 (1S, 2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(448 mg、3 mmol)、4A モレキュラーシーブ(40 g)、イソプロパノール(100 mL) を順次添加し、次にアルゴンガスの保護下で 90 で 20 分間攪拌して反応させた。温度を 40 に降温した後、化合物 Int-6-c (8 g、30.08 mmol) のイソプロパノール溶液及びカリウム tert-ブトキシド(75 mL、0.1 N) のイソプロパノール溶液を添加し、40 で一晩反応させ、スピン乾燥させた後、水を添加して酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムを通して化合物 Int-6-d (7 g) を得て、収率は、86.8% であった。LCMS (ESI): $m/z = 269.1$ [M+H]⁺。

40

【0118】

ステップ 4:

50 mL の 1,4-ジオキサソを入れた一口フラスコに化合物 Int-6-d (7 g、

50

26.114 mmol) を添加し、次に HCl / ジオキサン (26.8 mL、104.477 mmol、4 N) を添加し、アルゴンガスの保護下で室温で 12 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、メチル酢酸エチル及び石油エーテルで洗浄し、空气中で乾燥させて化合物 Int-6 (4 g) を得て、収率は、76.6% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 165.1 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 7.96 - 7.92 (m, 1H)、7.86 - 7.86 (m, 1H)、7.54 - 7.50 (m, 1H)、4.87 - 4.82 (m, 1H)、1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

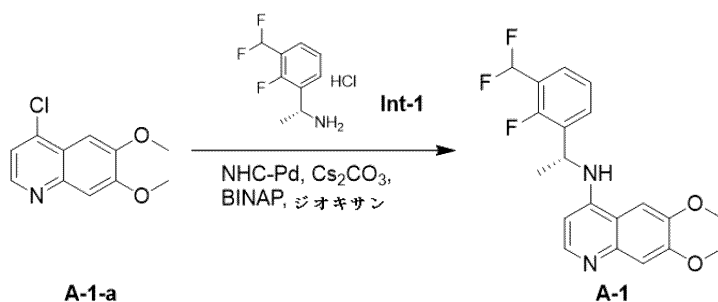
【0119】

実施例 7 化合物 A-1 の合成

10

【0120】

【化26】



20

【0121】

1,4-ジオキサン (3 mL) を入れた三口フラスコに化合物 A-1-a (50 mg、0.22 mmol)、炭酸セシウム (219 mg、0.67 mmol) 及び化合物 Int-1 (85 mg、0.22 mmol) を順次添加した。窒素ガスの保護下で NHC-Pd (10 mg、0.022 mmol) 及び 1,1'-ピナフル-2,2'-ビスジフェニルホスフィン (14 mg、0.022 mmol) を添加した後、110 で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を室温まで冷却して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して、化合物 A-1 (23.6 mg、白色固体) を得て、収率は、28% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 377.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.46 - 7.38 (m, 2H)、7.13 - 7.08 (m, 2H)、6.94 (d, $J = 56.0$ Hz, 1H)、6.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、5.06 - 5.05 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、1.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

30

【0122】

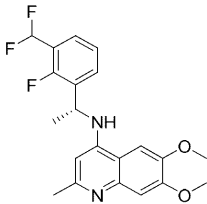
下記化合物の合成方法は、A-1 と同様である。

【0123】

40

50

【表 2】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
A-2		白色 固体	391.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.92 (s, 1H)、7.57-7.61 (m, 2H)、7.30-7.32 (m, 1H)、6.90-7.19 (m, 1H)、6.42 (s, 1H)、5.38-5.40 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、4.05 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)、1.80-1.82 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

10

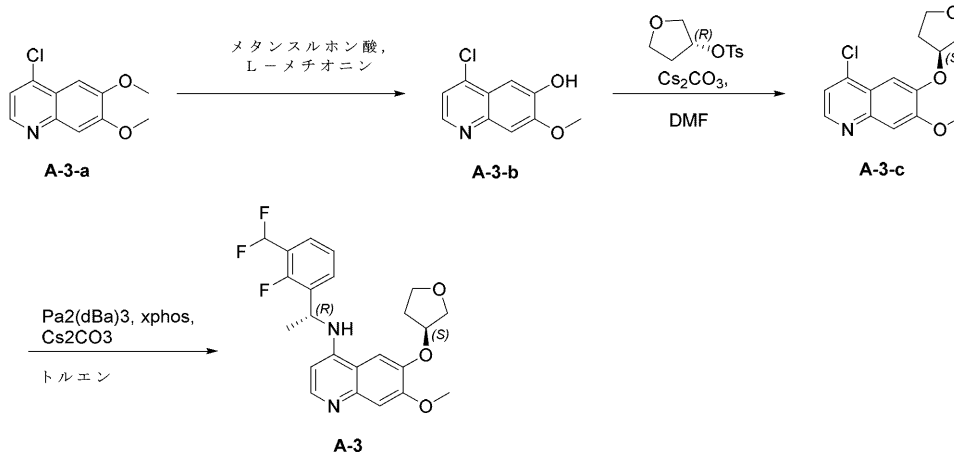
【0124】

実施例 8 化合物 A-3 の合成

【0125】

【化 27】

20



30

【0126】

ステップ 1:

密封管に化合物 A-3-a (3 g、13.5 mmol)、メタンスルホン酸 (10 mL) を添加し、次に上記体系に L-メチオニン (5.0 g、34 mmol) を添加した。密封後、150 で 12 時間攪拌した。TLC で反応完了を検出し、反応混合物を冷却した後に氷に入れてアンモニア水溶液 (pH = 9) でアルカリ化し、かつ EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより粗化合物を精製して A-3-b (1.2 g、収率が 43%であった) を得た。

40

【0127】

ステップ 2:

化合物 A-3-b (100 mg、0.48 mmol)、(R)-テトラヒドロフラン-3-イル-4-メチルベンゼンスルホネート (172 mg、0.71 mmol) 及び炭酸セシウム (390 mg、1.2 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、80 で一晩反応させ、完全に反応させた後、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより粗化合物を精製して A-3-c (100 mg、収率が 75%であった) を得た。

50

【0128】

ステップ3:

化合物 A - 3 - c (70 mg、0.25 mmol)、(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (化合物 Int - 1、56 mg、0.25 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg、0.025 mmol)、X - phos (24 mg、0.05 mmol)、炭酸セシウム (204 mg、0.63 mmol) をトルエンに溶解し、110 で一晩攪拌し、完全に反応させて冷却した後、EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。Prep - HPLCにより化合物 A - 3 (17 mg、収率が16%であった)を得た。LCMS (ESI): m/z 433.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.54 - 7.50 (m, 2H)、7.24 - 7.21 (m, 2H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.17 - 5.15 (m, 1H)、4.05 (t, J = 3.2 Hz, 3H)、3.96 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.31 - 2.27 (m, 2H)、1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

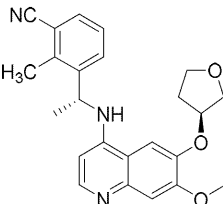
【0129】

下記化合物の合成方法は、A - 3と同様である。

【0130】

【表3】

20

番号	構造	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
A - 4		白色 固体	404.3	¹ H NMR (400 MHz、CD ₃ OD): δ 8.43 (s, 1H)、8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.77 - 7.89 (m, 1H)、7.46 - 7.60 (m, 2H)、7.30 - 7.04 (m, 2H)、6.18 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、5.02 - 5.33 (m, 2H)、4.01 - 3.90 (m, 6H)、3.84 (ddd, J = 14.1, 9.1, 5.0 Hz, 1H)、2.62 (s, 3H)、2.05 - 2.36 (m, 2H)、1.57 - 1.76 (m, 3H)。

30

【0131】

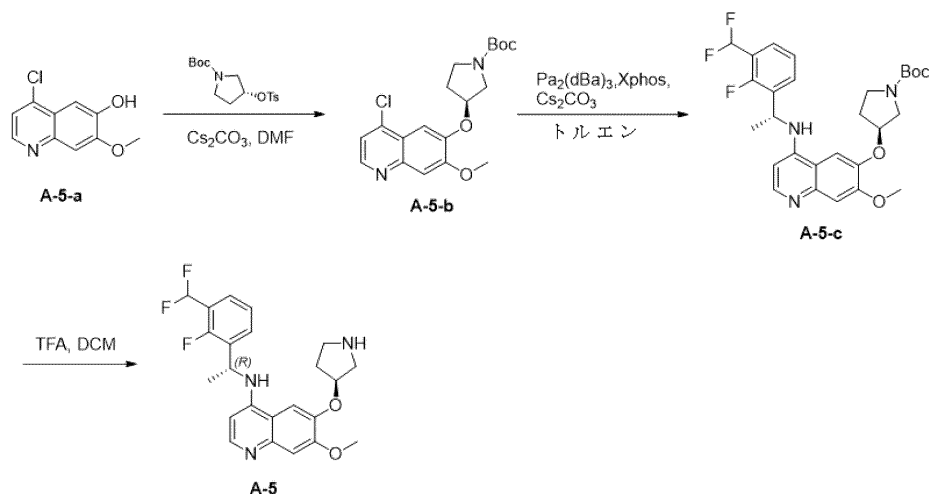
40

実施例9 化合物 A - 5 の合成

【0132】

50

【化 2 8】



10

【0133】

ステップ 1:

化合物 A - 5 - a (300 mg、1.43 mmol)、(R) - 3 - (トシルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (734 mg、2.15 mmol) 及び炭酸セシウム (1169 mg、3.6 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、80 で一晩反応させ、完全に反応させた後に冷却し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより粗化合物を精製して化合物 A - 5 - b (500 mg、収率が 92% であった) を得た。

20

【0134】

ステップ 2:

化合物 A - 5 - b (500 mg、1.32 mmol)、(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (化合物 Int - 1、446 mg、1.98 mmol)、Pd₂(dba)₃ (121 mg、0.13 mmol)、Xphos (124 mg、0.26 mmol)、炭酸セシウム (1076 mg、3.3 mmol) をトルエンに溶解し、100 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗製品を得て、シリカゲルカラムにより精製して A - 5 - c (200 mg、収率が 28% であった) を得た。

30

【0135】

ステップ 3:

化合物 A - 5 - c (200 mg、0.38 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、氷浴で TFA (0.5 mL) を添加して常温で 2 h 攪拌し、完全に反応させた後、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。Prep - HPLC により化合物 A - 5 (6.3 mg、収率が 4% であり) を得た。LCMS (ESI): m/z = 432.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.66 - 7.55 (m, 2H)、7.32 - 7.28 (m, 2H)、7.03 (t, J = 54.4 Hz, 1H)、6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.46 - 5.37 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、3.74 - 3.55 (m, 4H)、2.49 - 2.36 (m, 2H)、1.82 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

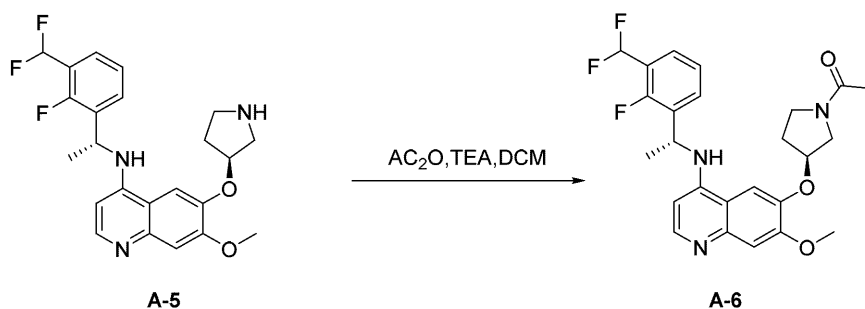
【0136】

実施例 10 化合物 A - 6 の合成

【0137】

50

【化 2 9】



10

【0138】

ステップ1:

化合物 A - 5 (50 mg、0.12 mmol) 及び TEA (18 mg、0.17 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、氷浴で Ac₂O (12 mg、0.12 mmol) を添加し、常温で 12 h 攪拌し、完全に反応させた後、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。Prep-HPLC により化合物 A - 6 (15.3 mg、収率が 28% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 474.2 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆): 8.12 - 8.14 (m, 1H)、7.81 - 7.87 (m, 1H)、7.50 - 7.56 (m, 2H)、7.12 - 7.40 (m, 4H)、6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.24 - 5.31 (m, 1H)、5.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.58 - 3.88 (m, 7H)、2.01 - 2.27 (m, 2H)、1.68 - 1.97 (m, 3H)、1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

【0139】

下記化合物の合成方法は、A - 6 と同様である。

【0140】

【表 4】

番号	構造	性状	LCMS (ESI): $m/z [M+H]^+$	¹ H NMR
A - 7		白色 固体	474.2	¹ H NMR (400 MHz、DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.13 (dd, $J = 5.3, 3.2$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J = 24.9$ Hz, 1H)、7.47 - 7.61 (m, 2H)、7.04 - 7.41 (m, 4H)、6.04 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H)、5.28 (d, $J = 26.4$ Hz, 1H)、4.98 - 5.11 (m, 1H)、3.34 - 4.04 (m, 7H)、2.19 - 2.39 (m, 1H)、2.14 (s, 1H)、2.00 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H)、1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

30

40

【0141】

実施例 11 化合物 A - 16 の合成

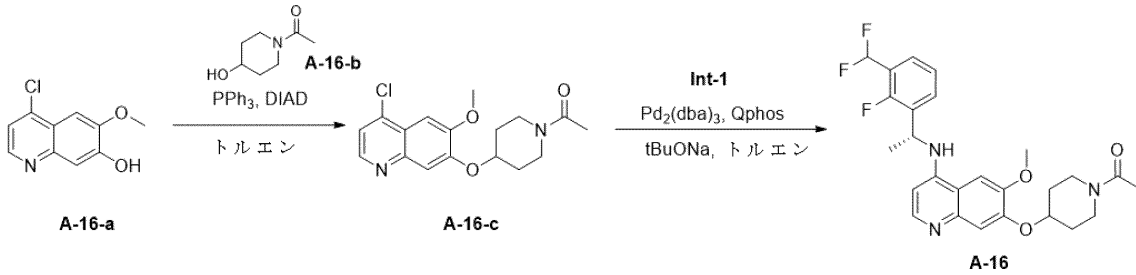
50

【 0 1 4 2 】

合成経路：

【 0 1 4 3 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 4 4 】

ステップ 1：

乾燥した 50 mL の三口フラスコに化合物 A - 16 - a (0 . 10 g 、 0 . 48 mmol)、1 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン A - 16 - b (68 mg 、 0 . 48 mmol)、トリフェニルホスフィン (0 . 16 g 、 0 . 62 mmol) 及び無水トルエン (10 mL) を順次添加し、窒素ガスで 3 回置換し、120 で 10 分間攪拌して反応させ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0 . 12 g 、 0 . 62 mmol) を添加し、3 時間攪拌して反応させ続けた。LCMS で反応終了をモニタリングした後、水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 50 / 1 - 30 / 1) で精製すると、1 - (4 - ((4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) エタノン A - 16 - c (123 mg 、淡黄色固体) を得て、収率は、77% であった。LCMS (ESI) : m / z = 335 . 1 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 4 5 】

ステップ 2：

乾燥した 50 mL の一口フラスコに化合物 A - 16 - c (0 . 12 mg 、 0 . 37 mmol)、中間体 Int - 1 (83 mg 、 0 . 37 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (0 . 14 g 、 1 . 5 mmol)、ジパラジウムトリジベンジリデンアセトン (67 mg 、 0 . 07 mmol)、1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン (26 mg 、 0 . 04 mmol) 及び無水トルエン (8 mL) を順次添加し、窒素ガスの保護下で、100 で 16 時間攪拌して反応させた。LCMS で反応終了をモニタリングした後、水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 50 / 1 - 10 / 1) により精製して粗生成物を得て、n - ヘキサンで叩解し、濾過して乾燥させて A - 16 (58 mg 、黄色固体) を得て、収率は、32% であった。LCMS : m / z 488 . 2 [M + H] ⁺。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8 . 16 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H)、7 . 83 (s , 1 H)、7 . 52 - 7 . 62 (m , 3 H)、7 . 12 - 7 . 39 (m , 3 H)、6 . 15 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H)、5 . 13 - 5 . 16 (m , 1 H)、4 . 76 - 4 . 78 (m , 1 H)、3 . 99 (s , 3 H)、3 . 89 - 3 . 91 (m , 1 H)、3 . 69 - 3 . 72 (m , 1 H)、3 . 38 - 3 . 40 (m , 1 H)、3 . 22 - 3 . 28 (m , 1 H)、2 . 03 - 1 . 97 (m , 4 H)、1 . 91 - 1 . 95 (m , 1 H)、1 . 68 - 1 . 70 (m , 4 H)、1 . 55 - 1 . 58 (m , 1 H)。

30

40

【 0 1 4 6 】

50

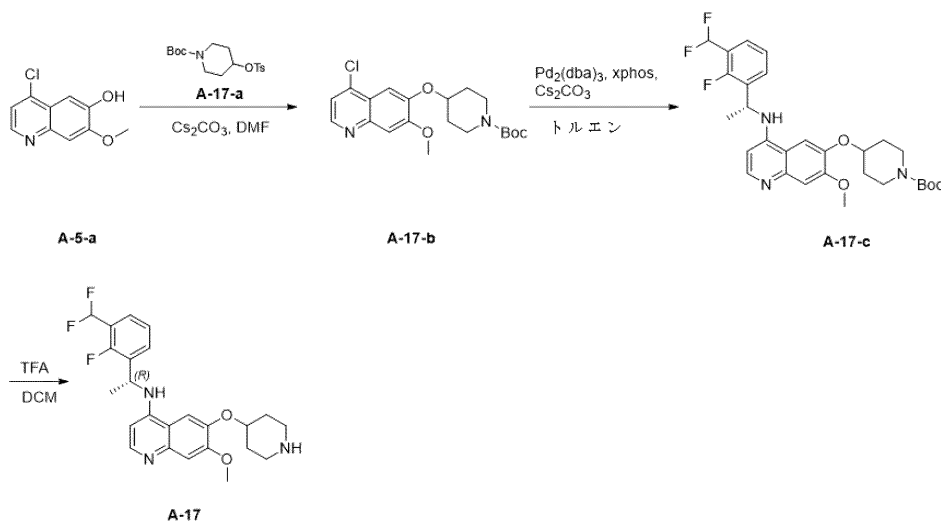
実施例 12 化合物 A - 17 の合成

【 0 1 4 7 】

合成経路：

【 0 1 4 8 】

【 化 3 1 】



10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

ステップ 1：

化合物 A - 5 - a (3 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (9 3 6 m g 、 2 . 8 m m o l) 及び化合物 A - 1 7 - a (6 1 2 m g 、 1 . 7 m m o l) をジメチルホルムアミド (1 0 m L) を入れたナスフラスコに入れ、均一に混合した後、室温で 7 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して酢酸エチルで抽出し、上層の有機相を収集して乾燥させた後に減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体の化合物 A - 1 7 - b を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 393.1 [M + H]^+$ 。

【 0 1 5 0 】

ステップ 2：

化合物 A - 1 7 - b (5 0 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、 化合物 Int - 1 (3 4 4 m g 、 1 . 5 3 m m o l) 、 x p h o s (2 4 3 m g 、 0 . 5 1 m m o l) をトルエン (1 5 m L) に溶解し、窒素ガスの保護下で炭酸セシウム (8 3 2 m g 、 2 . 6 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 1 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を添加し、窒素ガスで置換した後に 1 0 0 で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色油状の化合物 A - 1 7 - c (6 0 m g 、 収率が 1 4 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 546.2 [M + H]^+$ 。

【 0 1 5 1 】

ステップ 3：

化合物 A - 1 7 - c (6 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) をジクロロメタン (3 m L) でナスフラスコにおいて溶解し、氷浴でトリフルオロ酢酸 (1 m L) を添加し、均一に混合した後、反応液を室温で 1 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮して化合物 A - 1 7 (2 3 . 3 m g 、 収率が 5 0 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 446.2 [M + H]^+$ 。 1H NMR (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) : 8 . 1 9 (d , $J = 7 . 0 H z$ 、 2 H) 、 7 . 6 3 (t , $J = 7 . 4 H z$, 1 H) 、 7 . 5 7 (t , $J = 7 . 0 H z$, 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 4 (m , 2 H) 、 7 . 0 3 (t , $J = 5 4 . 7 H z$, 1 H) 、 6 . 5 6 (d , $J = 7 . 2 H z$, 1 H) 、 5 . 3 9 (q 、 $J = 6 . 8 H z$, 1 H) 、 4 . 9 5 - 5 . 0 3 (m , 1 H) 、 4 . 0 5 (s , 3 H) 、 3 . 5 4

- 3.41 (m, 2H)、3.30 - 3.22 (m, 2H)、2.32 - 2.11 (m, 4H)、1.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0152】

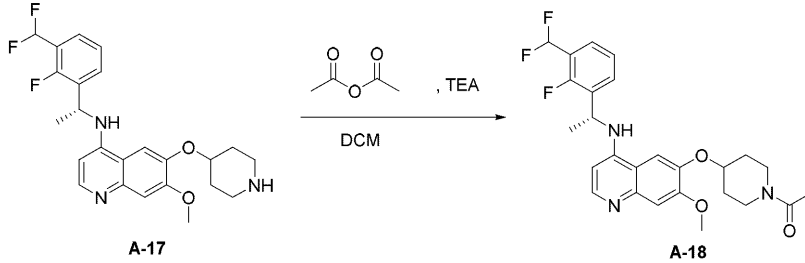
実施例13 化合物A-18の合成

【0153】

合成経路：

【0154】

【化32】



10

【0155】

化合物A-17 (16 mg、0.04 mmol) 及びトリエチルアミン (7.3 mg、0.08 mmol) をジクロロメタン (2 mL) でナスフラスコにおいて溶解し、氷浴で無水酢酸 (3.7 mg、0.04 mmol) を添加し、均一に混合した後、反応液を室温で2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して、白色固体の化合物A-18 (10.8 mg、収率が6.6%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 488.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.51 - 7.65 (m, 2H)、7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.03 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、6.56 (dd, J = 7.1、2.2 Hz, 1H)、5.27 - 5.46 (m, 1H)、4.93 - 4.99 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.75 - 3.85 (m, 2H)、3.64 - 3.73 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)、2.06 - 2.11 (m, 1H)、1.92 - 2.05 (m, 2H)、1.85 - 1.90 (m, 1H)、1.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

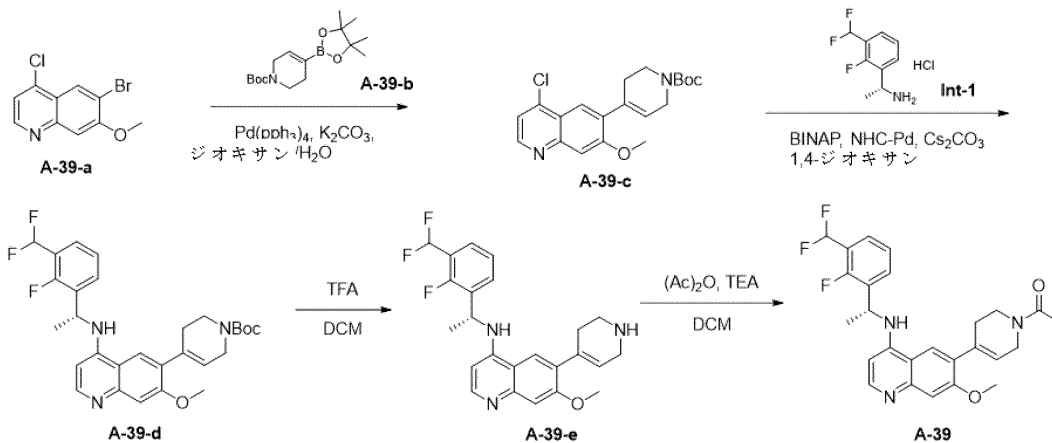
30

【0156】

実施例14 化合物A-39の合成

【0157】

【化33】



40

【0158】

50

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 A - 39 - a (500 mg、1.83 mmol)、化合物 A - 39 - a (1130 mg、3.67 mmol)、炭酸カリウム (761 mg、5.50 mmol)、1,4 - ジオキサン及び水 (16 mL、V/V = 15/1) を順次添加し、窒素ガスで複数回置換した後にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (424 mg、0.37 mmol) を添加した。窒素ガスの保護下で 100 で 3 時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。ガラスシリカゲルカラムにより精製して淡黄色油状の化合物 A - 39 - c (420 mg、収率が 61.1%であった) を得た。

【0159】

10

ステップ 2:

乾燥したフラスコに化合物 A - 39 - c (300 mg、0.80 mmol)、化合物 Int - 1 (180 mg、0.80 mmol)、炭酸セシウム (780 mg、2.39 mmol)、BINAP (500 mg、0.80 mmol)、1,4 - ジオキサン (20 mL) を順次添加し、窒素ガスで複数回置換した後に NHC - Pd (50 mg、0.08 mmol) を添加した。窒素ガスの保護下で 110 で 3 時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。ガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 A - 39 - d (173 mg、収率が 41.0%であった) を得た。

【0160】

20

ステップ 3:

化合物 A - 39 - d (173 mg、3.9 mmol) をトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (10 mL、1:4) に溶解し、窒素ガスの保護下で室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮して化合物 A - 39 - e (290 mg、黄色油状物) を得た。

【0161】

ステップ 4:

化合物 A - 39 - e (29 mg、0.07 mmol、粗生成物) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0 で無水酢酸 (6.9 mg、0.07 mmol) とトリエチルアミン (20.5 mg、0.20 mmol) をそれぞれ滴下させ、反応液を室温で 3 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を氷水に入れてクエ칭ングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を中性調製により精製して化合物 A - 39 (4.2 mg、白色固体) を得て、収率は、13.2%であった。LCMS (ESI): m/z = 470.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.54 - 7.49 (m, 2H)、7.46 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、6.92 (t, J = 3.7 Hz, 1H)、6.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、5.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H)、5.07 (dd, J = 10.8、5.0 Hz, 1H)、4.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、4.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、3.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、2.62 (d, J = 13.9 Hz, 2H)、2.19 (d, J = 4.1 Hz, 3H)、1.75 (dd, J = 6.6、3.3 Hz, 3H)。

30

40

【0162】

実施例 15 化合物 A - 40 の合成

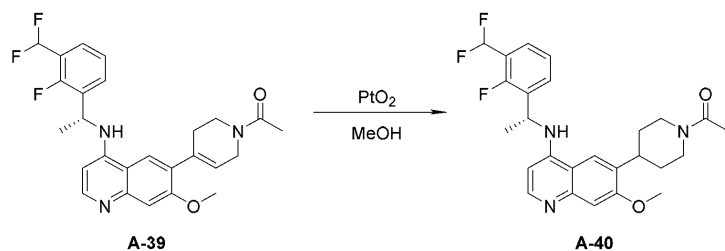
【0163】

合成経路:

【0164】

50

【化34】



【0165】

10

化合物 A - 39 (9 . 2 m g) をメタノール (3 m L) に溶解し、二酸化白金 (4 . 6 m g 、 5 0 % w t) を添加し、反応物を水素雰囲気下で3時間反応させた。完全に反応させた後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体の化合物 A - 40 (5 . 3 m g 、 収率が 5 7 . 4 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 472.3 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.12 (dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 2H)、7.52 (dt, $J = 18.5, 7.2$ Hz, 2H)、6.83 - 7.30 (m, 3H)、6.15 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H)、5.07 - 5.18 (m, 1H)、4.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H)、4.11 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.41 (ddd, $J = 12.0, 7.8, 3.6$ Hz, 1H)、3.35 - 3.32 (m, 1H)、2.78 (dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz, 1H)、2.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)、1.96 - 2.04 (m, 1H)、1.80 - 1.94 (m, 3H)、1.66 - 1.79 (m, 3H)。

20

【0166】

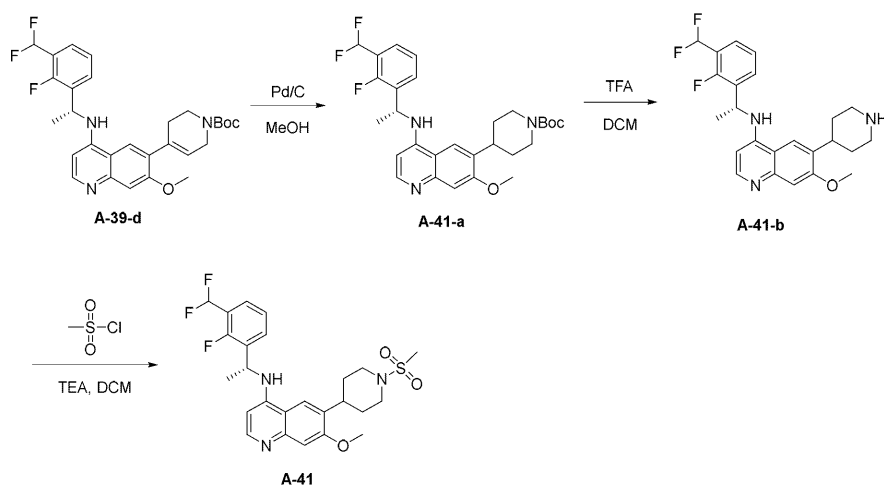
実施例 16 化合物 A - 41 の合成

【0167】

合成経路：

【0168】

【化35】



30

40

【0169】

ステップ 1：

化合物 A - 39 - d (1 5 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) をメタノール (5 m L) でナスフラスコにおいて溶解し、それにパラジウム炭素 (6 0 m g) を添加し、水素ガス条件下で室温 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を濾過して減圧下で濃縮して化合物 A - 41 - a (8 0 m g 、 収率が 5 3 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 530.1 [M+H]^+$ 。

50

【0170】

ステップ2:

化合物 A - 41 - a (80 mg、0.15 mmol) をジクロロメタン (5 mL) でナスフラスコにおいて溶解し、氷浴でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、室温で 1 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して、白色固体の化合物 A - 41 - b (40 mg、収率が 62% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 430.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): 8.59 (s, 1H)、8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)、7.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)、7.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)、7.30 (dd, $J = 15.5$ 、 7.7 Hz, 2H)、7.04 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H)、6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、5.43 (q、 $J = 6.7$ Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)、3.53 - 3.65 (m, 2H)、3.38 - 3.50 (m, 1H)、3.15 - 3.29 (m, 2H)、2.06 - 2.40 (m, 4H)、1.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

【0171】

ステップ3:

化合物 A - 41 - b (20 mg、0.05 mmol) 及びトリエチルアミン (9 mg、0.09 mmol) をジクロロメタン (2 mL) でナスフラスコにおいて溶解し、氷浴でメチルスルホニルクロリド (4 mg、0.05 mmol) を添加し、均一に混合した後、反応液を室温で 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して、白色固体の化合物 A - 41 (7.3 mg、収率が 49% であった) を得た。

20

【0172】

LCMS (ESI): $m/z = 508.3 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、MeOD): 8.18 (s, 1H)、8.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)、7.52 (dt, $J = 21.3$ 、 7.0 Hz, 2H)、7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、6.86 - 7.19 (m, 2H)、6.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H)、5.15 (q、 $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.91 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H)、3.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H)、2.90 - 2.98 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、1.96 - 2.08 (m, 4H)、1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

30

【0173】

実施例 17 化合物 A - 45 及び A - 46 の合成

【0174】

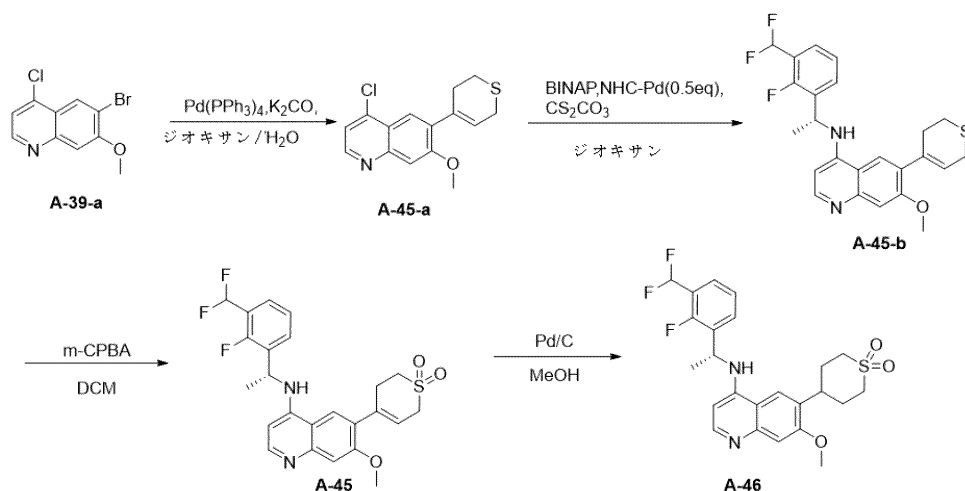
合成経路:

【0175】

40

50

【化 3 6】



10

【0176】

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 A - 39 - a (400 mg、1.47 mmol)、(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ボロン酸(430 mg、1.90 mmol)、炭酸カリウム(606 mg、4.39 mmol)、1,4-ジオキサン及び水(12 mL、V = 5 : 1)を順次添加し、窒素ガスで複数回置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(338 mg、0.29 mmol)を添加した。窒素ガスの保護下で100℃で6時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に浸漬し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、ガラスシリカゲルカラムにより精製して淡黄色油状の化合物 A - 45 - a (420 mg、収率が98%であった)を得た。

20

【0177】

ステップ 2:

乾燥したフラスコに化合物 A - 45 - a (100 mg、0.34 mmol)、化合物 Int - 1 (77 mg、0.34 mmol)、炭酸セシウム(336 mg、1.03 mmol)、BINAP (107 mg、0.17 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)を順次添加し、窒素ガスで複数回置換した後に NHC - Pd (117 mg、0.17 mmol)を添加した。窒素ガスの保護下で110℃で12時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に浸漬し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、ガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 A - 45 - b (120 mg、収率が80%であった)を得た。

30

【0178】

ステップ 3:

化合物 A - 45 - b (100 mg、0.25 mmol)及び m - CPBA (97 mg、0.56 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、室温で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に入れ、次に酢酸エチルを添加して抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、ガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色の化合物 A - 45 (35 mg、収率が35%であった)を得た。

40

【0179】

ステップ 4:

化合物 A - 45 (35 mg、0.07 mmol)、Pd / C (15 mg)をメタノール(5 mL)に溶解し、水素ガスの保護下で、室温で12時間反応させた。完全に反応させた後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を Prep - HPLCにより精製して白色

50

固体の A - 4 6 (7 . 5 m g 、 収率が 2 1 . 4 % であった) を得た。 L C M S (E S I) : $m/z = 479.3 [M+H]^+$ 、 1H N M R (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) : 8 . 2 7 - 8 . 3 0 (m , 1 H) 、 8 . 1 4 (d , $J = 6.0$ H z , 1 H) 、 7 . 5 0 - 7 . 5 8 (m , 2 H) 、 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 2 H) 、 7 . 0 3 (t , $J = 55.2$ H z , 1 H) 、 6 . 2 1 - 6 . 2 2 (m , 1 H) 、 4 . 8 1 - 5 . 2 0 (m , 1 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 、 3 . 4 7 - 3 . 5 3 (m , 1 H) 、 3 . 3 9 - 3 . 4 4 (m , 2 H) 、 3 . 1 2 - 3 . 1 8 (m , 2 H) 、 2 . 5 6 0 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 、 2 . 0 0 - 2 . 3 0 (m , 2 H) 、 1 . 7 5 (d , $J = 6.8$ H z , 3 H) 。

【 0 1 8 0 】

実施例 1 8 化合物 A - 4 7 及び A - 4 8 の合成

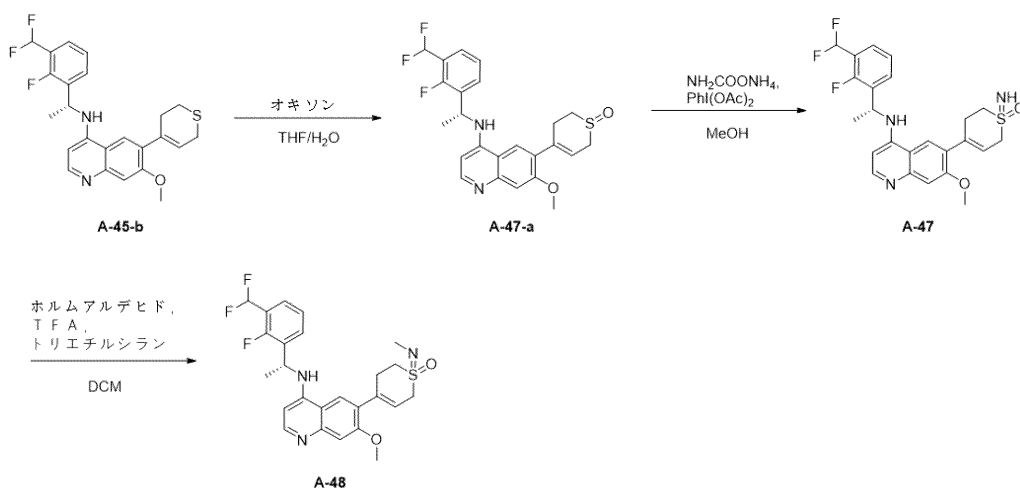
10

【 0 1 8 1 】

合成経路 :

【 0 1 8 2 】

【 化 3 7 】



20

【 0 1 8 3 】

ステップ 1 :

30

一口フラスコに化合物 A - 4 5 - b (4 4 5 m g 、 1 . 0 m m o l) を添加し、 1 0 m L の T H F で溶解した後、この体系に 2 . 5 m L の水を添加し、 0 に冷却した後、酸化剤のペルオキシモノスルホン酸カリウム (3 2 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) をゆっくり添加した。添加終了後、この温度で 3 h 攪拌し続け、 L C M S で反応をモニタリングした。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム (約 5 m L) を添加し、 1 0 m i n 攪拌し続けた。体系に 2 0 m L の酢酸エチルを添加して抽出し、それぞれ水、飽和かん水で洗浄し、有機相を乾燥させた後にカラムで分離して目標化合物 A - 4 7 - a (淡黄色固体、 3 2 0 m g 、 収率 6 9 %) を得た。 L C M S (E S I) : $m/z = 461.2 [M+H]^+$ 。

【 0 1 8 4 】

ステップ 2 :

40

当該操作は、特許 W O 2 0 2 1 0 9 2 1 1 5 のページ 3 6 1 に記載の合成方法を参考して実施した。一口フラスコに A - 4 7 - a (1 . 0 e q) を添加し、適量のメタノールで溶解した後、ヨードベンゼンジアセテート (3 . 0 e q) 及びカルバミン酸アンモニウム (4 . 0 e q) を添加した。室温で一晩攪拌し、濃縮した粗製品をシリカゲルカラムにより分離して目標化合物 A - 4 7 を得た。

【 0 1 8 5 】

ステップ 3 :

当該操作は、特許 W O 2 0 2 1 0 9 2 1 1 5 のページ 3 6 5 に記載の合成方法を参考して実施した。一口フラスコに化合物 A - 4 7 (1 . 0 e q) を添加し、適量のジクロロメタンで溶解した。室温でホルムアルデヒド (4 . 0 e q) の水溶液及びトリフルオロ酢酸

50

(4.0 eq) を添加してこの温度で 3 h 撈拌した。次に、トリエチルシラン (4.0 eq) を添加し、添加終了後、室温で一晩撈拌した。反応終了後、水、ジクロロメタン及び炭酸ナトリウム (水相 pH を約 9 に調節する) を添加し、30 min 撈拌し、有機相を分取した。有機相を乾燥させ、シリカゲルカラムにより分離して、目標化合物 A - 48 を得た。

【0186】

実施例 19 化合物 A - 58 の合成

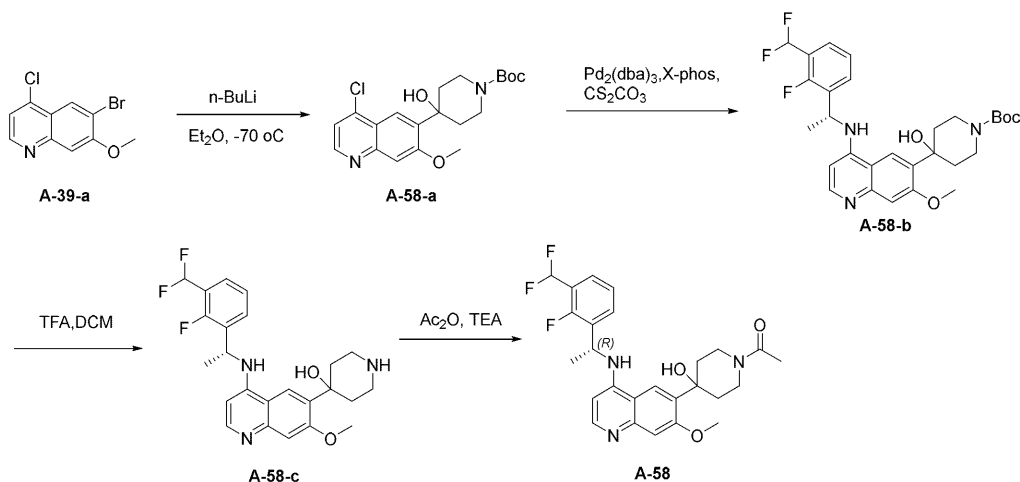
【0187】

合成経路：

【0188】

10

【化38】



20

【0189】

ステップ 1：

化合物 A - 39 - a (500 mg、1.85 mmol) を無水ジエチルエーテルに溶解し、-70 で n - BuLi (0.9 mL、2.22 mmol、2.5 M のヘキサン溶液) をゆっくり滴下させ、当該温度で 1 h 撈拌し、次に、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (550 mg、2.76 mmol) を無水ジエチルエーテルに溶解し、かつ - 70 で反応系に添加して 3 h 撈拌し、完全に反応させた後、低温で、飽和 NH₄Cl 溶液でクエ칭し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより精製して化合物 A - 58 - a (200 mg、収率が 28% であった) を得た。

30

【0190】

ステップ 2：

化合物 A - 58 - a (200 mg、0.5 mmol)、(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (化合物 Int - 1、172 mg、0.77 mmol)、Pd₂(dba)₃ (47 mg、0.05 mmol)、X - phos (48 mg、0.1 mmol)、炭酸セシウム (500 mg、1.53 mmol) をトルエンに溶解し、110 で窒素ガスの保護下で一晩撈拌し、完全に反応させた後に冷却し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより精製して化合物 A - 58 - b (50 mg、収率が 18% であった) を得た。

40

【0191】

ステップ 3：

化合物 A - 58 - b (50 mg、0.09 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、氷浴で TFA (0.5 mL) を添加して常温で 2 h 撈拌し、完全に反応させた後、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下

50

で濃縮して化合物 A - 58 - c (30 mg、収率が 75%であった) を得た。

【 0192 】

ステップ 4 :

化合物 A - 58 - c (30 mg、0.07 mmol) 及び TEA (10 mg、0.1 mmol) を DCM (3 mL) に溶解し、氷浴で Ac₂O (7 mg、0.07 mmol) を添加し、常温で 2 h 攪拌し、完全に反応させた後、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。Prep - HPLC により化合物 A - 58 (10.3 mg、収率が 32%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 488.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.49 - 7.59 (m, 2H)、7.17 - 7.24 (m, 2H)、7.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、6.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、5.17 - 5.18 (m, 1H)、4.48 - 4.51 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、3.70 - 3.73 (m, 1H)、3.19 - 3.20 (m, 1H)、3.48 - 3.56 (m, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.81 - 1.91 (m, 2H)、1.73 (d, J = 6.45 Hz, 3H)。

10

【 0193 】

実施例 20 化合物 A - 59 の合成

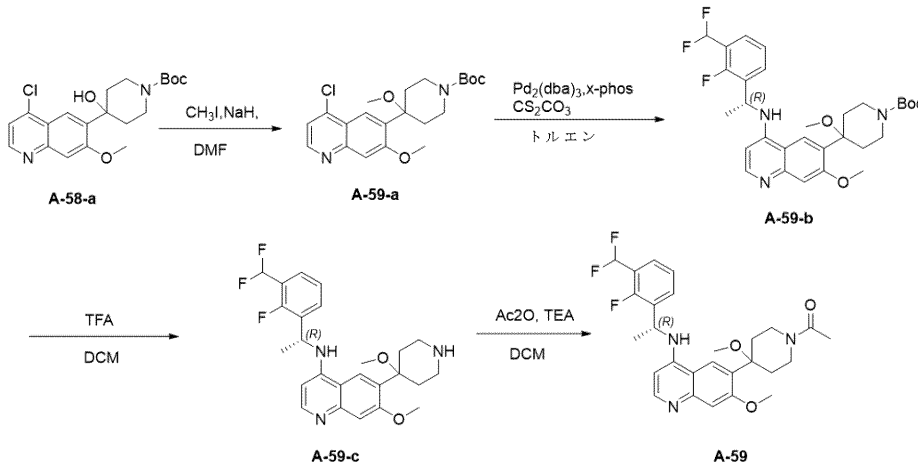
【 0194 】

合成経路 :

20

【 0195 】

【 化 39 】



30

【 0196 】

ステップ 1 :

化合物 A - 58 - a (460 mg、1.17 mmol) を DMF に溶解し、氷浴で NaH (94 mg、3.90 mmol) を添加し、氷浴で 1 h 攪拌し、次に氷浴でヨウ化メチル (250 mg、1.76 mmol) を反応に入れ、常温で 12 h 攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより精製して化合物 A - 59 - a (400 mg、収率が 84%であった) を得た。

40

【 0197 】

ステップ 2 :

化合物 A - 59 - a (400 mg、1.0 mmol)、(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチルアミン塩酸塩 (330 mg、1.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ (90 mg、0.1 mmol)、X - phos (90 mg、0.2 mmol)、炭酸セシウム (960 mg、3.0 mmol) をトルエンに溶解し、11

50

0 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムにより精製して化合物 A - 5 9 - b (7 0 m g 、 収率が 1 3 % であった) を得た。

【 0 1 9 8 】

ステップ 3 :

化合物 A - 5 9 - b (5 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を D C M (1 0 m L) に溶解し、氷浴で T F A (0 . 5 m L) を添加して常温で 1 2 h 攪拌し、完全に反応させた後、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して化合物 A - 5 9 - c (6 0 m g 、 収率が 9 8 % であった) を得た。

10

【 0 1 9 9 】

ステップ 4 :

化合物 A - 5 9 - c (5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 及び T E A (1 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を D C M (3 m L) に溶解し、氷浴で A c ₂ O (1 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加し、常温で 2 h 攪拌し、完全に反応させた後、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。P r e p - H P L C により化合物 A - 5 9 (2 0 . 5 m g 、 収率が 3 7 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 5 0 2 . 2 [M + H] ⁺、¹H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 8 . 1 5 - 8 . 1 7 (m , 2 H)、7 . 4 8 - 7 . 5 8 (m , 2 H)、7 . 1 7 - 7 . 2 5 (m , 2 H)、7 . 0 4 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H)、6 . 1 7 - 6 . 1 8 (m , 1 H)、5 . 1 5 - 5 . 1 7 (m , 1 H)、4 . 4 6 - 4 . 4 9 (m , 1 H)、3 . 9 5 (s , 3 H)、3 . 8 3 - 3 . 8 6 (m , 1 H)、3 . 6 1 - 3 . 6 4 (m , 1 H)、3 . 0 8 - 3 . 1 4 (m , 4 H)、2 . 5 1 - 2 . 6 0 (m , 2 H)、2 . 1 0 - 2 . 2 1 (m , 5 H)、1 . 7 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H)。

20

【 0 2 0 0 】

実施例 2 1 化合物 A - 9 9 の合成

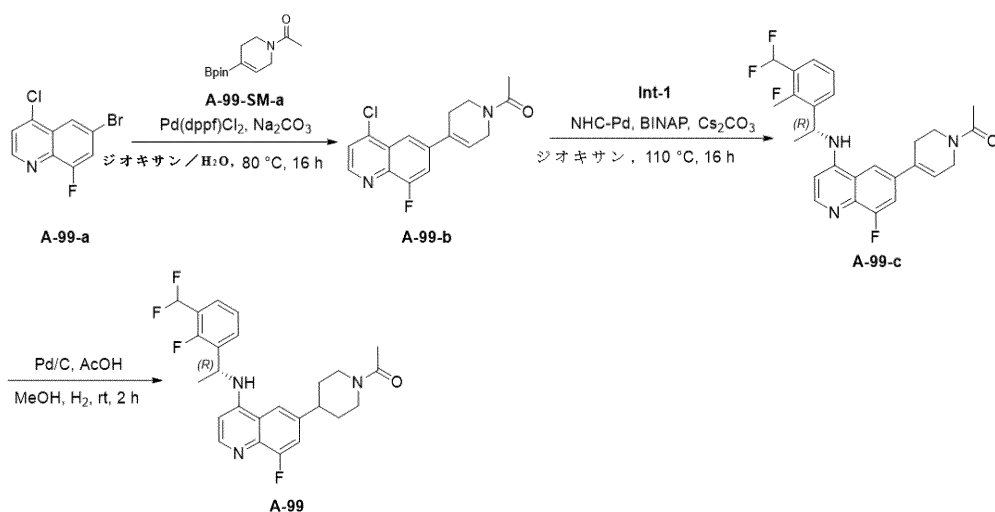
【 0 2 0 1 】

合成経路 :

【 0 2 0 2 】

【 化 4 0 】

30



40

【 0 2 0 3 】

ステップ 1 :

化合物 A - 9 9 - a (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 及び化合物 A - 9 9 - S M - a (9 6 m g 、 0 . 3 8 m m o l) をジオキササン (1 0 m L) 及び水 (2 m L) に溶解し、反応系に炭酸ナトリウム (8 2 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 及び P d (d p p f) C l ₂ (5 6 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を順次添加し、t 次に窒素ガスの保護下で、密封管におい

50

て 80 に加熱し、16 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却した後に塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 A - 99 - b (108 mg、黄色固体)を得て、収率は、92%であった。LCMS (ESI) : m/z = 305.7 [M + H]⁺

【0204】

ステップ 2 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 99 - b (108 mg、0.34 mmol)、Int - 1 (189 mg、0.39 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、炭酸セシウム (323 mg、0.99 mmol)、BINAP (21 mg、0.03 mmol)、NH₂C - Pd (23 mg、0.03 mmol) を順次添加し、窒素ガスの保護下で、密封管において 110 に加熱し、16 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を得て、次に prep - HPLC により精製して茶色固体 A - 99 - c (143 mg、収率が 80% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 458.2 [M + H]⁺

【0205】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 99 - c (143 mg)、Pd/C (50 mg)、AcOH (20 mg)、MeOH (20 mL) を順次添加し、室温で水素ガスにおいて 2 h 反応させ、完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して製品を得て、次に prep - HPLC により精製して白色固体 A - 99 (22.7 mg、収率が 23% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 458.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、8.12 (s, J = 1.7 Hz, 1H)、7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.52 (q, J = 8.1、7.6 Hz, 2H)、7.47 - 7.08 (m, 3H)、6.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.09 (m, 1H)、4.70 - 4.57 (m, 1H)、4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、3.18 (t, J = 13.1 Hz, 1H)、2.94 (m, 1H)、2.63 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)、1.90 (t, J = 14.4 Hz, 2H)、1.80 - 1.51 (m, 5H)。

【0206】

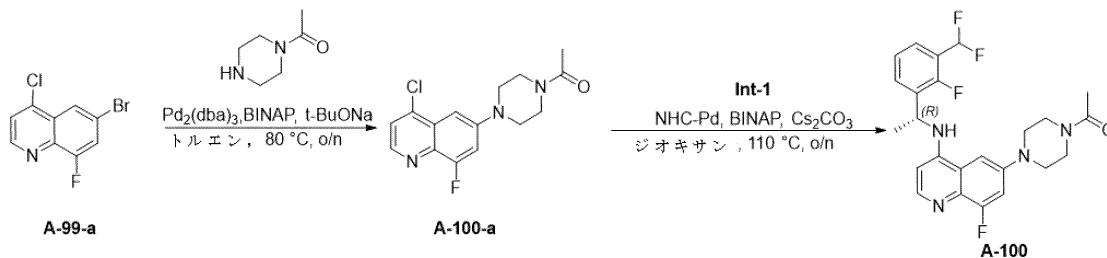
実施例 22 化合物 A - 100 の合成

【0207】

合成経路 :

【0208】

【化 4 1】



【0209】

ステップ 1 :

10

20

30

40

50

乾燥したフラスコに化合物 A - 99 - a (260 mg、1.0 mmol)、化合物のアセチルピペラジン (128 mg、1.0 mmol)、トルエン (10 mL)、ナトリウム tert - ブトキシド (192 mg、2.0 mmol)、BINAP (124 mg、0.2 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (183 mg、0.2 mmol) を順次添加した。80 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌し、完全に反応させた後、冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体 A - 100 - a (200 mg、収率が65%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 308.1 [M + H]⁺

【0210】

ステップ2:

乾燥したフラスコに化合物 A - 100 - a (180 mg、0.59 mmol)、化合物 Int - 1 (159 mg、0.7 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、炭酸セシウム (576 mg、1.76 mmol)、BINAP (36 mg、0.06 mmol) 及び NHC - Pd (40 mg、0.06 mmol) を順次添加した。110 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌し、完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を得て、次に prep - HPLC により精製して白色固体 A - 100 (123.5 mg、収率が64%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 461.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.59 - 7.50 (m, 2H)、7.44 - 7.35 (m, 2H)、7.31 - 7.07 (m, 3H)、6.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、5.08 (p, J = 6.8 Hz, 1H)、3.70 - 3.61 (m, 4H)、3.38 - 3.31 (m, 4H)、2.08 (s, 3H)、1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0211】

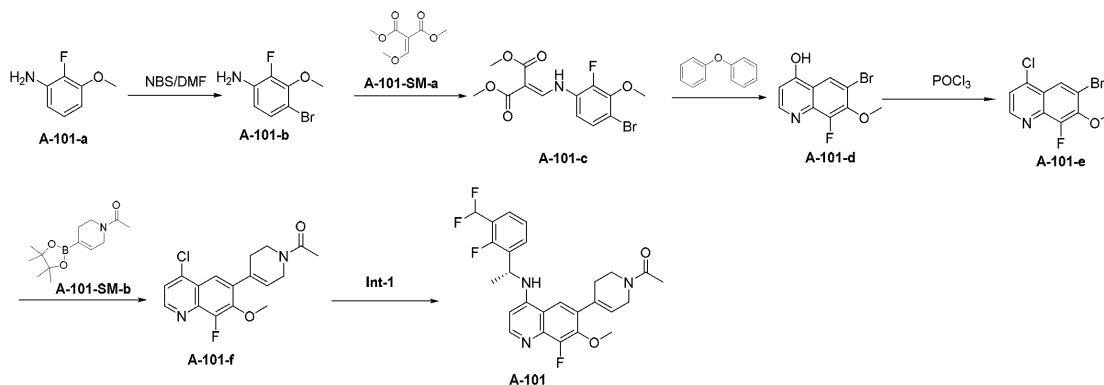
実施例23 化合物 A - 101 の合成

【0212】

合成経路:

【0213】

【化42】



【0214】

ステップ1:

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - a (1.0 g、7.7 mmol)、NBS (1.38 g、7.8 mmol) 及び DMF (50 mL) を順次添加し、室温で3時間反応させ、完全に反応させた後、反応液を氷水に入れた。次に、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ガラスシリカゲルカラム (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製して白色固体の化合物 A - 101 - b (1.42 g、収率が89%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 220 [M + H]⁺

【0215】

ステップ2:

10

20

30

40

50

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - b (1.3 g、6.0 mmol) 及び化合物 A - 101 - SM - a (1.3 g、7.2 mmol) を入れてエタノール (30 mL) に溶解し、密封管において 130 で一晩反応させ、完全に反応させた後、反応液を濾過して白色固体の化合物 A - 101 - c (1.1 g、収率が 52% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 362.1 [M + H]⁺

【0216】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - c (300 mg、0.8 mmol) 及びジフェニルエーテル (20 mL) を添加し、加熱ジャケットを 260 に加熱して 2 時間反応させ、完全に反応させた後、冷却し、ガラスシリカゲルカラム (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製して白色固体の化合物 A - 101 - d (50 mg、収率が 22% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 271.2 [M + H]⁺

10

【0217】

ステップ 4 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - d (50 mg、0.18 mmol) 及びオキシ塩化リン (12 mL) を添加し、120 で 3 時間反応させ、完全に反応させた後、冷却し、減圧下で濃縮し、次に水を添加して希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 7 に調節し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して白色固体の化合物 A - 101 - e (50 mg、収率が 93% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = : m/z = 290.2 [M + H]⁺

20

【0218】

ステップ 5 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - e (25 mg、0.086 mmol)、化合物 A - 101 - SM - b (24 mg、0.095 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7 mg、0.01 mmol)、炭酸ナトリウム (27 mg、0.25 mmol)、1,4 - ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) を順次添加し、窒素ガスの保護下で 80 で密封管において 5 時間反応させ、完全に反応させた後、反応液を冷却して濾過し、濾過残渣を石油エーテルで叩解して白色固体の化合物 A - 101 - f (20 mg、収率が 69% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 335.3 [M + H]⁺

【0219】

30

ステップ 6 :

乾燥したフラスコに化合物 A - 101 - f (20 mg、0.06 mmol)、化合物 Int - 1 (16 mg、0.07 mmol)、NH₂-Pd (2 mg、0.007 mmol)、BINAP (2 mg、0.006 mmol)、炭酸セシウム (58 mg、0.18 mmol) 及び 1,4 - ジオキサン (5 mL) を順次添加し、窒素ガスの保護下で 110 で密封管において 5 時間反応させ、完全に反応させた後、反応液を冷却し、減圧下で濃縮した。逆相カラムで精製して白色固体の化合物 A - 101 (6.5 mg、収率が 25% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 488.1 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.219 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.032 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.24 - 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.03 - 6.02 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 2H), 4.03 - 4.02 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、3.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、2.70 - 2.61 (m, 2H)、2.20 - 2.17 (m, 3H)、1.72 - 1.70 (m, 3H)。

40

【0220】

実施例 24 化合物 A - 102 の合成

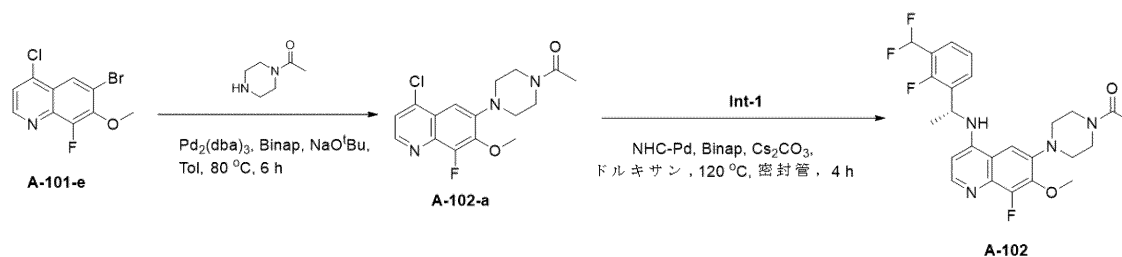
【0221】

合成経路 :

50

【 0 2 2 2 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 2 3 】

ステップ 1 :

乾燥した密封管に化合物 A - 1 0 1 - e (5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 化合物の N - アセチルピペラジン (2 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 5 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 BINAP (1 2 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 ナトリウム tert - ブトキシド (3 5 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 及び無水トルエン (1 0 m L) を順次添加し、窒素ガスの保護下で 8 0 の条件で 6 時間反応させ、完全に反応させた後、反応液を冷却して濾過し、次に減圧濃縮によりトルエンを除去し、得られた残留物を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して減圧下で濃縮して黄色油状の化合物 A - 1 0 2 - a (4 0 m g 、 収率が 6 6 % であった) を得た。

20

【 0 2 2 4 】

ステップ 2 :

乾燥した密封管に化合物 A - 1 0 2 - a (3 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 化合物 Int - 1 (2 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 NHC - Pd (1 2 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 BINAP (1 2 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 及びジオキサン (2 0 m L) を添加し、均一に混合した後、反応液を窒素ガスの保護下で 1 2 0 まで徐々に昇温して 4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して濾過し、得られた濾液を飽和食塩水に入れ、次に酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相分取により精製して白色固体の化合物 A - 1 0 2 (6 . 1 m g 、 収率が 1 4 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 491.1$ [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.51 (dd, J = 16.3, 7.2 Hz, 3H)、7.13 (dt, J = 109.6, 31.3 Hz, 2H)、6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.83 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、3.80 - 3.72 (m, 2H)、3.29 - 3.26 (m, 2H)、3.23 (dd, J = 9.7, 4.6 Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

【 0 2 2 5 】

実施例 2 5 化合物 B - 1 の合成

【 0 2 2 6 】

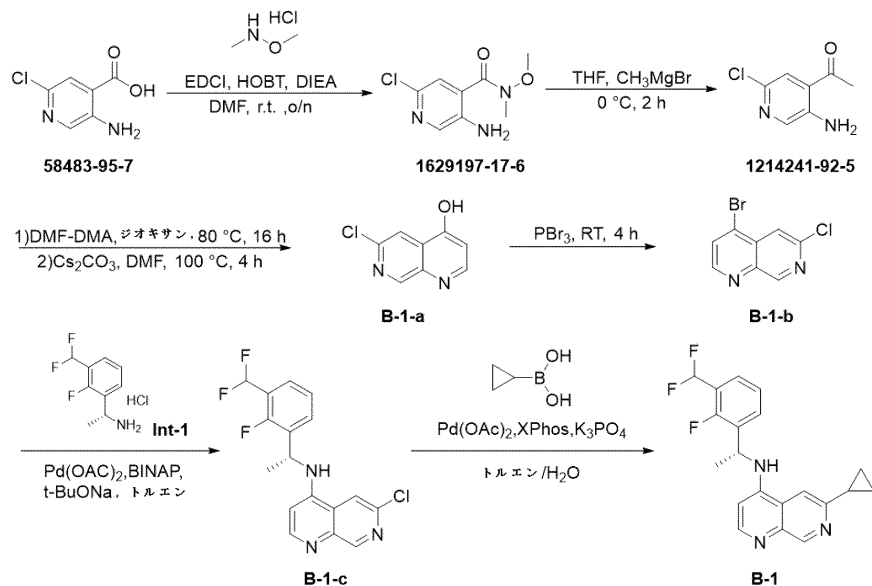
合成経路 :

【 0 2 2 7 】

40

50

【化 4 4】



10

【 0 2 2 8】

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 58483-95-7 (30.0 g、174 mmol)、DMF (360 mL)、s2 (25.5 g、261 mmol)、EDCI (49.9 g、261 mmol)、HOBT (35.2 g、261 mmol) 及び DIEA (67.0 g、522 mmol) を順次添加した。窒素ガスの保護下で室温で一晩攪拌した。完全に反応させた後に水に入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を順次塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過してスピン乾燥させ、残留物に少量の酢酸エチルを添加して叩解して白色固体 1629197-17-6 (19.0 g、収率が 51% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 216.0 [M+H]^+$

20

【 0 2 2 9】

ステップ 2:

乾燥した三口フラスコに化合物 1629197-17-6 (19.0 g、88 mmol)、テトラヒドロフラン (160 mL) を順次添加し、0 で臭化メチルマグネシウム (117 mL、353 mmol) をゆっくり滴下させた。0 で 2 時間反応させ、完全に反応させた後に氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭し、次に酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過してスピン乾燥させ、残留物に酢酸エチル (10 mL) を添加して叩解して黄色固体 1214241-92-5 (11.0 g、収率が 73% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 171.0 [M+H]^+$

30

【 0 2 3 0】

ステップ 3:

乾燥したフラスコに化合物 1214241-92-5 (11 g、64.7 mmol)、1,4-ジオキサソラン (80 mL) 及び DMF-DMA (9.25 g、77.7 mmol) を順次添加した。液体窒素ガスの保護下で 80 で 16 時間反応させた。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物を DMF (60 mL) に溶解し、次に炭酸セシウム (42.2 g、129 mmol) を添加し、100 で 4 時間攪拌した。完全に反応させた後に濾過し、濾液を減圧下で濃縮して茶色固体の粗生成物 B-1-a (11.7 g) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 181.0 [M+H]^+$

40

【 0 2 3 1】

ステップ 4:

化合物 B-1-a (500 mg、0.49 mmol) を 15 mL の DMF に溶解し、0

50

で反応系に三臭化リン (973 mg、3.59 mmol) を滴下させ、次に室温で4時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を氷水に入れてクエ칭グし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH = 約8に調節し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮して粗生成物の茶色固体の化合物 B - 1 - b (450 mg、収率が66.7%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 242.9 [M+H]⁺。

【0232】

ステップ5:

化合物 B - 1 - b (220 mg、0.90 mmol) を20 mLのトルエンに溶解し、次に化合物 Int - 1 (245 mg、1.08 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (173 mg、1.80 mmol)、BINAP (112 mg、0.18 mmol) 及び酢酸パラジウム (20 mg、0.09 mmol) を添加し、均一に攪拌した後、反応液を窒素ガスの保護下で100 °Cまで徐々に昇温して一晩反応させた。反応終了後(完全に反応しない)、反応液を室温まで冷却し、反応液を氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体の化合物 B - 1 - c (150 mg、収率が47.3%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 352.1 [M+H]⁺。

【0233】

ステップ6:

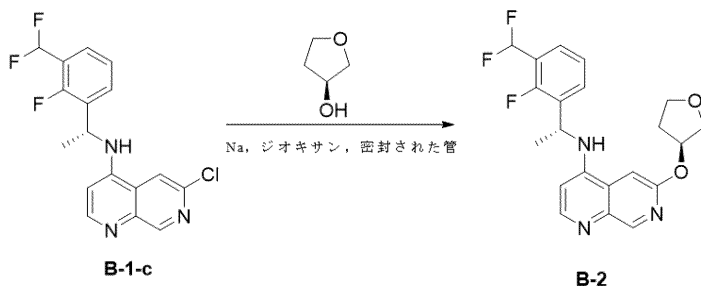
化合物 B - 1 - c (70 mg、0.2 mmol) 及び化合物のシクロプロピルホウ酸 (137 mg、1.59 mmol) を7 mL / 0.7 mLのトルエン/水の混合溶媒に溶解し、次にリン酸カリウム (84.3 mg、0.4 mmol)、XPhos (19 mg、0.04 mmol) 及び Pd (OAc)₂ (4.45 mg、0.02 mmol) を順次添加し、次に窒素ガスの保護下で、110 °Cに加熱して一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却した後に氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をまず薄層クロマトグラフィーにより初期精製し、次に分取により精製して化合物 B - 1 (11.3 mg、白色固体) を得て、収率は、15.9%であった。LCMS (ESI) : m/z = 358.1 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.99 (s、1H)、8.29 (d、J = 5.5 Hz、1H)、8.12 (s、1H)、7.46 - 7.60 (m、2H)、7.23 (t、J = 7.7 Hz、1H)、7.04 (t、J = 54.8 Hz、1H)、6.34 (d、J = 5.6 Hz、1H)、5.16 (q、J = 6.7 Hz、1H)、2.21 - 2.37 (m、1H)、1.75 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.09 (d、J = 7.6 Hz、4H)。

【0234】

実施例26 化合物 B - 2 の合成

【0235】

【化45】



【0236】

室温で、金属ナトリウム (19.6 mg、0.85 mmol) を化合物の (S) - テトラヒドロフラン - 3 - オール (0.5 mL) にゆっくり添加し、室温で2時間反応させた。化合物 B - 1 - c (30 mg、0.09 mmol) をジオキサン (12 滴) に溶解し、次に金属ナトリウムと (S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールとの反応後の混合物を反応系に添加した。窒素ガスの保護下で100 °C まで徐々に昇温して一晩反応させ、反応終了後 (完全に反応しない)、反応液を冷却した後に氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した後に粗生成物を分取型 TLC により初期精製し、初期精製後の粗生成物を酸法 (TFA) 調製により白色固体の化合物 B - 2 (4.2 mg、収率が12.2%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 404.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.98 (d, J = 0.6 Hz, 1H)、8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H)、7.64 - 7.55 (m, 2H)、7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.02 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、6.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、5.70 - 5.74 (m, 1H)、5.41 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.91 - 4.10 (m, 4H)、2.31 - 2.41 (m, 1H)、2.15 - 2.24 (m, 1H)、1.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0237】

実施例 27 化合物 B - 3 の合成

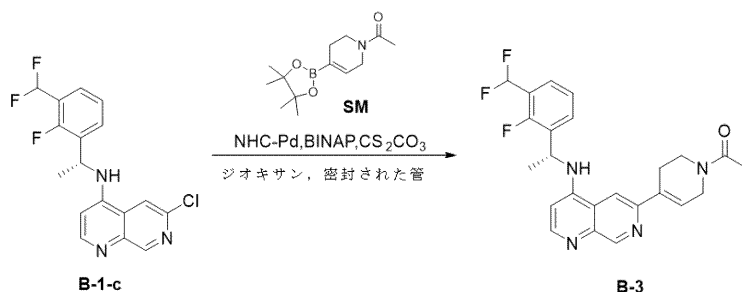
【0238】

20

合成経路：

【0239】

【化46】



30

【0240】

化合物 B - 1 - c (30 mg、0.09 mmol) 及び化合物 SM (32.1 mg、0.13 mmol) を2 mL のジオキサンに溶解し、反応系に炭酸セシウム (55.6 mg、0.17 mmol)、BINAP (5.3 mg、0.0085 mmol) 及び NHC - Pd (4.6 mg) を順次添加し、次に窒素ガスの保護下で、密封管において110 °C に加熱して4時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却した後に氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B - 3 (4.3 mg、白色固体) を得て、収率は11.4%であった。LCMS (ESI) : m/z = 441.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.22 (s, 1H)、8.60 (d, J = 19.4 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.63 (dt, J = 23.4、7.4 Hz, 2H)、7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.86 - 7.18 (m, 2H)、6.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、5.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、4.31 - 4.48 (m, 2H)、3.86 (dt, J = 23.0、5.8 Hz, 2H)、2.84 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、1.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

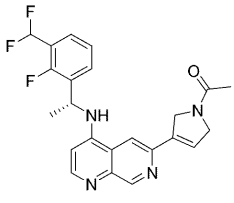
【0241】

50

以下の化合物の合成は、B - 3 と同様である。

【 0 2 4 2 】

【 表 5 】

B - 109		白色固体	427.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 、 δ 9.11 (s, 1H)、8.43-8.27 (m, 2H)、7.60-7.48 (m, 2H)、7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.8 Hz, 1H)、6.82 (dd, J=4.7、2.2 Hz, 1H)、6.41 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.18 (m, J=6.8、3.4 Hz, 1H)、4.92 (d, J=2.1 Hz, 1H)、4.78 (s, 1H)、4.62 (s, 1H)、4.47 (s, J=2.7 Hz, 1H)、2.21 (d, J=29.6 Hz, 3H)、1.77 (dd, J=6.8、2.9 Hz, 3H)。
---------	---	------	-------	---

10

【 0 2 4 3 】

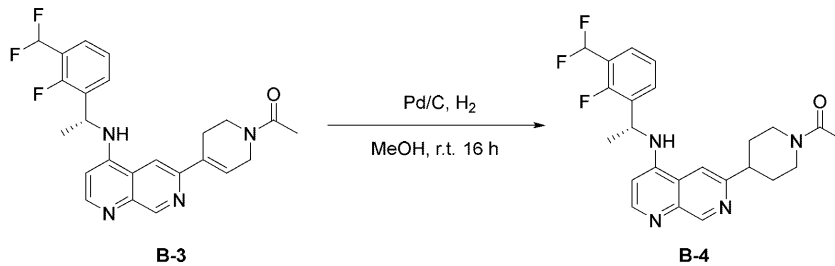
実施例 28 化合物 B - 4 の合成

【 0 2 4 4 】

合成経路：

【 0 2 4 5 】

【 化 4 7 】



30

【 0 2 4 6 】

化合物 B - 3 (12.11 mg、0.03 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解し、水素ガスで空気を置換した後、室温で 16 時間攪拌し、LCMS で反応をモニタリングした。反応終了後、Pd/C を濾過により除去し、溶媒をスピン乾燥させると、白色固体 B - 4 (6.31 mg) を得て、収率は、52% であった。LCMS (ESI) : m/z = 443.2 [M + H]⁺。

【 0 2 4 7 】

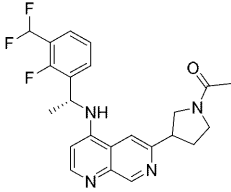
以下の化合物の合成は、B - 4 と同様である。

【 0 2 4 8 】

40

50

【表 6】

B — 1 1 0		白色 固体	4 2 9 . 3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)): δ 9.12 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H)、8.36 (dd, <i>J</i> = 5.5、2.4 Hz, 1 H)、8.27 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H)、7.59–7.46 (m, 2 H)、7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H)、7.04 (t, <i>J</i> = 5.4、8.8 Hz, 1 H)、6.40 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H)、5.17 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H)、4.06 (dd, <i>J</i> = 1.0、7.6 Hz, 1 H)、3.90–3.63 (m, 4 H)、2.55–2.39 (m, 2 H)、2.13 (s, 3 H)、1.75 (dd, <i>J</i> = 6.8、1.7 Hz, 3 H)。
-----------------------	---	----------	--------------	--

10

【0249】

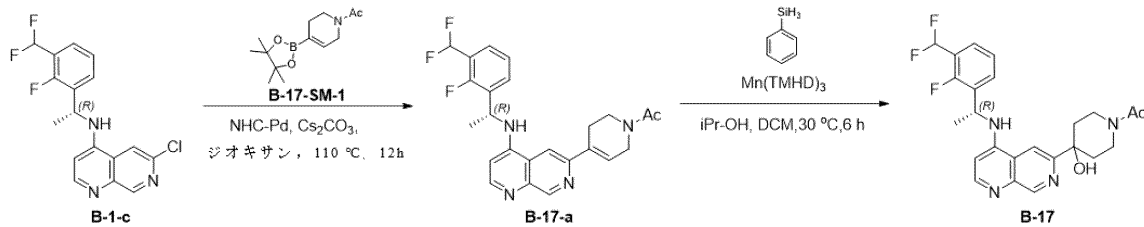
実施例 29 化合物 B - 17 の合成

【0250】

合成経路：

【0251】

【化 48】



30

【0252】

ステップ 1：

化合物 B - 1 - c (100 mg、0.284 mmol)、化合物 B - 17 - SM - 1 (110 mg、0.426 mmol)、NHC - Pd (19.4 mg、0.028 mmol) 及び Cs₂CO₃ (185 mg、0.568 mmol) を 6 mL のジオキサソランに溶解し、窒素ガスの保護下で、反応液を密封管において、110 °C で 12 時間反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を水の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 17 - a (120 mg、黄色油状物) を得て、収率は、96%であった。LCMS (ESI) : *m/z* = 441.1 [M + H]⁺。

40

【0253】

ステップ 2：

化合物 B - 17 - a (120 mg、0.273 mmol)、フェニルシラン (74 mg、0.682 mmol) 及び Mn (TMHD)₃ (33 mg、0.055 mmol) を 5 mL の IPA と 0.5 mL の DCM の溶液に溶解し、次に 30 °C の条件下で、酸素ガス雰囲気下で 6 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し

50

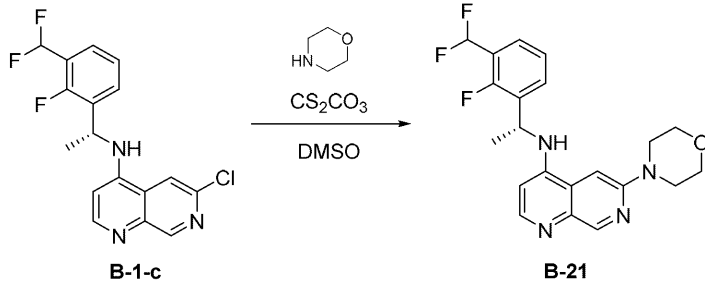
て化合物 B - 17 (65 mg、黄色固体) を得て、収率は、52%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 459.2 [M+H]^+$ 。

【0254】

実施例 30 化合物 B - 21 の合成

【0255】

【化49】



10

【0256】

密封管に化合物 B - 1 - c (30 mg、85 mmol)、モルホリン (0.5 mL)、炭酸セシウム (3.0 eq) を添加し、5 mL の DMSO で均一に混合した後、150 で一晩反応させた。反応終了後、固体を濾過により除去し、逆相分取して分離して、黄色固体の目標化合物 B - 21 (7 mg、収率が 18% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 403.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.93 (s, 1H)、8.20 - 8.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.58 - 7.61 (m, 3H)、7.31 - 7.33 (m, 1H)、6.89 - 7.16 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H)、6.56 - 6.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、5.39 - 5.41 (m, 1H)、3.85 - 3.88 (m, 2H)、3.71 - 3.73 (m, 2H)、1.82 - 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

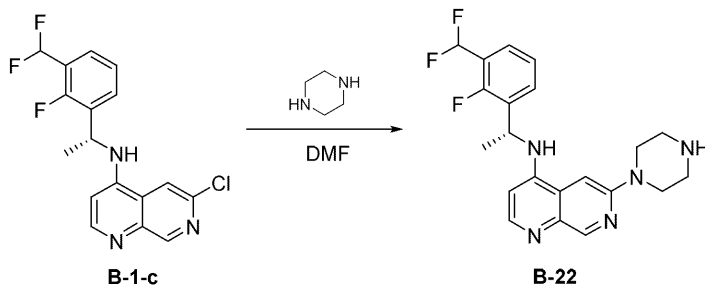
20

【0257】

実施例 31 化合物 B - 22 の合成

【0258】

【化50】



30

【0259】

密封管に化合物 B - 1 - c (70 mg、199 mmol)、ピペラジン (0.5 mL) を添加し、5 mL の DMF で均一に混合した後、150 で一晩反応させた。反応終了後、逆相分取して分離して、茶色固体の目標化合物 B - 22 (34 mg、収率が 42.5% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 402.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.99 (s, 1H)、8.26 - 8.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.58 - 7.65 (m, 2H)、7.30 - 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.88 - 7.16 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H)、6.61 - 6.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、5.41 - 5.43 (m, 1H)、4.03 - 4.05 (m, 4H)、3.40 - 3.43 (m, 4H)、1.83 - 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

40

50

【 0 2 6 0 】

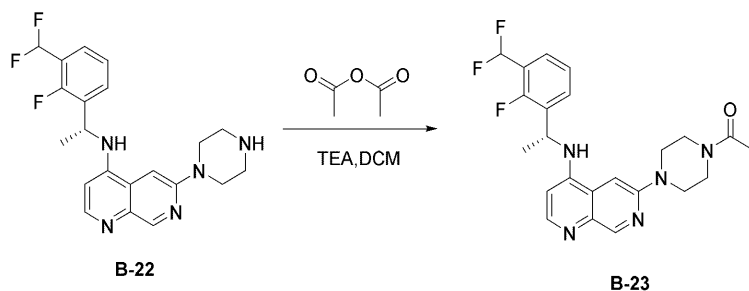
実施例 3 2 化合物 B - 2 3 の合成

【 0 2 6 1 】

合成経路：

【 0 2 6 2 】

【化 5 1 】



10

【 0 2 6 3 】

粗生成物である化合物 B - 2 2 (8 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を 6 m L の D C M に溶解し、0 で無水酢酸 (2 0 . 2 m g 、 0 . 2 0 m m o l) と T E A (6 0 . 3 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を添加し、次に室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、次に D C M を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。分取により化合物 B - 2 3 (1 0 . 3 m g 、 黄色固体) を得て、収率は 1 5 . 5 % であった。LCMS (ESI) : $m/z = 444.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8.87 (s, 1H)、8.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.48 - 7.61 (m, 2H)、7.45 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)、7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、5.20 - 5.11 (m, 1H)、3.65 - 3.81 (m, 8H)、2.19 (s, 3H)、1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

【 0 2 6 4 】

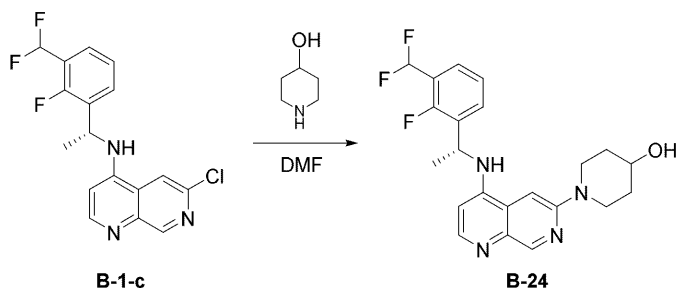
実施例 3 3 化合物 B - 2 4 の合成

【 0 2 6 5 】

合成経路：

【 0 2 6 6 】

【化 5 2 】



40

【 0 2 6 7 】

化合物 B - 1 - c (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 及び 4 - ヒドロキシピペリジン (5 7 4 m g 、 5 . 6 8 m m o l) を 0 . 4 m L の D M F に溶解し、次に窒素ガスの保護下で、密封管において 1 2 0 に加熱して一晩反応させた。反応終了後 (完全に反応しない) 、反応液を冷却した後に氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた、次

50

に有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B - 2 4 (3 . 4 m g 、黄色固体) を得て、収率は、 2 . 9 % であった。LCMS (ESI) : $m/z = 417.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8 . 8 9 (s , 1 H)、8 . 1 7 (d , $J = 6 . 8$ Hz , 1 H)、7 . 5 5 - 7 . 6 3 (m , 3 H)、7 . 3 1 (t , $J = 7 . 8$ Hz , 1 H)、7 . 0 2 (t , $J = 5 4 . 8$ Hz , 1 H)、6 . 5 3 (d , $J = 7 . 0$ Hz , 1 H)、5 . 3 1 - 5 . 4 4 (m , 1 H)、4 . 3 0 (d , $J = 1 2 . 8$ Hz、2 H)、3 . 9 4 (dd , $J = 1 0 . 7$ 、6 . 8 Hz , 1 H)、3 . 4 0 (d , $J = 1 2 . 7$ Hz、2 H)、2 . 0 3 - 1 . 9 5 (m , 2 H)、1 . 8 3 (d , $J = 6 . 8$ Hz , 3 H)、1 . 5 3 - 1 . 6 2 (m , 2 H)。

【 0 2 6 8 】

10

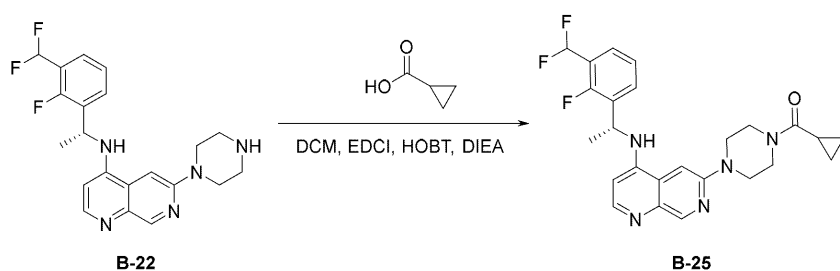
実施例 3 4 化合物 B - 2 5 の合成

【 0 2 6 9 】

合成経路：

【 0 2 7 0 】

【 化 5 3 】



20

【 0 2 7 1 】

乾燥したフラスコに化合物 B - 2 2 (3 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l)、ジクロロメタン (5 m L)、シクロプロパンカルボン酸 (7 . 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l)、EDCI (2 1 m g 、 0 . 1 1 m m o l)、HOBT (1 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l)、DIEA (2 9 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で室温で一晩攪拌した。完全に反応させた後に水を添加して希釈し、次にジクロロメタンを添加して抽出し、得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過して減圧下で濃縮し、残留物を Prep - HPLC により精製して白色固体 B - 2 5 (9 . 9 m g 、収率が 2 6 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 470.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8 . 8 7 (s , 1 H)、8 . 1 2 (d , $J = 5 . 6$ Hz , 1 H)、7 . 5 2 (q、 $J = 7 . 2$ Hz、2 H)、7 . 4 2 (s , 1 H)、7 . 2 0 (t , $J = 8 . 0$ Hz , 1 H)、7 . 0 4 (t , $J = 5 4 . 8$ Hz , 1 H)、6 . 2 1 (d , $J = 5 . 6$ Hz , 1 H)、5 . 1 4 (q、 $J = 6 . 8$ Hz , 1 H)、3 . 6 6 - 3 . 9 8 (m、8 H)、2 . 0 3 - 2 . 0 7 (m , 1 H)、1 . 7 4 (d , $J = 6 . 8$ Hz , 3 H)、0 . 8 5 - 0 . 9 4 (m , 4 H)。

30

【 0 2 7 2 】

実施例 3 5 化合物 B - 2 6 の合成

40

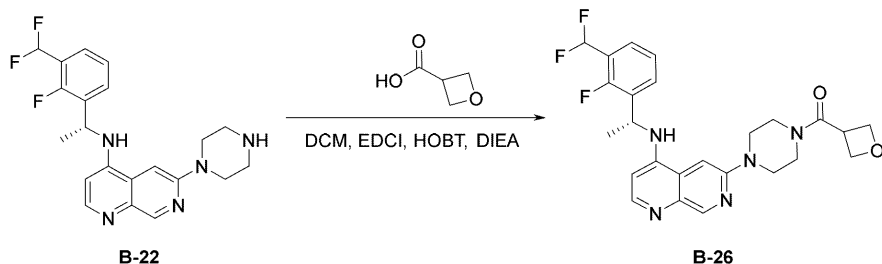
【 0 2 7 3 】

合成経路：

【 0 2 7 4 】

50

【化54】



【0275】

10

乾燥したフラスコに化合物 B - 22 (30 mg、0.08 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、オキセタン - 3 - カルボン酸 (7.6 mg、0.08 mmol)、EDCI (21 mg、0.11 mmol)、HOBT (15 mg、0.11 mmol)、DIEA (29 mg、0.23 mmol) を順次添加した。窒素ガスの保護下で室温で一晩撹拌した。完全に反応させた後に水を添加して希釈し、次にジクロロメタンを添加して抽出し、得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過して減圧下で濃縮し、残留物を Prep - HPLC により精製して白色固体 B - 26 (10.9 mg、収率が 30% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 486.3 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.86 (s, 1H)、8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H)、6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、4.86 - 4.96 (m, 4H)、4.25 - 4.35 (m, 1H)、3.81 - 3.85 (m, 2H)、3.63 - 3.73 (m, 4H)、3.44 - 3.50 (m, 2H)、1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

【0276】

実施例 36 化合物 B - 27 の合成

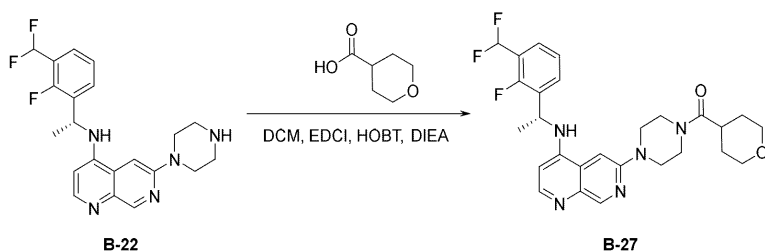
【0277】

合成経路：

【0278】

30

【化55】



【0279】

40

乾燥したフラスコに化合物 B - 22 (30 mg、0.08 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸 (8.0 mg、0.08 mmol)、EDCI (21 mg、0.11 mmol)、HOBT (15 mg、0.11 mmol)、DIEA (29 mg、0.23 mmol) を順次添加した。窒素ガスの保護下で室温で一晩撹拌した。完全に反応させた後に水を添加して希釈し、次にジクロロメタンを添加して抽出し、得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過して減圧下で濃縮し、残留物を Prep - HPLC により精製して白色固体 B - 27 (8.9 mg、収率が 20% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 514.3 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.87 (s, 1H)、8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、7.42 (s, 1H)、

50

7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.48 - 3.80 (m, 12H)、3.05 - 3.13 (m, 1H)、1.66 - 1.85 (m, 7H)。

【0280】

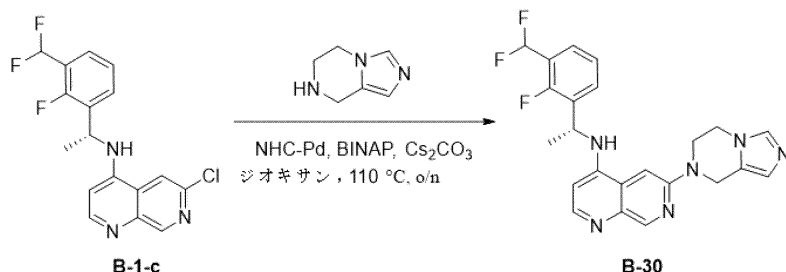
実施例 37 化合物 B - 30 の合成

【0281】

合成経路：

【0282】

【化56】



10

【0283】

化合物 B - 1 - c (50 mg、0.14 mmol)、5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ - [1,5-a]ピラジン (87 mg、0.71 mmol) 及び炭酸セシウム (139 mg、0.43 mmol) を 1,4 - ジオキサン (10 mL) を入れた密封管に入れ、次に NHC - Pd (10 mg、0.01 mmol)、BINAP (10 mg、0.01 mmol) を添加して均一に混合した後、110 で、不活性ガスである窒素ガスの保護下で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して酢酸エチルで抽出し、上層の有機相を収集して乾燥させた後に減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体の化合物 B - 30 (15.7 mg、収率が 25%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 439.1 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.11 (s, 1H)、8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.53 (m, 2H)、7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、6.96 (m, 1H)、6.67 (s, 1H)、6.19 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、5.98 - 5.15 (m, 2H)、4.82 (s, 2H)、4.34 - 4.45 (m, 2H)、4.25 - 4.34 (m, 2H)、1.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

20

30

【0284】

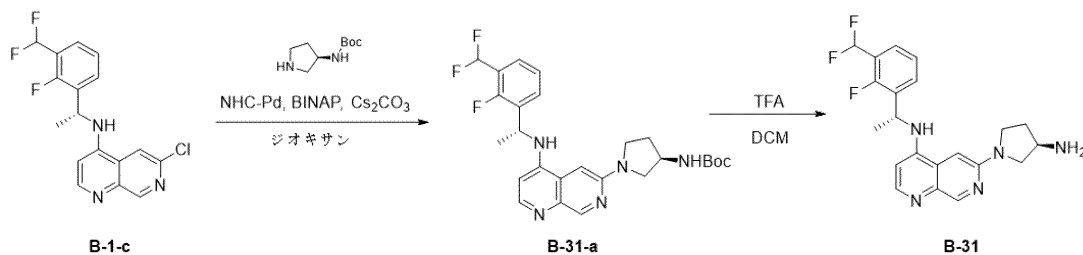
実施例 38 化合物 B - 31 の合成

【0285】

合成経路：

【0286】

【化57】



40

【0287】

ステップ 1：

50

乾燥した密封管に化合物 B - 1 - c (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 t e r t - ブチルピロリジン - 3 - イルカーバメート (2 6 5 m g 、 1 . 4 2 m m o l) 、 B I N A P (1 9 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 7 9 m g 、 0 . 9 6 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) を順次添加し、窒素ガスで複数回置換した後に N H C - P d (1 4 m g 、 0 . 0 2 m m o l) を添加した。窒素ガスの保護下で 1 1 0 で 1 2 時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。ガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 3 1 - a (7 6 m g 、 収率が 5 3 % であった) を得た。

【 0 2 8 8 】

ステップ 2 :

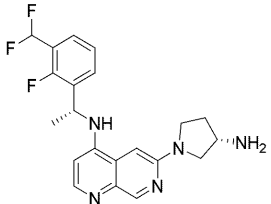
化合物 B - 3 1 - a (2 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) をジクロロメタン (6 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 m L) を添加し、窒素ガスの保護下で室温で 1 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びジクロロメタンで希釈し、有機相を乾燥させて減圧下で濃縮し、初期精製後の粗生成物を酸法調製により黄色固体の化合物 B - 3 1 (1 0 m g 、 収率が 6 2 . 5 % であった) を得た。LCMS (E S I) : m / z = 4 0 2 . 2 [M + H] ⁺、¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 8 . 9 4 (s , 1 H) 、 8 . 2 1 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 5 5 - 7 . 6 6 (m , 2 H) 、 7 . 3 9 (s , 1 H) 、 7 . 3 2 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 0 2 (t , J = 5 4 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 5 8 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) 、 5 . 4 2 (d d , J = 6 . 7 H z , 1 H) 、 4 . 1 2 (m , 1 H) 、 3 . 9 8 (d d , J = 1 2 . 1 、 6 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 9 0 - 3 . 7 8 (m , 2 H) 、 3 . 6 5 - 3 . 7 6 (m , 1 H) 、 2 . 5 9 (m , 1 H) 、 2 . 1 7 - 2 . 3 8 (m , 1 H) 、 1 . 8 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

【 0 2 8 9 】

下記化合物の合成は、B - 3 1 と同様である。

【 0 2 9 0 】

【表 7】

番号	構造	性状	LCMS (E S I) : m / z [M + H] ⁺	¹ H NMR
B - 3 3		黄色固体	4 0 2 . 2	¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) δ 8 . 7 9 (s , 1 H) 、 8 . 0 3 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 1 (d d , J = 1 6 . 9 、 7 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 2 2 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 8 8 - 7 . 1 8 (m , 2 H) 、 6 . 1 4 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) 、 5 . 1 3 (q , J = 6 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 7 8 (d d d , J = 2 6 . 8 、 1 0 . 3 、 6 . 1 H z , 3 H) 、 3 . 6 2 (d d , J = 1 5 . 3 、 9 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 3 5 (m , 1 H) 、 2 . 3 3 (d d , J = 1 3 . 0 、 6 . 7 H z , 1 H) 、 1 . 9 7 (d d , J = 1 2 . 7 、 6 . 6 H z , 1 H) 、 1 . 7 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 1 】

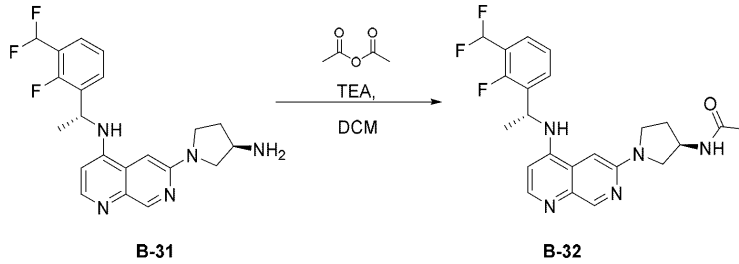
実施例 3 9 化合物 B - 3 2 の合成

【 0 2 9 2 】

合成経路：

【 0 2 9 3 】

【 化 5 8 】



10

【 0 2 9 4 】

化合物 B - 3 1 (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 3 4 m L 、 0 . 2 5 m m o l) を添加し、反応を氷浴下に置き、無水酢酸 (0 . 1 2 m L 、 0 . 1 2 5 m m o l) を添加し、窒素ガスの保護下で室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びジクロロメタンで希釈し、有機相を乾燥させて減圧下で濃縮し、初期精製後の粗生成物を中性にして白色固体の化合物 B - 3 2 (1 4 m g 、 収率が 2 5 . 2 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 444.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) : 8 . 8 0 (s , 1 H) 、 8 . 0 4 (d , $J = 5 . 3 H z$, 1 H) 、 7 . 5 1 (dd , $J = 15 . 9$ 、 7 . 8 H z 、 2 H) 、 7 . 2 2 (t , $J = 7 . 7 H z$, 1 H) 、 6 . 8 5 - 6 7 . 1 8 (m , 2 H) 、 6 . 1 5 (d , $J = 5 . 4 H z$, 1 H) 、 5 . 1 3 (m , 1 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 6 6 (m , 1 H) 、 3 . 8 6 (m , 1 H) 、 3 . 7 5 (m , 1 H) 、 3 . 6 1 - 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 4 7 (dd , $J = 10 . 8$ 、 4 . 3 H z , 1 H) 、 2 . 3 6 (m , 1 H) 、 2 . 0 0 - 2 . 1 5 (m , 1 H) 、 1 . 9 7 (s , 3 H) 、 1 . 7 4 (d , $J = 6 . 8 H z$, 3 H) 。

20

【 0 2 9 5 】

下記化合物の合成は、B - 3 2 と同様である。

30

【 0 2 9 6 】

40

50

【表 8】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-34		黄色固体	442.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.80 (s, 1H)、8.04 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=15.6、7.7 Hz, 2H)、7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H)、6.84-7.19 (m, 2H)、6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H)、5.13 (q, J=6.9 Hz, 1H)、4.51-4.60 (m, 1H)、3.85 (dd, J=10.8、6.2 Hz, 1H)、3.62-3.77 (m, 2H)、3.49 (dd, J=10.7、4.3 Hz, 1H)、2.36 (dd, J=13.6、6.3 Hz, 1H)、2.03-2.14 (m, 1H)、1.97 (s, 3H)、1.74 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

10

20

【0297】

実施例 40 化合物 B-35 の合成

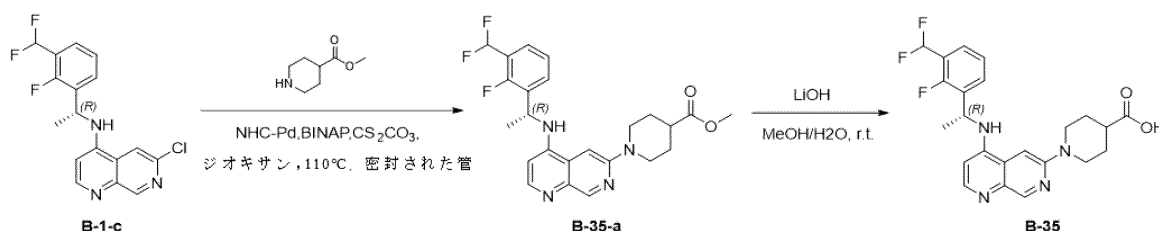
【0298】

合成経路 :

30

【0299】

【化59】



40

【0300】

ステップ 1 :

化合物 B-1-c (120 mg、0.14 mmol) 及び 4-ピペリジンギ酸メチル (244 mg、0.71 mmol) を 12 mL のジオキサンに溶解し、反応系に炭酸セシウム (333.4 mg、0.34 mmol)、BINAP (21.2 mg、0.014 mmol) 及び NHC-Pd (22.5 mg) を順次に添加し、次に窒素ガスの保護下で、密封管において 110 に加熱して一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B-35-a

50

(80 mg、黄色固体)を得て、収率は、51.1%であった。LCMS(ESI): $m/z = 459.2 [M+H]^+$ 。

【0301】

ステップ2:

化合物 B-35-a (40 mg、0.087 mmol) 及び水酸化リチウム (11 mg、0.26 mmol) を 1 mL のメタノール及び 3 mL のテトラヒドロフランに溶解し、次に室温で 24 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を 1 N HCl で pH = 2-3 に調節し、次に水相を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリルで溶解して濾過して分取により精製して化合物 B-35 (3.7 mg、白色固体) を得て、収率は、9.6% であった。LCMS(ESI): $m/z = 445.2 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.84 (s, 1H)、8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、7.53 (dd, J = 16.8、7.9 Hz, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、5.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.43 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H)、2.52-2.59 (m, 1H)、2.05 (d, J = 10.1 Hz, 2H)、1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0302】

実施例 41 化合物 B-36 の合成

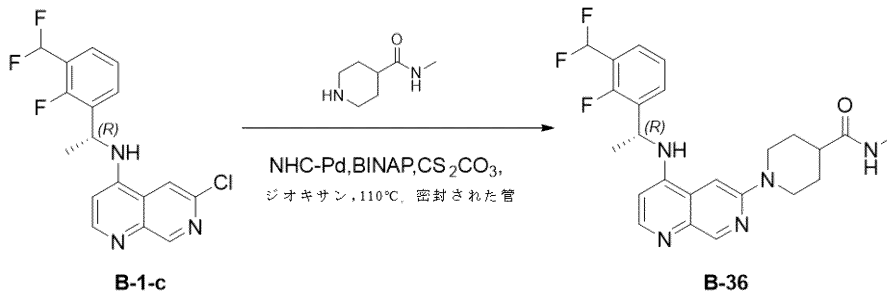
【0303】

20

合成経路:

【0304】

【化60】



30

【0305】

化合物 B-1-c (50 mg、0.14 mmol) 及び N-メチル-4-ピペリジノンホルムアミド (101 mg、0.71 mmol) を 2 mL のジオキサンに溶解し、反応系に炭酸セシウム (139 mg、0.34 mmol)、BINAP (8.8 mg、0.014 mmol) 及び NHC-Pd (7.5 mg) を順次添加し、次に、窒素ガスの保護下で、密封管において 110 に加熱して一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却して氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B-36 (15.8 mg、白色固体) を得て、収率は、24.3% であった。LCMS(ESI): $m/z = 458.2 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.83 (s, 1H)、8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.41 (s, 1H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 54.9 Hz, 1H)、6.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、5.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、4.54 (d, J = 12.5 Hz, 2H)、2.97 (t, J = 11.1 Hz, 2H)、2.74 (s, 3H)、2.45-2.52 (m, 1H)、1.88 (dd, J = 22.7、10.9 Hz, 4H)、1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

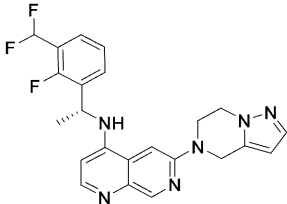
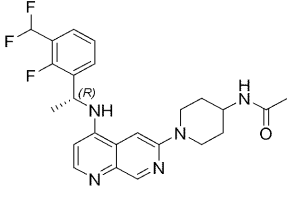
【0306】

50

下記化合物の合成は、B - 36と同様である。

【0307】

【表9】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-28		黄色固体	439.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, J=5.2 Hz, 2H), 5.15-4.98 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 2H), 1.77 (d, J=6.5 Hz, 3H)。
B-37		白色固体	458.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J=54.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.14 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=13.3, 3.2 Hz, 2H), 3.98-3.90 (m,

10

20

30

40

50

				1 H)、3.08 (t, $J=12.6$ Hz、2H)、2.01 (d, $J=9.5$ Hz、2H)、1.95 (s, 3H)、1.74 (d, $J=6.8$ Hz、3H)、1.56-1.63 (m, 2H)。	
B-38		淡緑色固体	4 5 1 . 1	^1H NMR (400 MHz、DM SO- d_6): δ 8.86 (s, 1H)、8.16-8.17 (d, $J=5.2$ Hz、1H)、7.61 (s, 1H)、7.51-7.58 (m, 2H)、7.25-7.39 (m, 3H)、6.13-6.14 (d, $J=5.2$ Hz、1H)、5.06-5.09 (m, 1H)、4.22-4.18 (m, 4H)、3.17-3.25 (s, 4H)、1.66-1.68 (d, $J=7.2$ Hz、3H)。	10
B-41		白色固体	4 3 0 . 1	^1H NMR (400 MHz、CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H)、8.14 (d, $J=5.1$ Hz、1H)、7.51-7.57 (m, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.22 (t, $J=7.7$ Hz、1H)、7.05 (t, $J=54.8$ Hz、1H)、6.24 (d, $J=5.2$ Hz、1H)、5.15-5.17 (m, 1H)、4.26 (s, 2H)、4.05-4.07 (m, 2H)、3.60-3.63 (m, 2H)、3.08 (s, 3H)、1.76 (d, $J=7.2$ Hz、3H)。	20
B-43		白色固体	4 4 6 . 1	^1H NMR (400 MHz、CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H)、8.11 (d, $J=5.4$ Hz、1H)、7.52 (q, $J=7.5$ Hz、2H)、7.40 (s, 1H)、7.22 (t, $J=7.7$ Hz、1H)、7.03 (t, $J=54.8$ Hz、1H)、6.21 (d, $J=5.5$ Hz、1H)、5.14 (q, $J=6.6$ Hz、1H)、3.78 (t, $J=5.9$ Hz、2H)、3.75-3.67 (m, 4H)、2.83-2.75 (m, 4H)、2.67 (t, $J=5.9$ Hz、2H)、1.74 (d, $J=6.8$ Hz、3H)。	30 40

【0308】

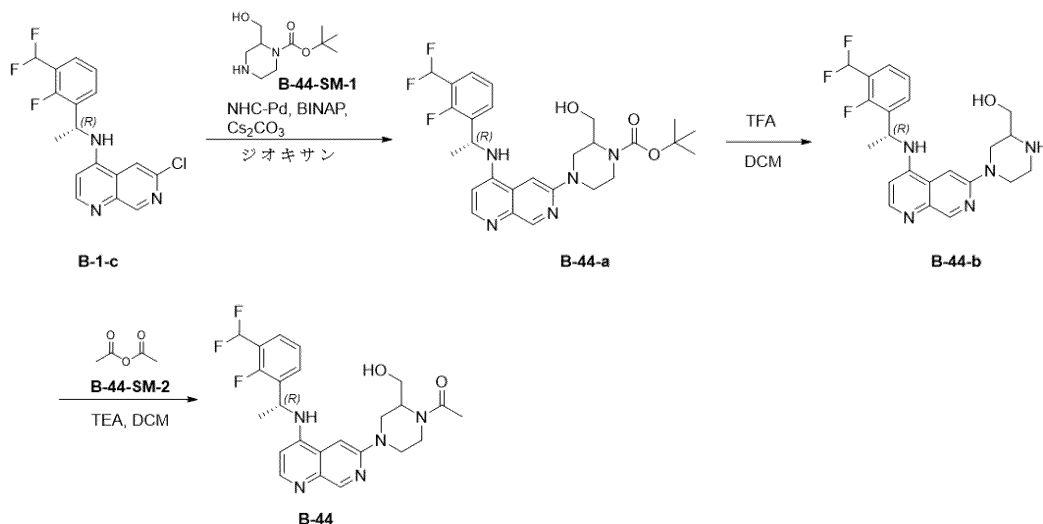
実施例 4 2 化合物 B - 4 4 の合成

【0309】

合成経路:

【0310】

【化 6 1】



10

【0311】

ステップ1:

化合物 B - 1 - c (80 mg、0.227 mmol)、化合物 B - 44 - SM - 1 (245 mg、1.136 mmol)、NHC - Pd (15 mg、0.023 mmol)、BINAP (14 mg、0.023 mmol) 及び Cs₂CO₃ (222 mg、0.68 mmol) を 5 mL のジオキサソに溶解し、窒素ガス雰囲気下で、110 で密封管において3時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 44 - a (90 mg、黄色油状物) を得て、収率は、74.4%であった。LCMS (ESI) : m/z = 531.1 [M + H]⁺。

20

【0312】

ステップ2:

化合物 B - 44 - a (90 mg、0.17 mmol) を 3 mL の DCM に溶解し、氷浴で 3 mL の TFA 溶液を滴下させ、次に室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を炭酸水素ナトリウム溶液に入れてクエ칭し、次にジクロロメタンで抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮して化合物 B - 44 - b (70 mg、黄色油状物、粗生成物) を得て、収率は、100%であった。LCMS (ESI) : m/z = 432.0 [M + H]⁺。

30

【0313】

ステップ3:

化合物 B - 44 - b (60 mg、0.0557 mmol)、化合物 B - 44 - SM - 2 (6 mg、0.0557 mmol) 及びトリエチルアミン (11 mg、0.111 mmol) を 5 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で 2 時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れ、次にジクロロメタンを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B - 44 (3.7 mg、黄色固体) を得て、収率は、14%であった。LCMS (ESI) : m/z = 474.1 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.85 (s, 1H)、8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.55 - 7.48 (m, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、4.76 (s, 1H)、4.63 - 4.31 (m, 3H)、4.21 (s, 1H)、3.9

40

50

9 - 3 . 7 3 (m , 2 H) 、 3 . 2 0 - 2 . 8 8 (m , 2 H) 、 2 . 2 2 (d d , J = 1 7 . 8 、 2 . 6 H z , 3 H) 、 1 . 7 4 (d d , J = 6 . 9 、 2 . 4 H z , 3 H) 。

【 0 3 1 4 】

下記化合物の合成は、B - 4 4 と同様である。

【 0 3 1 5 】

【 表 1 0 】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B - 4 5		黄色 固体	4 7 4 . 1	¹ H NMR (400MHz、CD ₃ OD) δ 8.86 (d, J=4.4Hz, 1H)、8.10 (dd, J=5.3、3.3Hz, 1H)、7.57-7.47 (m, 2H)、7.33 (d, J=5.4Hz, 1H)、7.22 (t, J=7.7Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.8Hz, 1H)、6.20 (dd, J=5.4、2.8Hz, 1H)、5.14 (q, J=6.9Hz, 1H)、4.75-4.61 (m, 1H)、4.50 (d, J=13.6Hz, 1H)、4.28 (d, J=13.6Hz, 1H)、4.03 (dd, J=29.0、12.4Hz, 1H)、3.70-3.58 (m, 2H)、3.49 (ddd, J=32.3、22.1、6.7Hz, 2H)、3.15 (ddd, J=28.4、16.5、7.6Hz, 1H)、2.21 (d, J=6.7Hz, 3H)、1.74 (d, J=6.8Hz, 3H)。
B - 4 7			4 7 4 . 1	¹ H NMR (400MHz、CD ₃ OD) δ 8.85 (d, J=4.6Hz, 1H)、8.12-8.05 (m, 1H)、7.56-7.47 (m, 2H)、7.34 (d, J=5.4Hz, 1H)、7.22 (t, J=7.7Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.8Hz, 1H)、6.19 (d, J=5.4Hz, 1H)、5.14 (q, J=6.7Hz, 1H)、4.82 (s, 1H)、4.75-4.61 (m, 1H)、4.50 (d, J=13.4Hz, 1H)、4.29 (d, J=13.4Hz, 1H)、4.03 (dd, J=25.4、13.3Hz, 1H)、3.70-3.58 (m, 2H)、3.57-3.46 (m, 1H)、3.22-3.05 (m, 1H)、2.21 (d, J=7.4Hz, 3H)、1

10

20

30

40

				. 7 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。
--	--	--	--	-------------------------------------

50

【 0 3 1 6 】

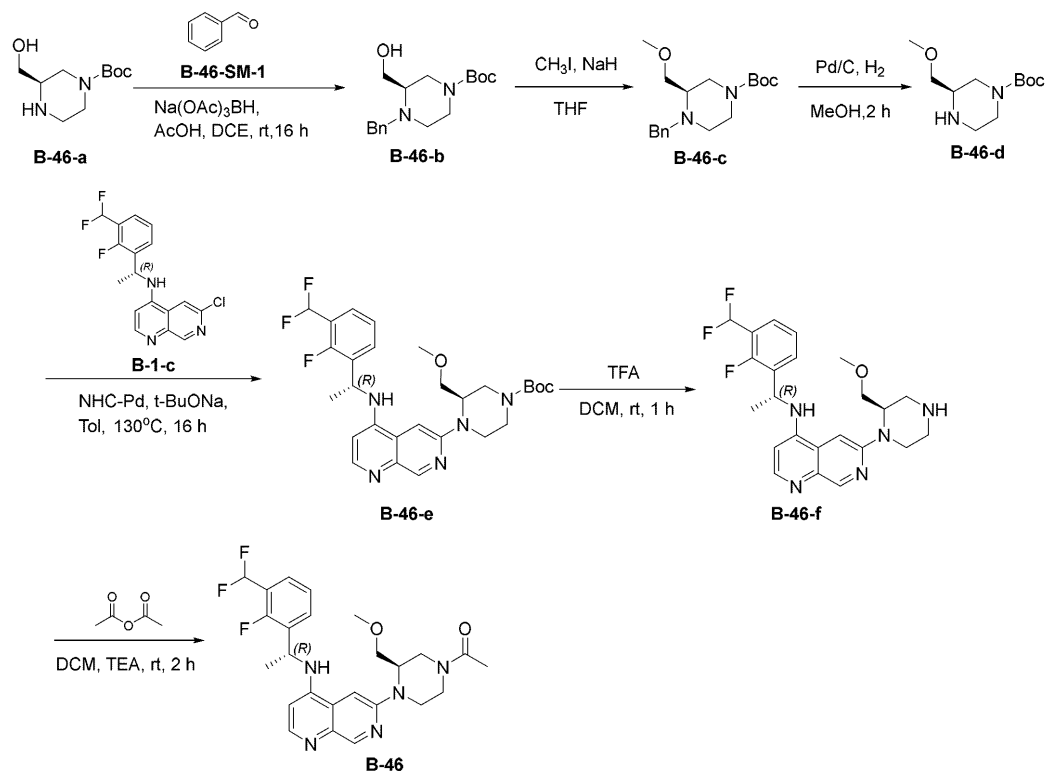
実施例 4 3 化合物 B - 4 6 の合成

【 0 3 1 7 】

合成経路：

【 0 3 1 8 】

【 化 6 2 】



10

20

【 0 3 1 9 】

ステップ 1：

化合物 B - 4 6 - a (2 . 0 g 、 9 . 3 m m o l) 、 化合物 B - 4 6 - S M - 1 (1 . 1 8 g 、 1 1 . 1 m m o l) 、 AcOH (5 5 6 m g 、 9 . 3 m m o l) を DCE (3 0 m L) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、0 でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 . 5 5 g 、 1 2 . 0 m m o l) を添加し、次に室温で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥濃縮して黄色油状の化合物 B - 4 6 - b (1 . 6 g 、 収率が 5 7 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 307.2 [M+H]^+$ 。

30

【 0 3 2 0 】

ステップ 2：

化合物 B - 4 6 - b (6 0 0 m g 、 1 . 9 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、0 まで冷却し、0 で NaH (1 5 8 m g 、 3 . 9 5 m m o l) を添加し、30 分間攪拌した後、そこにヨウ化メチル (3 6 4 m g 、 2 . 5 6 m m o l) を添加し、室温で 3 h 反応させ、完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム水溶液でクエ칭ングして抽出し、有機相を減圧下で濃縮して黄色油状の化合物 B - 4 6 - c (5 5 0 m g 、 収率が 8 7 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 321.2 [M+H]^+$ 。

40

【 0 3 2 1 】

ステップ 3：

化合物 B - 4 6 - c (5 5 0 m g 、 1 . 7 m m o l) 、 Pd/C (5 5 0 m g) をメタノール (1 0 m L) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、水素ガスの条件下で室温で 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を

50

シリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 46 - d (260 mg、収率が 76%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 231.2 [M+H]^+$ 。

【0322】

ステップ4:

化合物 B - 46 - d (260 mg、1.1 mmol)、化合物 B - 1 - c (135 mg、0.38 mmol)、NHC - Pd (26 mg、0.04 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (111 mg、1.1 mmol) をトルエン (5 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、130 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に冷却し、反応液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 46 - e (25 mg、収率が 4%であり)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 546.3 [M+H]^+$ 。

10

【0323】

ステップ5:

化合物 B - 46 - e (25 mg、0.05 mmol) を DCM (2 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、そこにトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加して室温で 1 h 攪拌した。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮して黄色油状の化合物 B - 46 - f (20 mg、収率が 98%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 446.2 [M+H]^+$ 。

【0324】

ステップ6:

化合物 B - 46 - f (20 mg、0.04 mmol)、無水酢酸 (4.6 mg、0.04 mmol)、トリエチルアミン (14 mg、0.12 mmol) を DCM (2 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、室温で 2 h 攪拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物を prep - HPLC により精製して白色固体の化合物 B - 46 (4.1 mg、収率が 20%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 488.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 1H)、7.52 (q, J = 8.0 Hz, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.20 (dd, J = 5.5、1.7 Hz, 1H)、5.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、5.03 - 4.68 (m, 1H)、4.61 - 4.53 (m, 1H)、4.27 - 4.18 (m, 1H)、4.11 - 3.97 (m, 1H)、3.58 - 3.47 (m, 2H)、3.46 - 3.32 (m, 4H)、3.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H)、3.13 - 3.03 (m, 1H)、2.19 (d, J = 12.0 Hz, 3H)、1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

【0325】

下記化合物の合成は、B - 46 と同様である。

【0326】

40

50

【表 1 1】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-48		白色固体	488.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=5.4, 3.7 Hz, 1H), 7.51 (q, J=7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J=54.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 1H), 5.14 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.98-4.95 (m, 0.5H), 4.70-4.66 (m, 0.5H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.19 (d, J=11.2 Hz, 3H), 1.74 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

10

20

【0327】

実施例 44 化合物 B-49 の合成

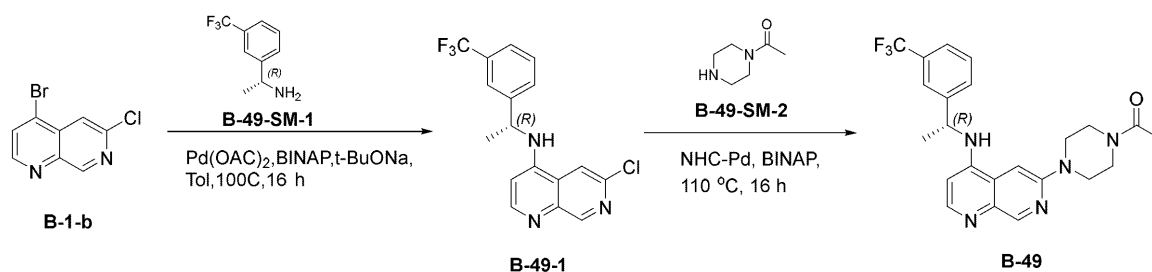
30

【0328】

合成経路:

【0329】

【化63】



40

【0330】

ステップ 1:

ナトリウム tert - ブトキシド (55 mg、0.57 mmol) を化合物 B-1-b (100 mg、0.28 mmol)、化合物 B-49-SM-1 (60 mg、0.31 mmol)、Pd(OAc)₂ (7.0 mg、0.028 mmol) 及び BINAP (35 mg、0.056 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に添加し、均一に攪拌した後、反応液を窒素ガスの保護下で 100 で一晩反応させた。反応終了後、反応液を室温まで

50

冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体の化合物 B - 49 - 1 (80 mg、収率が 55%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 352.1 [M+H]^+$ 。

【0331】

ステップ 2 :

$CaCO_3$ (222 mg、0.68 mmol) を化合物 B - 49 - 1 (80 mg、0.23 mmol)、B - 49 - SM - 2 (145 mg、1.1 mmol)、NHC - Pd (15 mg、0.023 mmol) 及び BINAP (14 mg、0.023 mmol) のジオキサン溶液に添加し、110 で、窒素ガスの保護下で一晩反応させた。完全に反応させた後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、酢酸エチルで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を得て、粗生成物を逆相分取により B - 49 (33.7 mg、収率が 34%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 444.1 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.87 (s, 1H)、8.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.54 - 7.52 (m, 2H)、7.43 (s, 1H)、6.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)、4.93 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.80 - 3.65 (m, 8H)、2.18 (s, 3H)、1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

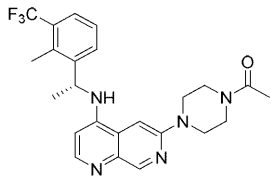
【0332】

下記化合物の合成は、B - 49 と同様である。

20

【0333】

【表 12】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : $m/z [M+H]^+$	1H NMR
B - 50		白色固体	458.0	1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 8.87 (s, 1H)、8.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.80 - 3.66 (m, 8H)、2.61 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)、1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

30

40

【0334】

実施例 45 化合物 B - 51 の合成

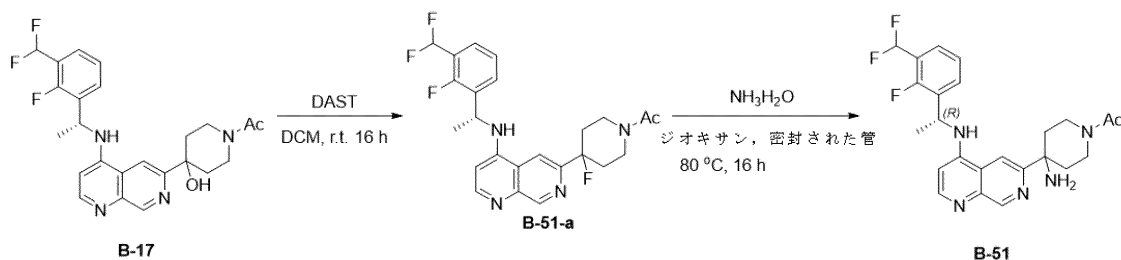
【0335】

合成経路 :

【0336】

50

【化64】



【0337】

10

ステップ1:

化合物 B - 17 (55 mg、0.12 mmol) 及び DAST (38.7 mg、0.24 mmol) を 4 mL のジクロロメタンに溶解した。窒素ガスの保護下で、室温雰囲気下で、一晚攪拌して反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮して化合物 B - 51 - a (70 mg、黄色油状物、粗生成物) を得て、収率は、100%であった。LCMS (ESI): $m/z = 461 [M + H]^+$ 。

【0338】

20

ステップ2:

化合物 B - 51 - a (70 mg、0.152 mmol) を 2 mL のアンモニア水及び 1 mL のジオキサン溶液に溶解し、次に窒素ガスの保護下で、80 で、密封管において 16 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れてクエチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を分取により精製して化合物 B - 51 (2.3 mg、黄色固体) を得て、収率は、3.3%であった。LCMS (ESI): $m/z = 458.1 [M + H]^+$ 、 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD): 9.16 (s, 1H)、8.43 - 8.33 (m, 2H)、7.54 (dt, $J = 15.1, 7.1$ Hz, 2H)、7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、4.11 (dt, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H)、3.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H)、3.54 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H)、2.48 - 2.36 (m, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.96 - 1.82 (m, 2H)、1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

30

【0339】

実施例 46 化合物 B - 52 の合成

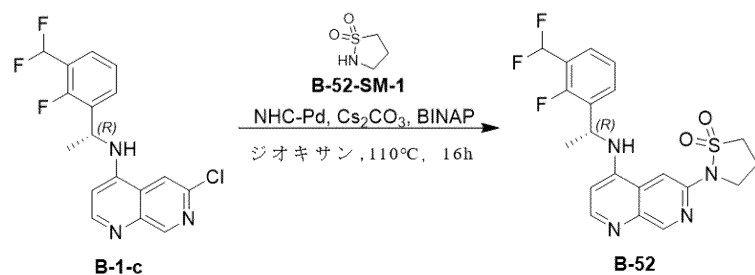
【0340】

合成経路:

【0341】

【化65】

40



【0342】

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 - c (48 mg、0.14 mmol)、化合物 B - 5

50

2 - S M - 1 (3 3 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 、 炭酸セシウム (1 3 4 m g 、 0 . 4 1 m m o l) 、 B I N A P (1 7 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) 、 N H C - P d (1 8 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をまずフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次に p r e p - H P L C により精製して白色固体 (2 0 . 2 m g 、 収率が 3 4 % であった) を得た。LCMS (E S I) : $m/z = 437.0$ [$M+H$] ⁺、¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 8 . 9 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 2 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 8 (s , 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 4 8 (m , 3 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 0 9 (m , 2 H) 、 6 . 2 7 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) 、 5 . 1 1 (m , 1 H) 、 4 . 0 7 - 3 . 9 1 (m , 2 H) 、 3 . 5 7 - 3 . 5 2 (m , 2 H) 、 2 . 5 0 - 2 . 4 4 (m , 2 H) 、 1 . 6 8 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

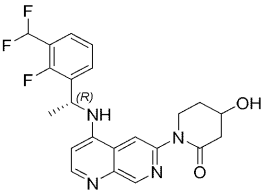
10

【 0 3 4 3 】

下記化合物の合成は、B - 5 2 と同様である。

【 0 3 4 4 】

【 表 1 3 】

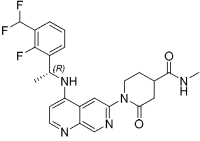
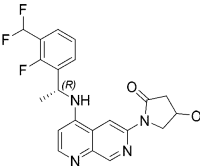
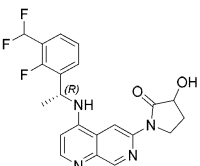
番号	構造	性状	LCMS (E S I) : m/z [$M+H$] ⁺	¹ H NMR
B - 5 4		白色固体	4 3 1 . 0	¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : δ 9 . 0 7 (s , 1 H) 、 8 . 3 9 (s , 1 H) 、 8 . 3 8 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 5 7 - 7 . 4 9 (m , 2 H) 、 7 . 2 0 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 6 . 8 9 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 3 9 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 5 . 1 6 (q , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、 4 . 3 3 - 4 . 3 1 (m , 1 H) 、 4 . 1 4 - 4 . 0 8 (m , 1 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 7 (m , 1 H) 、 2 . 9 1 - 2 . 8 6 (m , 1 H) 、 2 . 6 1 - 2 . 5 7 (m , 1 H) 、 2 . 2 6 - 2 . 2 2 (m , 1 H) 、 2 . 0 8 - 2 . 0 3 (m , 1 H) 、 1 . 7 2 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

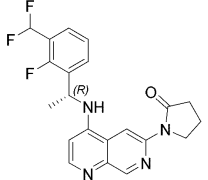
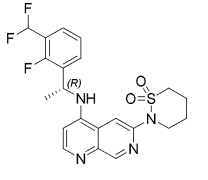
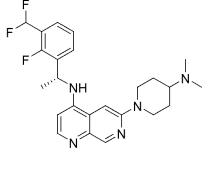
20

30

40

50

B-55		白色固体	472.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.07 (s, 1H)、8.38 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.63–7.38 (m, 2H)、7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.03 (t, $J=54.8$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)、5.16 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.04–3.85 (m, 2H)、3.02–2.91 (m, 1H)、2.85–2.74 (m, 4H)、2.72 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、2.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、2.16 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、1.73 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	10
B-57		白色固体	417.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.01 (t, $J=1.0$ Hz, 1H)、8.88 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)、8.35 (dd, $J=5.2$ 、3.0 Hz, 1H)、7.71 (dd, $J=15.8$ 、7.2 Hz, 1H)、7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、7.43–7.07 (m, 2H)、6.28 (dd, $J=7.4$ 、5.4 Hz, 1H)、5.34 (dd, $J=12.1$ 、3.3 Hz, 1H)、5.13–5.06 (m, 1H)、4.45 (s, 1H)、4.23 (ddd, $J=33.4$ 、11.4、4.9 Hz, 1H)、4.00 (dd, $J=49.7$ 、11.3 Hz, 1H)、2.96 (ddd, $J=17.1$ 、5.9、2.6 Hz, 1H)、2.47–2.36 (m, 1H)、1.67 (dd, $J=6.8$ 、2.6 Hz, 3H)。	20
B-58		白色固体	417.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.03 (s, 1H)、8.82 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)、7.54 (dt, $J=25.1$ 、6.9 Hz, 2H)、7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J=54.8$ Hz, 1H)、6.37 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)、5.18 (q, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.60 (40

				dd, $J=9.5$ 、 8.2 Hz, 1 H)、 4.31 (dd, $J=10.7$ 、 9.1 Hz, 1 H)、 $4.04-3.95$ (m, 1 H)、 2.61 (dt, $J=10.6$ 、 6.5 Hz, 1 H)、 $2.10-1.97$ (m, 1 H)、 1.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。
B-59		白色固体	401.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO}-d_6$): δ 9.01 (s, 1 H)、8.86 (s, 1 H)、8.35 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H)、7.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)、7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H)、7.52 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H)、7.31-7.22 (m, 2 H)、6.28 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H)、5.10 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H)、4.17 (dt, $J=10.5$ 、 7.3 Hz, 1 H)、4.06 (dt, $J=10.6$ 、 6.6 Hz, 1 H)、2.63 (td, $J=7.7$ 、 7.3 、 2.3 Hz, 2 H)、2.13 (q, $J=7.2$ 、 6.8 Hz, 2 H)、1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。
B-60		白色固体	451.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO}-d_6$): δ 9.04 (s, 1 H)、8.42 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H)、8.37 (s, 1 H)、7.83 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H)、7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H)、7.53 (t, $J=7.0$ Hz, 1 H)、7.29-7.12 (m, 2 H)、6.33 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)、5.14-5.07 (m, 1 H)、3.97-3.86 (m, 2 H)、3.41-3.33 (m, 2 H)、2.29-2.20 (m, 2 H)、2.00-1.87 (m, 2 H)、1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。
B-61		黄色固体	444.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1 H)、8.13 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H)、7.58-7.46 (m, 3 H)、7.24 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H)、7.03 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H)、6.27 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H)、5.18 (

10

20

30

40

				q, $J=6.9$ Hz, 1 H)、 4.73 (d, $J=13.5$ Hz, 2 H)、 $3.48-3.39$ (m, 1 H)、 3.02 (t, $J=12.9$ Hz, 2 H)、 2.87 (s, 6 H)、 2.21 (d, $J=12.4$ Hz, 2 H)、 $1.86-1.73$ (m, 5 H)。
--	--	--	--	---

50

【 0 3 4 5 】

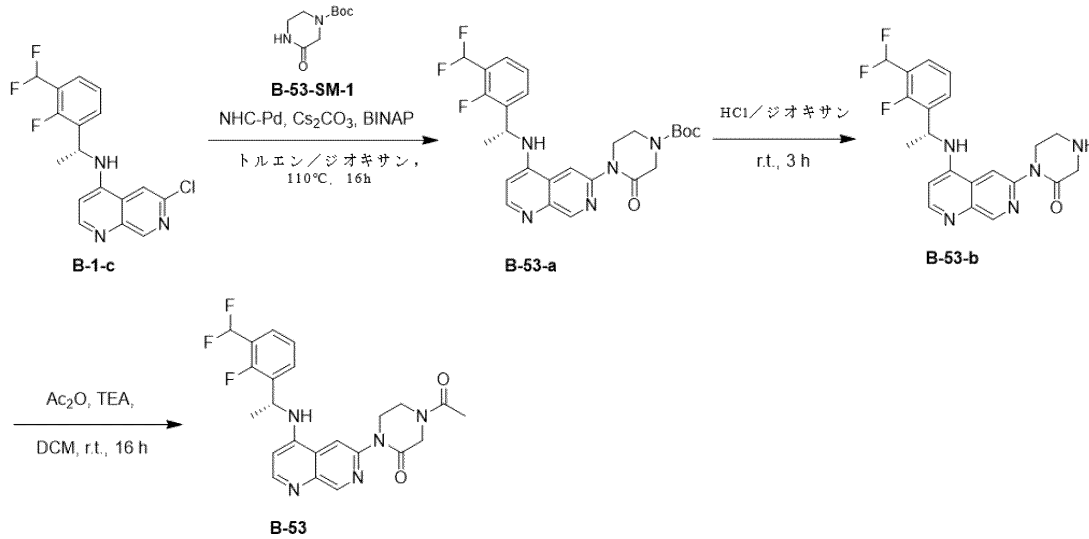
実施例 4 7 化合物 B - 5 3 の合成

【 0 3 4 6 】

合成経路：

【 0 3 4 7 】

【 化 6 6 】



10

20

【 0 3 4 8 】

ステップ 1：

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 - c (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 B - 5 3 - S M - 1 (1 1 4 m g 、 0 . 5 7 m m o l) 、 トルエン / 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L 、 v / v = 1 : 1) 、 炭酸セシウム (2 7 8 m g 、 0 . 8 5 m m o l) 、 B I N A P (3 5 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) 、 N H C - P d (3 8 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 1 1 0 で一晩 (1 6 時間) 攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して茶色固体 B - 5 3 - a (1 0 0 m g 、 収率が 6 8 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 516.2 [M+H]^+$ 。

30

【 0 3 4 9 】

ステップ 2：

乾燥したフラスコに化合物 B - 5 3 - a (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 H C l / 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) を順次添加した。室温で 3 時間攪拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過し、スピン乾燥させて茶色固体 B - 5 3 - b (6 0 m g 、 収率が 7 4 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 416.2 [M+H]^+$ 。

40

【 0 3 5 0 】

ステップ 3：

乾燥したフラスコに化合物 B - 5 3 - b (6 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 ジクロロメタン (4 m L) 、 トリエチルアミン (4 4 m g 、 0 . 4 3 m m o l) 、 無水酢酸 (1 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を順次添加した。室温で一晩攪拌した。完全に反応させた後に水を添加して希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機相をスピン乾燥させ、残留物を p r e p - H P L C により精製して白色固体 B - 5 3 (2 0 . 6 m g 、 収率が 3 1 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 458.1 [M+H]^+$ 、 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 9 . 0 7 (s , 1 H) 、 8 . 5 8 (s , 1 H) 、 8 . 4 2 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 7 8 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 6 0 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 3 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 0

50

9 (m, 2 H)、6.33 (d, J = 5.4 Hz, 1 H)、5.11 (p, J = 6.8 Hz, 1 H)、4.47 - 4.24 (m, 2 H)、4.16 - 3.73 (m, 4 H)、2.11 (d, J = 7.7 Hz, 3 H)、1.65 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。

【0351】

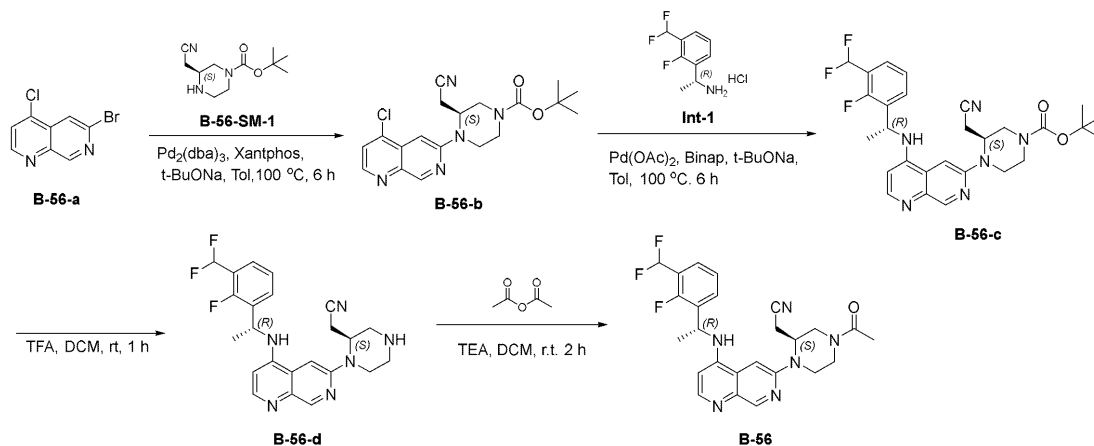
実施例 48 化合物 B - 56 の合成

【0352】

合成経路：

【0353】

【化67】



10

20

【0354】

ステップ 1：

化合物 B - 56 - a (227 mg、0.93 mmol)、B - 56 - SM - 1 (250 mg、1.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (85 mg、0.09 mmol)、Xantphos (107 mg、0.18 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (267 mg、2.8 mmol) をトルエン (10 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、100 で窒素ガスの保護下で 6 h 反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させて濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 56 - b (60 mg、収率が 16.8%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 388.1 [M + H]⁺。

30

【0355】

ステップ 2：

化合物 B - 56 - b (60 mg、0.16 mmol)、Int - 1 (39 mg、0.17 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.5 mg、0.02 mmol)、BINAP (19 mg、0.04 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (30 mg、0.4 mmol) をトルエン (10 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、100 で 6 h 反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させて濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 56 - c (50 mg、収率が 60%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 541.2 [M + H]⁺。

40

【0356】

ステップ 3：

化合物 B - 56 - c (50 mg、0.09 mmol) をジクロロメタン (3 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、そこにトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加して室温で 1 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 約 8 に調節した後に酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮して黄色油状の化合物 B - 56 - d (30 mg、収率が 75%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 441.2 [M + H]⁺。

50

【0357】

ステップ4:

化合物 B - 56 - d (30 mg、0.07 mmol)、無水酢酸 (7 mg、0.07 mmol)、トリエチルアミン (21 mg、0.21 mmol) を DCM (2 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、室温で 2 h 攪拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物を prep-HPLC により精製して白色固体の化合物 B - 56 (4.8 mg、収率が 15% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 483.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): 8.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)、8.14 (dd, $J = 5.3$ 、 1.5 Hz, 1H)、7.52 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、5.24 (d, $J = 27.4$ Hz, 1H)、5.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)、4.73 - 4.51 (m, 1H)、4.26 - 4.04 (m, 2H)、3.54 - 3.41 (m, 1H)、3.24 (dd, $J = 13.7$ 、 3.8 Hz, 1H)、3.14 - 3.06 (m, 1H)、2.97 - 2.72 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

【0358】

実施例 49 化合物 B - 62 の合成

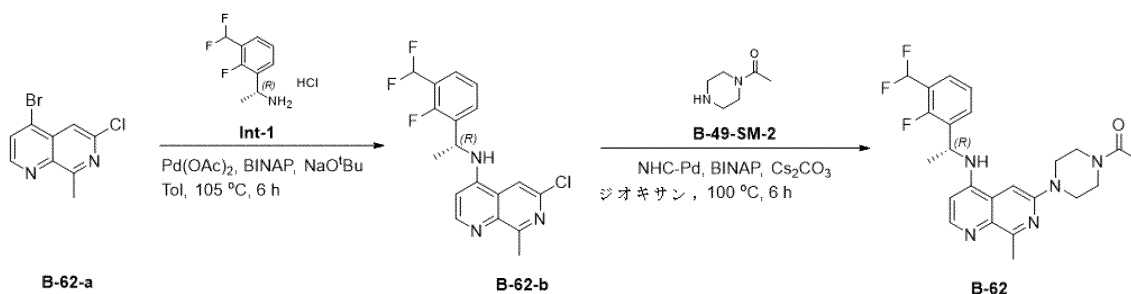
【0359】

合成経路:

20

【0360】

【化68】



30

【0361】

ステップ1:

窒素ガスの保護下で、化合物 B - 62 - a (45 mg、0.18 mmol) 及び化合物 Int - 1 (40 mg、0.18 mmol) を溶解したトルエン (10 mL) 溶液に、Pd(OAc)₂ (4 mg、0.018 mmol)、BINAP (12 mg、0.018 mmol) 及びナトリウム tert - ブトキッド (52 mg、0.54 mmol) を添加し、均一に混合した後、反応液を窒素ガスの保護下で 105 °C まで徐々に昇温して 6 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 62 - b (40 mg、収率が 63% であった) を得た。

40

【0362】

ステップ2:

窒素ガスの保護下で、化合物 B - 62 - b (35 mg、0.1 mmol) 及びアセチルピペラジン (15 mg、0.12 mmol) を溶解したジオキサン (10 mL) 溶液に、NHC - Pd (7 mg、0.01 mmol)、BINAP (7 mg、0.01 mmol) 及び炭酸セシウム (120 mg、0.4 mmol) を添加し、均一に混合した後、反応液を窒素ガスの保護下で 100 °C まで徐々に昇温して 6 時間反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して化合物 B - 62 (4.4 mg

50

、黄色固体)を得て、収率は、10%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 458.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、7.53 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H)、7.42 - 7.07 (m, 4H)、6.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、5.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.68 - 3.59 (m, 6H)、3.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0363】

下記化合物の合成は、B-62と同様である。

【0364】

【表14】

10

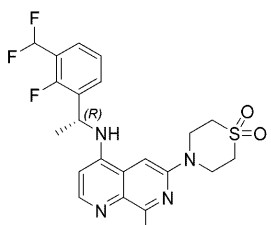
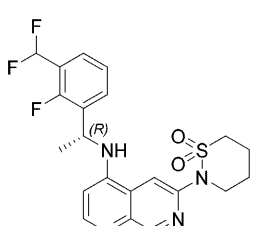
番号	構造	性状	LCMS (ESI) : $m/z [M+H]^+$	1H NMR
B-63		黄色固体	488.0	1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 8.08 (dd, $J = 5.3, 2.8$ Hz, 1H)、7.51 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 2H)、7.13 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 3.1$ Hz, 3H)、6.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、5.12 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H)、4.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、4.75 - 4.58 (m, 1H)、4.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H)、4.02 (dd, $J =$

20

30

40

50

				27.0、12.7 Hz, 1 H)、3.68-3.47 (m, 3 H)、3.29-2.99 (m, 2 H)、2.81 (d, $J=2.1$ Hz, 3 H)、2.21 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H)、1.73 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。	
B-64		黄色固体	466.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (s, 1 H)、7.57-7.48 (m, 2 H)、7.40 (s, 1 H)、7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H)、7.00 (t, $J=55.2$ Hz, 1 H)、5.77 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H)、4.31-4.28 (m, 4 H)、3.18-3.15 (m, 4 H)、2.75 (s, 3 H)、1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。	10
B-65		白色固体	465.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.92 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H)、8.52 (s, 1 H)、8.17 (s, 1 H)、7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H)、7.52 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H)、7.40-7.08 (m, 2 H)、5.79 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H)、3.92 (dt, $J=8.2, 4.1$ Hz, 2 H)、3.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H)、2.79 (s, 3 H)、2.24 (q, $J=6.1$ Hz, 2 H)、2.01-1.90 (m, 3 H)、1.62 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H)。	20 30

【0365】

実施例 50 化合物 B-66 の合成

【0366】

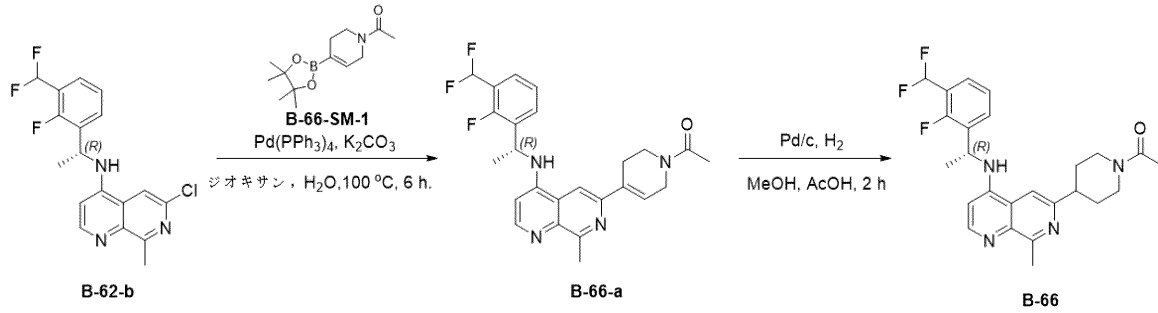
合成経路：

【0367】

40

50

【化 6 9】



10

【0368】

ステップ1:

化合物 B - 62 - b (70 mg、0.19 mmol) 及び B - 66 - SM - 1 (96 mg、0.38 mmol) を 5 mL の 1, 4 - ジオキササン及び 1 mL の水に溶解し、溶液に Pd (P P h ₃)₄ (44 mg、0.04 mmol) 及び炭酸カリウム (79 mg、0.57 mmol) を添加し、次に窒素ガスの保護下で、100 で 6 時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後、冷却して減圧下で濃縮し、水を添加して反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を収集した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して濃縮して化合物 B - 66 - a (85 mg、黄色油状物) を得て、収率は、71%であった。

20

【0369】

ステップ2:

化合物 B - 66 - a (50 mg、0.11 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解し、反応系に少量の酢酸 (1 - 2 滴) を添加してパラジウム炭素 (25 mg) を添加し、次に水素ガス雰囲気下で、室温で 2 h 攪拌して反応させた。完全に反応させた後、反応液を濾過して濃縮し、有機相を分取により精製して化合物 B - 66 (14.4 mg、白色固体) を得て、収率は、29%であった。LCMS (ESI): m/z = 457.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆): 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.63 - 7.47 (m, 3H)、7.43 - 7.08 (m, 2H)、6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.07 (q、J = 6.8 Hz, 1H)、4.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、3.99 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、3.21 (t, J = 12.9 Hz, 1H)、3.01 (dtd, J = 11.9、8.3、4.2 Hz, 1H)、2.81 (s, 3H)、2.73 - 2.60 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)、2.03 - 1.87 (m, 2H)、1.75 (dddd, J = 20.8、12.4、8.6、4.0 Hz, 2H)、1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

【0370】

実施例 51 化合物 B - 67 の合成

【0371】

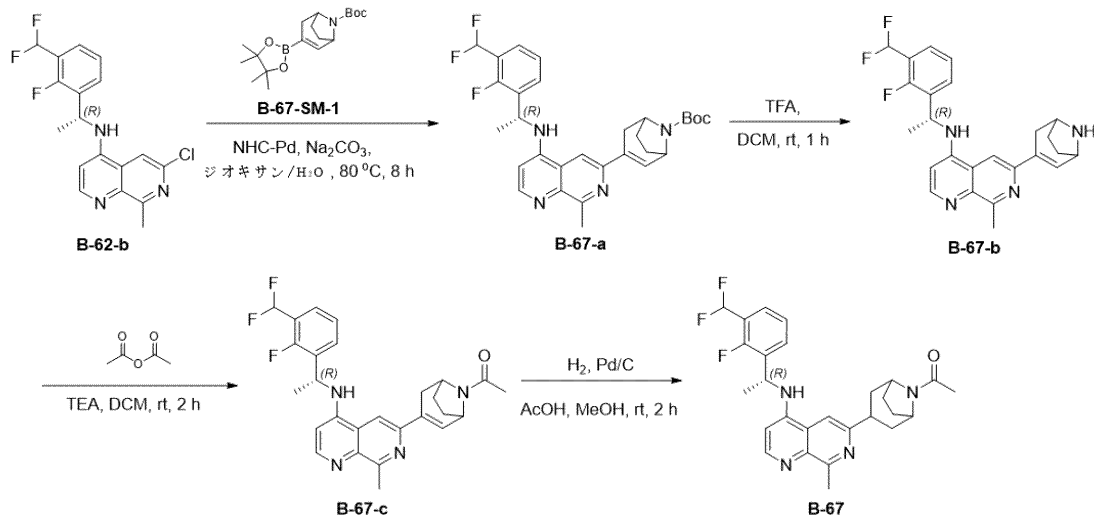
合成経路:

【0372】

40

50

【化 7 0】



10

【 0 3 7 3】

ステップ 1:

窒素ガスの保護下で、化合物 B - 6 2 - b (2 0 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 及び化合物 B - 6 7 - S M - 1 (2 2 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) を溶解したジオキサソラン / 水 (1 0 m L / 2 m L) 溶液に、NHC - Pd (7 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 及び炭酸ナトリウム (1 1 6 m g 、 1 . 1 0 m m o l) を添加し、均一に混合した後、反応液を窒素ガスの保護下で 8 0 °C まで徐々に昇温して 8 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 6 7 - a (3 0 0 m g 、 収率が 9 9 % であった) を得た。

20

【 0 3 7 4】

ステップ 2:

窒素ガスの保護下で、化合物 B - 6 7 - a (3 0 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) を溶解した D C M (2 0 m L) 溶液に、T F A (2 5 m L) を添加して均一に混合した後、室温で 1 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 6 7 - b (1 7 3 m g 、 収率が 7 2 % であった) を得た。

30

【 0 3 7 5】

ステップ 3:

化合物 B - 6 7 - b (1 7 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液にトリエチルアミン (6 9 m g) 、無水酢酸 (3 5 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を添加し、反応を室温の条件下で 2 時間行った。完全に反応させた後、ジクロロメタンで 3 回抽出して有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をガラスシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 6 7 - c (1 7 3 m g 、 黄色油状) を得て、収率は、9 3 % であった。

40

【 0 3 7 6】

ステップ 4:

化合物 B - 6 7 - c (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に Pd / C (2 5 m g) 、酢酸 (2 0 m g) を添加して反応を室温の条件下で水素ガスに置いて 2 時間行った。完全に反応させた後、反応液を飽和食塩水に入れ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を収集して乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をガラスシリカゲルカラムにより精製して白色固体の化合物 B - 6 7 (1 8 . 9 m g 、 収率が 3 7 . 8 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 8 3 . 2 [M + H] ⁺、¹H N M R (4 0 0

50

MHz、DMSO- d_6) : 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.53 (m, 3H)、7.42 - 7.02 (m, 2H)、6.26 (dd, $J = 5.6$ 、 1.8 Hz, 1H)、5.06 (m, 1H)、4.62 (m, 1H)、4.44 - 4.20 (m, 1H)、3.46 - 3.35 (m, 1H)、2.79 (s, 3H)、2.11 - 2.00 (m, 5H)、1.96 - 1.75 (m, 6H)、1.65 (m, 3H)。

【0377】

実施例52 化合物B-68の合成

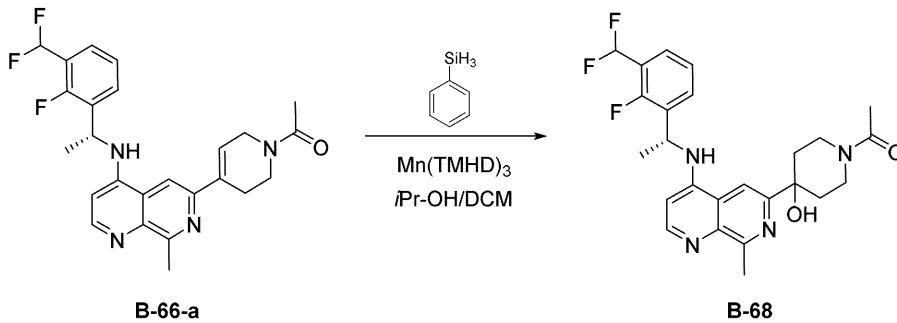
【0378】

合成経路：

10

【0379】

【化71】



20

【0380】

化合物B-66-a (40 mg、0.09 mmol)、Mn(TMHD)₃ (11 mg、0.02 mmol)を*i*Pr-OH/DCM (5 mL/0.5 mL)に順次に添加し、常温で0.5時間攪拌し、次にフェニルシラン (24 mg、0.2 mmol)を反応に添加し、30℃で3時間攪拌し、完全に反応させた後、酢酸エチルで3回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で3回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、Prep-HPLCにより精製して化合物B-68 (14.2 mg、収率が35%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 473.1$ [$M+H$]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.59 - 7.44 (m, 2H)、7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、5.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、4.52 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)、3.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)、3.75 - 3.61 (m, 1H)、3.21 (dd, $J = 12.9$ 、 10.3 Hz, 1H)、2.90 (s, 3H)、2.43 - 2.23 (m, 2H)、2.19 (s, 3H)、1.90 - 1.70 (m, 5H)。

30

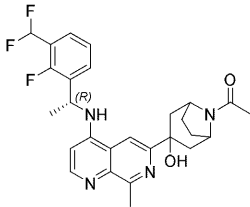
【0381】

下記化合物の合成は、B-68と同様である。

【0382】

40

【表 15】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-69		白色 固体	499.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.48 (s, 1H)、8.34 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.73 (d, J=7.0 Hz, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.40-7.00 (m, 2H)、6.39-6.21 (m, 1H)、5.1-5.02 (m, 1H)、4.98 (s, 1H)、4.46 (s, 1H)、4.22 (s, 1H)、3.24 (m, 1H)、3.04 (m, 1H)、2.82 (s, 3H)、2.01 (m, 5H)、1.65 (m, 4H)、1.43 (m, 3H)。

10

20

【0383】

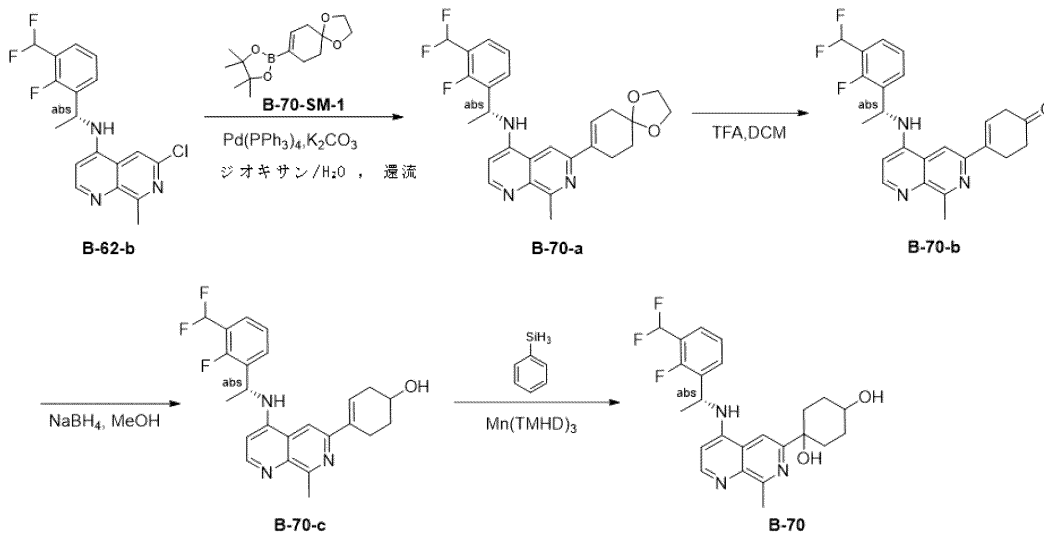
実施例 53 化合物 B-70 の合成

【0384】

合成経路：

【0385】

【化72】



30

40

【0386】

ステップ 1：

ジオキサソラン/水 (5 : 1、12 mL) に化合物 B-62-b (200 mg、0.55 mmol)、化合物 B-70-SM-1 (290 mg、1.1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (126 mg、0.11 mmol)、K₂CO₃ (226 mg、1.6 mmol) を添加し、窒素ガスの保護下で12時間還流して攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、酢酸エチルで3回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で3回洗浄し、有機相を無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーカラム (PE : EA = 3 : 1) により精製して化合物 B - 70 - a (200 mg、収率が 78%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 470.1 [M+H]^+$ 。

【0387】

ステップ 2 :

DCM (15 mL) に化合物 B - 70 - a (200 mg、0.43 mmol) を添加し、0 で TFA (1.5 mL) を滴下させて完全に反応させた後、有機相を濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製して化合物 B - 70 - b (400 mg、収率が 98%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 426.1 [M+H]^+$ 。

10

【0388】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 70 - b (140 mg、0.33 mmol) を MeOH (10 mL) に添加し、低温で水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、1.3 mmol) を滴下させ、常温で 2 時間攪拌し、完全に反応させた後、ジクロロメタンで 3 回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製して化合物 B - 70 - c (50 mg、収率が 36%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 428.1 [M+H]^+$ 。

20

【0389】

ステップ 4 :

化合物 B - 70 - c (40 mg、0.09 mmol)、Mn (TMHD)₃ (11 mg、0.02 mmol) を iPrOH / DCM (5 mL / 0.5 mL) に順次に添加し、常温で 0.5 時間攪拌し、次にフェニルシラン (24 mg、0.2 mmol) を反応に添加し、30 で 3 時間攪拌し、完全に反応させた後、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、Prep - HPLC により精製して化合物 B - 70 (12.5 mg、収率が 30%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 446.1 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.33 (dd, J = 5.5、1.8 Hz, 1H)、8.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、7.57 - 7.47 (m, 2H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、6.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.20 - 5.04 (m, 1H)、3.83 (dd, J = 9.2、6.2 Hz, 1H)、2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H)、2.56 (t, J = 11.1 Hz, 1H)、2.38 - 2.01 (m, 2H)、1.96 - 1.59 (m, 8H)。

30

【0390】

実施例 54 化合物 B - 71 の合成

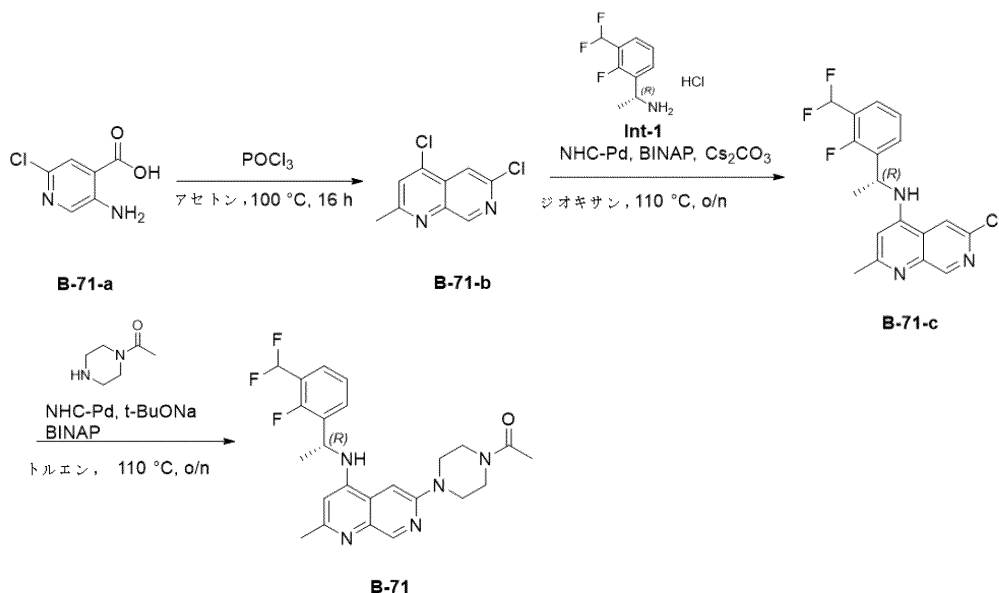
【0391】

合成経路 :

【0392】

40

【化 7 3】



10

【 0 3 9 3】

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 B - 7 1 - a (5 0 0 m g 、 2 . 9 m m o l) 、 オキシ塩化リン (1 0 m L) 、 アセトン (8 4 0 m g 、 1 4 . 5 m m o l) を順次添加し、100 で一晩攪拌して反応させた。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、2 mol / L の水酸化ナトリウム溶液でクエ칭ングして pH を 1 0 - 1 4 に調節し、酢酸エチルで抽出し (2 0 m L * 3) 、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥濾過し、減圧下で濃縮して茶色固体 B - 7 1 - b (4 8 0 m g 、 収率が 7 8 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 2 1 3 . 0 [M + H] ⁺

20

【 0 3 9 4】

ステップ 2:

乾燥したフラスコに化合物 B - 7 1 - b (1 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 、 (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (1 0 6 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 、 ジオキサソ (8 m L) 、 炭酸セシウム (4 5 9 m g 、 1 . 4 1 m m o l) 、 BINAP (2 9 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l) 、 NHC - Pd (3 2 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l) を順次添加した。110 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体 B - 7 1 - c (5 0 m g 、 収率が 2 9 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 3 6 6 . 2 [M + H] ⁺。

30

【 0 3 9 5】

ステップ 3:

密封管に化合物 B - 7 1 - c (2 5 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) 、 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (1 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 トルエン (2 m L) 、 ナトリウム tert - ブトキシド (2 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 BINAP (4 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) 、 NHC - Pd (4 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を順次添加した。110 で窒素ガスの保護下で一晩攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をまずフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次に prep - HPLC によりさらに精製して黄色固体 B - 7 1 (2 4 . 5 m g 、 収率が 7 9 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 4 5 8 . 1 [M + H] ⁺、¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d ₆) 8 . 7 5 (s , 1 H) 、 7 . 5 5 (d t , J = 1 3 . 0 、 6 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 1 2 (m , 4 H) 、 6 . 1 1 (s , 1 H) 、 5 . 1 9 - 4 . 9 5 (m , 1 H) 、 3 . 6 4 - 3 . 5 5 (m , 8 H) 、 2 . 2 9 (s , 3 H) 、

40

50

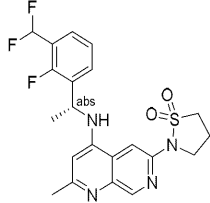
2.08 (s, 3H)、1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0396】

下記化合物の合成は、B-71と同様である。

【0397】

【表16】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-72		白色固体	451.0	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.87 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.61 (t, J=7.5Hz, 1H)、7.55-7.52 (m, 2H)、7.40-7.12 (m, 2H)、6.22 (s, 1H)、5.12 (m, 1H)、4.04-3.91 (m, 2H)、3.57-3.49 (m, 2H)、2.50-2.43 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.67 (d, J=6.8Hz, 3H)。

10

20

【0398】

実施例55 化合物B-73の合成

【0399】

合成経路：

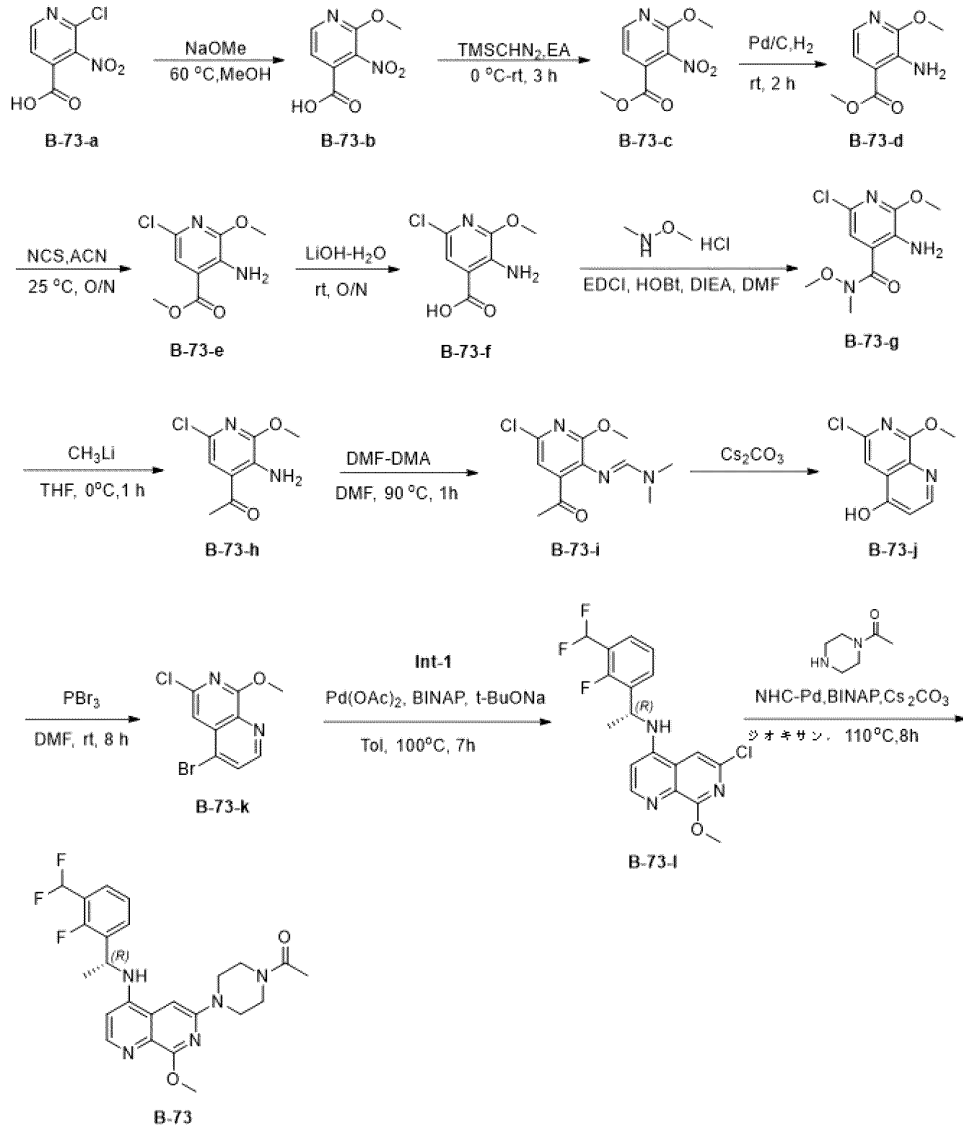
【0400】

30

40

50

【化 7 4】



10

20

30

【0401】

ステップ1:

化合物 B - 73 - a (5 g、24.8 mmol)、ナトリウムメトキシド (13.3 g、248 mmol) をメタノール (100 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、60 で一晩攪拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮して黄色固体の化合物 B - 73 - b (4.4 g、収率が 89%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 199.0 [M+H]^+$ 。

40

【0402】

ステップ2:

化合物 B - 73 - b (4.4 mg、22 mmol) を酢酸エチル (50 mL) を入れた三口フラスコにおいて溶解し、0 まで冷却し、0 で TMSCHN₂ (22 mL) を滴下させ、室温で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム水溶液でクエ칭ングして抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 73 - c (3 g、収率が 64%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 213.0 [M+H]^+$ 。

【0403】

ステップ3:

化合物 B - 73 - c (3.0 g、14 mmol) をメタノール (50 mL) を入れたナ

50

スフラスコにおいて溶解し、そこに Pd / C (3 . 0 g) を添加し、水素ガスで置換して室温で 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を濾過し、有機相を減圧下で濃縮して白色固体の化合物 B - 73 - d (2 . 5 g 、収率が 83 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 183 . 1 [M + H] ⁺。

【 0404 】

ステップ 4 :

化合物 B - 73 - d (2 . 5 g 、 13 . 7 mmol)、NCS (1 . 84 g 、 13 . 7 mmol) を ACN (50 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、25 で一晩撹拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮して黄色固体の化合物 B - 73 - e (2 . 9 g 、収率が 97 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 217 . 0 [M + H] ⁺。

10

【 0405 】

ステップ 5 :

化合物 B - 73 - e (2 . 9 g 、 13 . 4 mmol)、LiOH · H₂O (1 . 74 g 、 40 . 2 mmol) を MeOH / H₂O / THF (10 mL / 10 mL / 30 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、室温で一晩撹拌した。完全に反応させた後、反応液を 1 mmol の希塩酸で pH = 2 に調節し、固体が析出し、固体を濾過して乾燥させて黄色固体の化合物 B - 73 - f (2 . 2 g 、収率が 91 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 203 . 0 [M + H] ⁺。

【 0406 】

20

ステップ 6 :

化合物 B - 73 - f (2 . 2 g 、 10 . 8 mmol)、ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 6 g 、 16 . 3 mmol)、EDCI (3 . 14 mg 、 16 . 3 mmol)、HOBT (2 . 2 g 、 16 . 3 mmol)、DIEA (4 . 2 g 、 32 . 6 mmol) を DMF (40 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、25 で一晩撹拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 73 - g (1 . 2 g 、収率が 46 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 246 . 1 [M + H] ⁺。

【 0407 】

ステップ 7 :

30

化合物 B - 73 - g (1 . 2 g 、 4 . 9 mmol) を THF (20 mL) を入れた三口フラスコにおいて溶解し、0 で CH₃Li (15 . 3 mL) を添加し、0 で 1 h 撹拌した。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウムでクエ칭した後に酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 73 - h (840 mg 、収率が 86 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 201 . 0 [M + H] ⁺。

【 0408 】

ステップ 8 :

化合物 B - 73 - h (840 mg 、 4 mmol)、DMF - DMA (480 mg 、 4 mmol) を DMF (20 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、90 で 1 h 撹拌し、完全に反応させた後、反応液の粗生成物 B - 73 - i をそのまま次のステップに使用した。LCMS (ESI) : m / z = 256 . 1 [M + H] ⁺。

40

【 0409 】

ステップ 9 :

前のステップの反応液の粗生成物 B - 73 - i に炭酸セシウム (4 g 、 12 mmol) を添加し、100 で一晩撹拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B - 73 - j (320 mg 、収率が 36 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 211 . 0 [M + H] ⁺。

【 0410 】

50

ステップ 10 :

化合物 B - 73 - j (320 mg、1.5 mmol) を DMF (5 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、0 でそこに PBr₃ (1.03 g、3.8 mmol) を添加し、室温で 8 h 攪拌し、完全に反応させた後、反応液を酢酸エチル及び水で抽出濃縮して黄色油状の化合物 B - 73 - k (300 mg、収率が 72 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 272.9 [M+H]⁺。

【0411】

ステップ 11 :

化合物 B - 73 - k (200 mg、0.73 mmol)、Int - 1 (181 mg、0.8 mmol)、Pd(OAc)₂ (16.4 mg、0.073 mmol)、BINAP (90 mg、0.14 mmol)、t-BuONa (21 mg、2.2 mmol) をトルエン (5 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、窒素ガスで置換した後に 100 で 7 h 攪拌した。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色油状の化合物 B - 73 - l (100 mg、収率が 36 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 382.1 [M+H]⁺。

10

【0412】

ステップ 12 :

化合物 B - 73 - l (10 mg、0.03 mmol)、アセチルピペラジン (10 mg、0.09 mmol)、NHC-Pd (1.0 mg、0.015 mmol)、BINAP (1.6 mg、0.015 mmol)、Cs₂CO₃ (26 mg、0.09 mmol) をジオキサン (2 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、窒素ガスで置換した後に 110 で 8 h 攪拌した。以上の操作を 5 回繰り返し、完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物を prep-HPLC により精製して白色固体の化合物 B - 73 (3.3 mg、収率が 5 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 474.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 8.02 (d、J = 5.1 Hz、1 H)、7.53 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、7.42 - 7.05 (m、3 H)、6.93 (s、1 H)、6.15 (d、J = 5.3 Hz、1 H)、5.12 - 4.96 (m、1 H)、3.96 (s、3 H)、3.63 (s、6 H)、3.58 - 3.50 (m、2 H)、2.08 (s、3 H)、1.66 (d、J = 6.8 Hz、3 H)。

20

30

【0413】

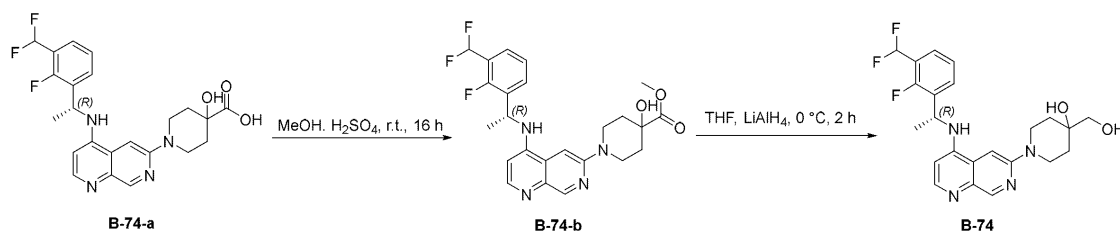
実施例 56 化合物 B - 74 の合成

【0414】

合成経路 :

【0415】

【化 75】



40

【0416】

ステップ 1 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 74 - a (80 mg、0.17 mmol)、メタノール (10 mL)、濃硫酸 (0.1 mL) を順次添加した。室温で一晩攪拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウム溶液でアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で濃縮して黄色固体 B - 74 - b (55 mg、収率が 67 % であった) を得た。L

50

CMS (ESI) : $m/z = 475.2 [M+H]^+$.

【0417】

ステップ2:

乾燥したフラスコに化合物 B-74-b (55 mg、0.12 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、0 で LiAlH₄ (0.46 mL、1 mol/L in THF) を順次添加した。0 で2時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に1 mLの水を添加してクエ칭ングし、硫酸ナトリウムを添加して乾燥させた後に濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を prep-HPLCにより精製して黄色固体 B-74 (4.3 mg、収率が8.3%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 447.0 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.82 (s, 1H)、8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.51 (q、J = 8.0 Hz、2H)、7.40 (s, 1H)、7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.9 Hz, 1H)、6.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.13 (q、J = 6.8 Hz, 1H)、4.20 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、3.44 - 3.31 (m, 4H)、1.85 - 1.66 (m, 7H)。

10

【0418】

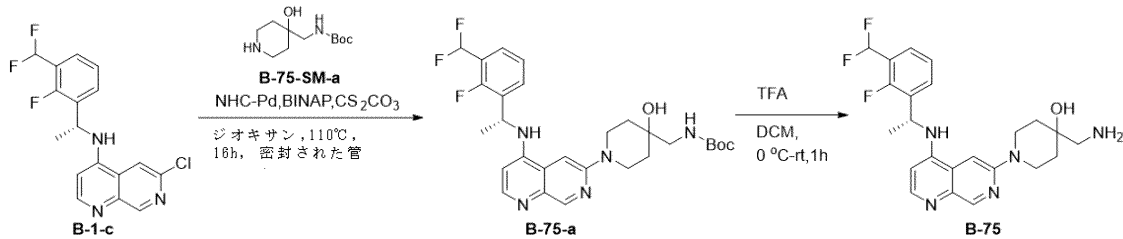
実施例57 化合物 B-75の合成

【0419】

合成経路:

【0420】

【化76】



20

【0421】

ステップ1:

密封管において化合物 B-1-c (50 mg、0.14 mmol) 及び化合物 B-75-SM-a (163.3 mg、0.71 mmol) をジオキサソラン (3 mL) に溶解し、NHC-Pd (7.5 mg)、BINAP (8.8 mg、0.014 mmol) 及び CS₂CO₃ (138.9 mg、0.43 mmol) を添加し、窒素ガスで置換し、110 で一晩反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B-75-a (45 mg、黄色固体) を得て、収率は、58.0%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 546.0 [M+H]^+$ 。

30

【0422】

ステップ2:

化合物 B-75-a (60 mg、0.14 mmol) を DCM (8 mL) に溶解し、0 で TFA (2 mL) を添加し、RT で 1 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び DCM で抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をギ酸で逆相分取により精製して化合物 B-75 (22.2 mg、黄色固体) を得て、収率は、45.3%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 446.1 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.85 (s, 1H)、8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.53 (dd, J = 13.9、7.0 Hz, 2H)、7.46 (d

40

50

, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1 H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1 H)、6.25 (dd, J = 5.4、3.2 Hz, 1 H)、5.21 - 5.14 (m, 1 H)、4.26 - 4.18 (m, 2 H)、3.52 - 3.44 (m, 2 H)、2.96 (s, 2 H)、1.82 - 1.73 (m, 7 H)。

【0423】

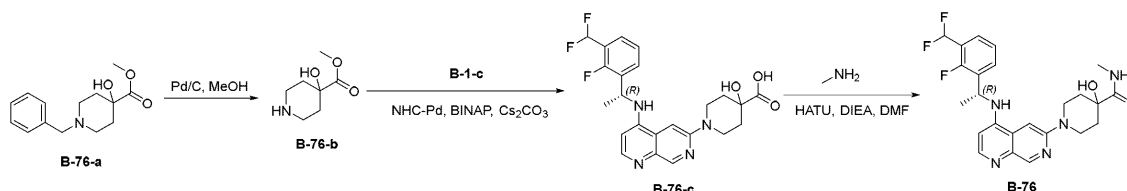
実施例 58 化合物 B - 76 の合成

【0424】

合成経路：

【0425】

【化77】



10

【0426】

ステップ 1：

化合物 B - 76 - a (900 mg、3.61 mmol)、Pd/C (100 mg) を 10 mL のメタノールに溶解した。反応液を水素ガス雰囲気下で室温で 10 時間反応させた。完全に反応させた後、Pd/C を濾過により除去し、次に減圧下で濃縮してメタノール溶媒を除去して、化合物 B - 76 - b (620 mg、黄色油状物) を得て、収率は、100% であった。LCMS (ESI) : m/z = 160 [M + H]⁺。

20

【0427】

ステップ 2：

化合物 B - 76 - b (620 mg、3.924 mmol)、化合物 B - 1 - c (690 mg、1.96 mmol)、NHC - Pd (134 mg、0.196 mmol)、BINAP (122 mg、0.196 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.9 g、5.89 mmol) を 15 mL のジオキサンに溶解し、窒素ガス雰囲気下で、110 °C で密封管において 12 時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を氷水に入れてクエチングし、大量の黄色固体が析出し、濾過して濾過残渣を収集し、濾過残渣を水洗した後に乾燥させて化合物 B - 76 - c (140 mg、黄色固体) を得て、収率は、15% であった。LCMS (ESI) : m/z = 461 [M + H]⁺。

30

【0428】

ステップ 3：

化合物 B - 76 - c (40 mg、0.087 mmol)、メチルアミン 2 M (0.2 mL、0.174 mmol)、HATU (40 mg、0.1 mmol) 及び DIEA (28 mg、0.217 mmol) を 5 mL の DMF に溶解し、次に室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液に入れてクエチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を分取により精製して化合物 B - 76 (mg、色固体) を得て、収率は、76.5% であった。LCMS (ESI) : m/z = 474 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 8.81 (s, 1 H)、8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)、7.86 (q, J = 4.7 Hz, 1 H)、7.54 (dt, J = 14.1、7.3 Hz, 2 H)、7.41 (s, 1 H)、7.40 - 7.10 (m, 3 H)、6.09 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、5.46 (s, 1 H)、5.07 (p, J = 6.8 Hz, 1 H)、4.34 - 4.27 (m, 2 H)、3.28 - 3.17 (m, 2 H)、2.62 (d, J = 4.6 Hz, 3 H)、2.01 (ddt, J = 13.1、8.9、4.3 Hz, 2 H)、1.67 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)、1.56 (d, J = 13.3 Hz, 2 H)。

40

50

【 0 4 2 9 】

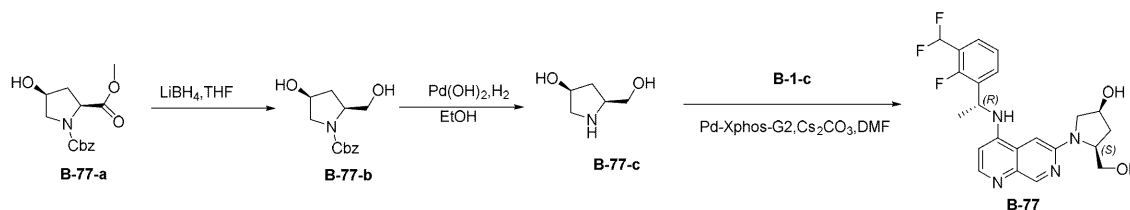
実施例 5 9 化合物 B - 7 7 の合成

【 0 4 3 0 】

合成経路：

【 0 4 3 1 】

【 化 7 8 】



10

【 0 4 3 2 】

ステップ 1：

0 で、B - 7 7 - a (2 . 0 g 、 7 . 2 m m o l) を入れたテトラヒドロフラン (2 0 m L) 溶液に水素化ホウ素リチウム (4 7 0 m g 、 2 1 . 6 m m o l) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌して反応させた。反応終了後、水を添加してクエ칭し、塩酸 (2 M 、 5 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 0 - 2 0 : 1) により精製して化合物 B - 7 7 - b (5 3 2 m g 、 白色固体) を得て、収率は、2 9 % であった。LCMS (ESI) : $m/z = 251.9 [M+H]^+$ 。

20

【 0 4 3 3 】

ステップ 2：

B - 7 7 - b (5 3 2 m g 、 2 . 1 m m o l) を入れたエタノール (5 m L) 溶液に水酸化パラジウム / 炭素 (2 9 m g 、 1 0 % 、 0 . 2 1 m m o l) を添加し、水素ガスで 3 回置換し、水素ガス (1 5 p s i) 雰囲気下で 2 5 で 1 2 時間攪拌して反応させた。反応終了後、触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 B - 7 7 - c (2 8 2 m g 、 茶色液体) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 118.0 [M+H]^+$ 。

30

【 0 4 3 4 】

ステップ 3：

B - 7 7 - c (3 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を入れた N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液に B - 1 - c (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、炭酸セシウム (1 8 2 m g 、 0 . 5 6 m m o l) 、塩素 (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 - 1 , 1 ' - ビフェニル) / [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) (2 2 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) を添加し、アルゴンガスで 3 回置換し、1 0 0 で 1 2 時間攪拌して反応させた。反応終了後、減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水 (2 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 0 - 1 0 : 1) により精製して粗生成物を得て、次に逆カラムクロマトグラフィー (水 : アセトニトリル = 1 : 0 - 1 : 1) により精製して B - 7 7 (2 . 5 m g 、 黄色固体) を得て、収率は、2 % であった。LCMS (ESI) : $m/z = 433.3 [M+H]^+$ 。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 8 2 (s , 1 H) 、 8 . 0 7 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 5 7 - 7 . 4 8 (m , 2 H) 、 7 . 2 3 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 1 7 - 6 . 9 5 (m , 2 H) 、 6 . 1 7 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 5 . 1 6 (q , J = 6 . 7 H z , 1 H) 、 4 . 5 8 (s , 1 H) 、 4 . 4 6 - 4 . 4 1 (m , 1 H) 、 4 . 0 6 (d d , J = 1 0 . 8 、 4 . 4 H z , 1 H) 、 3 . 8 6 (d d , J = 1 0 . 8 、 4 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 6 9 (d , J = 4 . 3 H z , 2 H) 、 2 . 4 9 - 2 . 4 3 (m , 1 H) 、 2 . 1 0 (d , J = 1 3 . 7 H z , 1 H) 、 1 . 7 6 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

40

50

【 0 4 3 5 】

下記化合物の合成は、B - 7 7 と同様である。

【 0 4 3 6 】

【 表 1 7 】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B - 7 8		黄色 固体	4 3 3 . 3	¹ H NMR (4 0 0 MHz、DM SO- <i>d</i> ₆) : δ 8. 7 7 (s, 1 H)、8. 0 5 (d, <i>J</i> =4. 9 H z, 1 H)、7. 5 8-7. 4 8 (m, 2 H)、7. 4 0-7. 0 9 (m, 4 H)、7. 0 3 (s, 1 H) 、6. 0 6 (d, <i>J</i> =5. 0 H z , 1 H)、5. 1 0-5. 0 4 (m , 1 H)、5. 0 3 (d, <i>J</i> =4. 5 H z, 1 H)、4. 8 2 (t, <i>J</i> =5. 1 H z, 1 H)、4. 5 7 (d, <i>J</i> =5. 3 H z, 1 H)、4. . 3 3 (s, 1 H)、3. 7 3 (d d, <i>J</i> =1 0. 1、5. 9 H z, 1 H)、3. 6 8-3. 6 2 (m, 1 H)、3. 5 0-3. 4 3 (m, 1 H)、2. 2 7-2. 1 9 (m, 1 H)、1. 9 8-1. 9 0 (m, 1 H)、1. 6 7 (d, <i>J</i> =6. 6 H z, 3 H)。
B - 7 9		白色 固体	4 8 5 . 9	¹ H NMR (6 0 0 MHz、C D ₃ OD) : δ 8. 7 3 (s, 1 H)、7. 9 9 (d, <i>J</i> =5. 3 H z , 1 H)、7. 4 7-7. 3 6 (m , 2 H)、7. 3 0 (s, 1 H)、 7. 1 2 (t, <i>J</i> =7. 7 H z, 1 H)、6. 9 4 (t, <i>J</i> =5 4. 9 H z, 1 H)、6. 0 8 (d, <i>J</i> =5. 4 H z, 1 H)、5. 0 3 (q, <i>J</i> =6. 7 H z, 1 H)、4. . 2 0-4. 1 3 (m, 1 H)、4. . 0 5-3. 9 5 (m, 2 H)、3. . 8 0 (d, <i>J</i> =8. 7 H z, 1 H)、3. 6 7 (d, <i>J</i> =8. 7 H z, 1 H)、3. 2 9-3. 2 2 (m, 1 H)、3. 1 8-3. 1 1 (m, 1 H)、2. 9 4 (d, <i>J</i> =4 . 9 H z, 1 H)、1. 8 9-1. . 7 3 (m, 1 H)、1. 6 9 (s , 1 H)、1. 6 4 (d, <i>J</i> =6. 8 H z, 3 H)、1. 1 4 (d, <i>J</i> =6. 5 H z, 3 H)。

10

20

30

40

【 0 4 3 7 】

実施例 6 0 化合物 B - 8 0 (シス - トランス異性体化合物 B - 8 0 - P 1 と化合物 B - 8 0 - P 2 の混合物) の合成

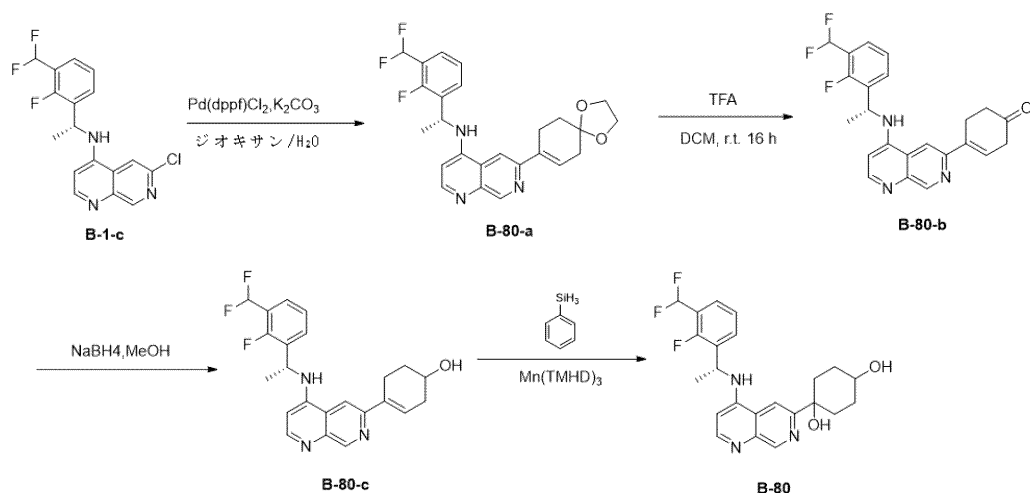
【 0 4 3 8 】

合成経路 :

【 0 4 3 9 】

50

【化79】



10

【0440】

ステップ1:

化合物 B - 1 - c (1 . 5 g 、 3 . 4 m m o l) 及び化合物 B - 8 0 - S M - a (1 . 6 g 、 6 . 8 m m o l) を 2 0 m L の 1 , 4 - ジオキサソラン及び 4 m L の水の混合溶媒に溶解し、Pd(dppf)Cl₂ (7 5 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l) 及び K₂CO₃ (1 . 4 g 、 1 0 . 2 m m o l) を添加し、次に N₂ 雰囲気下で 1 0 5 に加熱して 1 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却した後に塩化アンモニウム溶液でクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して茶色油状の化合物 B - 8 0 - a (1 . 4 g 、 収率が 9 1 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 442 . 1 [M + H]⁺。

20

【0441】

ステップ2:

化合物 B - 8 0 - a (1 . 4 g 、 3 . 0 m m o l) を 2 0 m L のジクロロメタンに溶解し、TFA (1 8 m L) を添加し、常温で 1 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を 0 に降温した後に炭酸水素ナトリウム溶液で pH を約 9 に調節し、ジクロロメタンで抽出し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮して茶色油状の化合物 B - 8 0 - b (1 . 2 g 、 収率が 9 3 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 412 . 1 [M + H]⁺。

30

【0442】

ステップ3:

化合物 B - 8 0 - b (1 . 2 g 、 2 . 9 m m o l) を 2 0 m L の無水メタノールに溶解し、氷浴で水素化ホウ素ナトリウム (4 6 0 m g 、 1 2 . 1 m m o l) をゆっくり添加し、次に徐々に室温に戻して 4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を塩化アンモニウム溶液及びジクロロメタンで抽出し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して茶色油状の化合物 B - 8 0 - c (9 0 0 m g 、 収率が 7 5 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 414 . 1 [M + H]⁺。

40

【0443】

ステップ4:

化合物 B - 8 0 - c (9 0 0 m g 、 2 . 1 8 m m o l) 及び化合物 Mn(TMHD)₃ (cas : 14324 - 99 - 3 、 3 4 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を 2 0 m L のイソプロパノールと 4 m L のジクロロメタンの混合溶媒に溶解し、常温で 5 分間攪拌し、フェニルシラン (7 4 6 m g 、 5 . 5 m m o l) を添加し、次に O₂ 雰囲気下で 3 5 に加熱して 4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を冷却した後に塩化アンモニウム溶

50

液でクエ칭グし、ジクロロメタンで抽出し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮し、残留物を *prep*-HPLC (NH₄HCO₃系) により精製して白色固体状のシス-トランス異性体化合物 B-80-P1 及び化合物 B-80-P2 (P1: 102.4 mg、P2: 123.5 mg、収率が 12% であった) を得た。LCMS (ESI): *m/z* = 432.1 [M+H]⁺、B-80-P1: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 9.10 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H)、7.53 (dd, *J* = 17.0、8.7 Hz, 2H)、7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H)、6.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)、5.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H)、3.74 (s, 1H)、2.24 (s, 2H)、1.87 (t, *J* = 11.4 Hz, 6H)、1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。B-80-P2: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 9.13 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H)、7.60-7.44 (m, 2H)、7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H)、7.04 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H)、6.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)、4.05 (s, 1H)、2.59 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H)、2.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H)、1.79-1.61 (m, 7H)。

10

【0444】

化合物 B-1-c の合成を参照して、それぞれ (R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (cas: 2230840-58-9、購入)、(R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (Int-3)、(R)-1-(2-メチル-3-(ジフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (cas: 2230840-57-8、購入)、(R)-1-(2-フルオロ-3-(ジフルオロエチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (Int-4) という R-立体配置キラルアミン塩酸塩を用いて元の経路における Int-1 を置換し、対応する中間体を合成した後、化合物 B-80 の合成を参照して、下記化合物 B-84、B-85、B-86 及び B-87 を合成した。

20

【0445】

B-80 の合成を参照して、B-1-c を中間体 B-71-c で置換して、下記化合物 B-88 を合成した。

30

【0446】

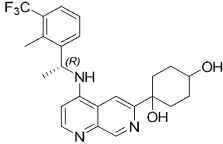
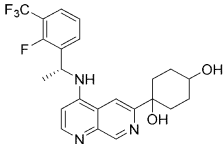
B-80 の合成を参照して、B-1-c を中間体 B-73-1 で置換して、下記化合物 B-178 を合成した。

【0447】

40

50

【表 18】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-84 (シストラス性異体 B-84-P1 と B-84-P2 の混合物)		白色固体	446.1	B-84-P1 : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.35 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.91 (d, J=6.6 Hz, 1H)、7.68 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H)、7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H)、6.13 (d, J=5.4 Hz, 1H)、5.08 (q, J=6.7 Hz, 1H)、4.96 (s, 1H)、4.32 (s, 1H)、3.90 (s, 1H)、2.58 (s, 3H)、2.55-2.45 (m, 2H)、1.97-1.90 (m, 2H)、1.63-1.44 (m, 7H)。 B-84-P2 : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.36 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.34 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.14 (d, J=5.2 Hz, 1H)、5.10-5.06 (m, 2H)、4.54 (d, J=4.6 Hz, 1H)、3.55-3.52 (m, 1H)、2.58 (s, 3H)、2.17-2.05 (m, 2H)、1.79-1.67 (m, 6H)、1.63-1.61 (m, 3H)。
B-85 (シストラス性異体 B-85-P1)		黄褐色固体	450.1	B-85-P1 : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.88 (d, J=6.8 Hz, 1H)、7.76 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.69 (t, J=

10

20

30

40

50

8 5 - P 1 と B - 8 5 - P 2 の 混 合 物)			7. 1 H z, 1 H)、7. 3 7 (t, $J=7. 8$ H z, 1 H)、6. 3 1 (d, $J=5. 4$ H z, 1 H)、5. 1 5 (p, $J=6. 7$ H z, 1 H)、4. 9 8 (s, 1 H)、4. 3 2 (d, $J=2. 7$ H z, 1 H)、3. 9 0 (s, 1 H)、2. 4 9-2. 4 0 (m, 2 H)、1. 9 4 (t, $J=1 2. 6$ H z, 2 H)、1. 6 9 (d, $J=6. 8$ H z, 3 H)、1. 5 5 (d, $J=1 0. 2$ H z, 2 H)、1. 4 7 (d, $J=1 3. 1$ H z, 2 H)。 B-85-P2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9. 0 7 (s, 1 H)、8. 6 2 (s, 1 H)、8. 3 9 (d, $J=5. 3$ H z, 1 H)、7. 9 0 (d, $J=6. 9$ H z, 1 H)、7. 7 6 (t, $J=7. 0$ H z, 1 H)、7. 6 9 (t, $J=7. 3$ H z, 1 H)、7. 3 7 (t, $J=7. 8$ H z, 1 H)、6. 3 2 (d, $J=5. 4$ H z, 1 H)、5. 1 9-5. 1 2 (m, 1 H)、5. 0 9 (s, 1 H)、4. 5 2 (d, $J=4. 6$ H z, 1 H)、3. 6 0-3. 4 7 (m, 1 H)、2. 2 0-2. 0 7 (m, 2 H)、1. 7 1 (dd, $J=1 3. 9$, 6. 0 H z, 9 H)。 。
--	--	--	--

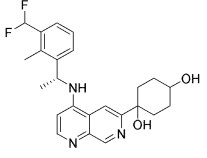
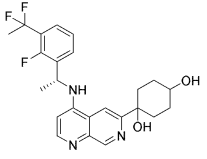
10

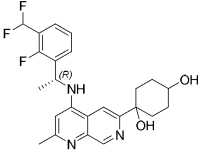
20

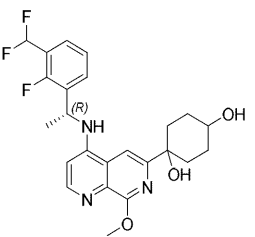
30

40

50

<p>B-86 (シストランス異性体 B-86-P1 と B-86-P2 の混合物)</p>		<p>白色固体</p>	<p>428.0</p>	<p>B-86-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=55.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.10 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.58 (d, $J=11.3$ Hz, 5H), 2.10 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.74-1.66 (m, 7H)。 B-86-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=55.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=14.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (dt, $J=12.0, 5.7$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J=18.6, 11.3$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
<p>B-87 (シストランス異性体 B-87-P1 と B-87-P)</p>		<p>白色固体</p>	<p>446.0</p>	<p>B-87-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.59 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 5H), 1.78-1.66 (m, 7H)。</p>	<p>30</p> <p>40</p>

2 の混合物)				<p>B-87-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.36 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)、7.49 (dt, $J=14.7$、7.5 Hz, 2H)、7.18 (t, $J=7.7$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)、5.20-5.15 (m, 1H)、3.74 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、2.28-2.19 (m, 2H)、2.02 (t, $J=18.6$ Hz, 3H)、1.88 (dd, $J=18.6$、11.1 Hz, 6H)、1.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。</p>	10
B-88 (シトラス性 B-88-1 と B-88-2 の混合物)		白色固体	446.2	<p>B-88-P1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.72 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.53 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.44-7.06 (m, 2H)、6.23 (s, 1H)、5.10 (p, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.92 (s, 1H)、4.30 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、3.89 (s, 1H)、2.50-2.40 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)、1.92 (t, $J=12.8$ Hz, 2H)、1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、1.55-1.44 (m, 4H)。</p> <p>B-88-P2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.72-7.60 (m, 2H)、7.53 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.43-7.09 (m, 2H)、6.23 (s, 1H)、5.10 (p, $J=6.8$ Hz, 1H)、5.03 (s, 1H)、4.50 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、3.52 (dt, $J=9.5$、5.0 Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、2.08 (td, $J=13.8$、8.6 Hz, 2H)、1</p>	20
				<p>B-88-P2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.72-7.60 (m, 2H)、7.53 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.43-7.09 (m, 2H)、6.23 (s, 1H)、5.10 (p, $J=6.8$ Hz, 1H)、5.03 (s, 1H)、4.50 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、3.52 (dt, $J=9.5$、5.0 Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、2.08 (td, $J=13.8$、8.6 Hz, 2H)、1</p>	30
				<p>3.8、8.6 Hz、2H)、1</p>	40

<p>B - 178 (シス - トランス異性体 B - 178 - P1 と B - 178 - P2 の混合物)</p>		<p>白色固体</p>	<p>4620</p>	<p>. 83 - 1. 56 (m, 9H)。 B - 178 - P1 : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.23 - 8.24 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.49 - 7.55 (m, 2H)、7.21 - 7.24 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)、6.90 - 7.17 (t, $J = 54.4\text{ Hz}$, 1H)、6.39 - 6.40 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)、5.16 (m, 1H)、4.15 (s, 3H)、2.59 (m, 2H)、2.07 (m, 2H)、1.66 - 1.75 (m, 7H)。 B - 178 - P2 : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.22 - 8.24 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.49 - 7.54 (m, 2H)、7.17 - 7.24 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)、6.90 - 7.17 (t, $J = 54.4\text{ Hz}$, 1H)、6.38 - 6.39 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)、5.13 - 5.15 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.72 (m, 1H)、2.24 (m, 2H)、1.85 - 1.90 (m, 6H)、1.73 - 1.74 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)。</p>	<p>10 20 30</p>
--	---	-------------	-------------	---	-------------------------

【0448】

実施例61 化合物B - 81 (シス - トランス異性体化合物B - 81 - P1と化合物B - 81 - P2の混合物)の合成

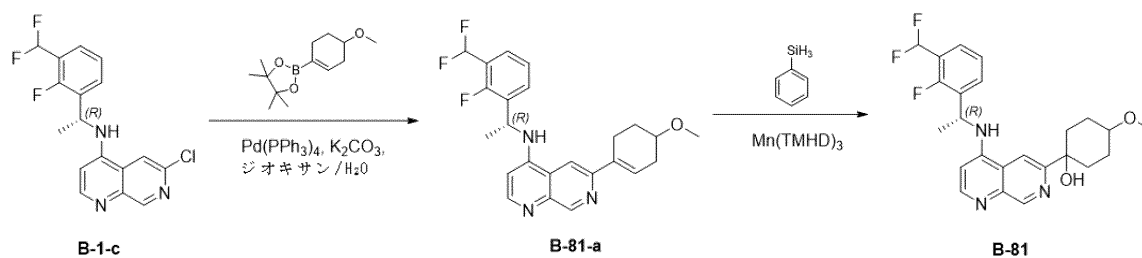
【0449】

合成経路:

【0450】

40

【化80】



【0451】

50

ステップ 1 :

ジオキサン / 水 (5 : 1、6 mL) に化合物 B - 1 - c (50 mg、0.14 mmol)、ホウ酸エステル (170 mg、0.71 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (32 mg、0.07 mmol)、K₂CO₃ (60 mg、0.43 mmol) を添加し、105 で窒素ガスの保護下で 12 時間攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィークラム (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製して化合物 B - 81 - a (50 mg、収率が 83 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 428.1 [M+H]⁺。

【 0452 】

10

ステップ 2 :

化合物 B - 81 - a (50 mg、0.12 mmol)、Mn (TMHD)₃ (21 mg、0.04 mmol) を i - PrOH / DCM (5 mL / 0.5 mL) に順次に添加し、常温で 0.5 時間攪拌し、次にフェニルシラン (32 mg、0.3 mmol) を反応に添加し、30 で 3 時間攪拌し、完全に反応させた後、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、Prep - HPLC により精製してシス - トランス異性体化合物 B - 81 - P1 (5.2 mg、収率が 10 %) 及び B - 81 - P2 (7.0 mg、収率が 13 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 446.1 [M+H]⁺。B - 81 - P1 : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.10 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.63 - 7.37 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.08 (dd, J = 89.3、34.5 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H)、3.45 - 3.37 (m, 4H)、2.28 - 2.15 (m, 2H)、2.02 (d, J = 10.1 Hz, 2H)、1.87 (t, J = 12.0 Hz, 3H)、1.77 (t, J = 11.4 Hz, 4H)。B - 81 - P2 : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.11 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.62 - 7.47 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.17 (q, J = 6.9 Hz, 1H)、3.59 (s, 1H)、3.39 (s, 3H)、2.46 (t, J = 13.1 Hz, 2H)、2.05 (t, J = 13.2 Hz, 2H)、1.90 (d, J = 9.9 Hz, 2H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.65 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。

20

30

【 0453 】

実施例 62 化合物 B - 82 の合成

【 0454 】

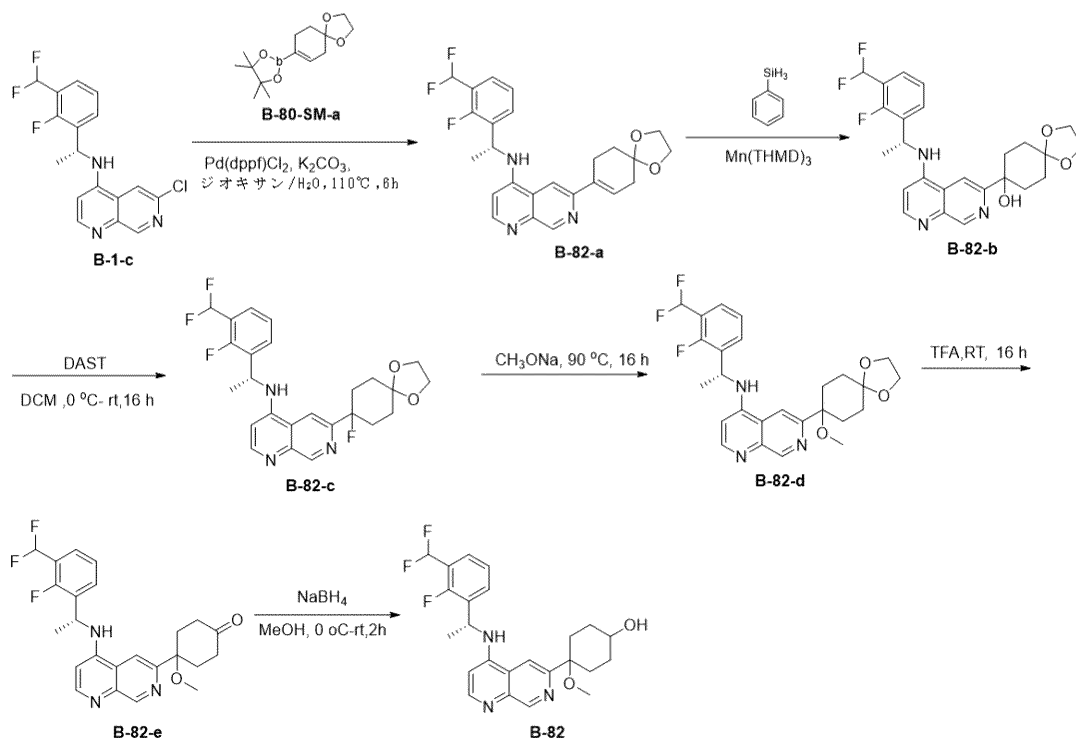
合成経路 :

【 0455 】

40

50

【化 8 1】



10

20

【 0 4 5 6 】

ステップ 1 :

化合物 B - 1 - c (2 3 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 及び化合物 B - 8 0 - S M - a (3 4 8 m g 、 1 . 3 m m o l) をジオキサソラン / H₂O (5 m L / 1 m L) に添加して均一に混合した後、Pd (d p p f) C l₂ (3 4 8 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 及び K₂ C O₃ (3 4 8 m g 、 1 . 9 6 m m o l) を添加し、窒素ガスで置換し、110 で 6 h 反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び E A で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 8 2 - a (2 5 0 m g 、 茶色固体) を得て、収率は、77.2%であった。LCMS (ESI) : m / z = 456 [M + H]⁺。

30

【 0 4 5 7 】

ステップ 2 :

化合物 B - 8 2 - a (1 6 6 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 及び Mn (T H M D)₃ (4 4 . 0 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l) を I P A / D C M (5 m L / 0 . 5 m L) 混合溶液に添加して 5 m i n 攪拌し、フェニルシラン (9 8 . 3 m g 、 0 . 9 1 m m o l) を添加し、酸素ガスで置換し、30 で 4 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 8 2 - b (1 2 0 m g 、 黄色固体) を得て、収率は、69.6%であった。LCMS (ESI) : m / z = 474 [M + H]⁺。

40

【 0 4 5 8 】

ステップ 3 :

0 で、化合物 B - 8 2 - b (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を溶解したジクロロメタン (6 m L) 溶液に D A S T (6 8 m g 、 0 . 4 2 m m o l) を添加し、窒素ガスの保護下で R T で一晩反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び D C M で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、粗生成物である化合物 B - 8 2 - c (1 0 5 m g 、 黄色固体) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 476 [M + H]⁺。

【 0 4 5 9 】

50

ステップ 4 :

密封管において化合物 B - 82 - c (100 mg、0.21 mmol) を溶解したメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (113.4 mg、2.1 mmol) を添加し、90 で一晩反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 82 - d (65 mg、淡黄色固体) を得て、収率は、63.4%であった。LCMS (ESI) : m/z = 488 [M + H]⁺。

【0460】

ステップ 5 :

化合物 B - 82 - d (65 mg、0.13 mmol) を溶解した DCM (2 mL) 溶液に TFA (1 mL) を添加し、RT で一晩反応させた。完全に反応させた後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び DCM で抽出し (pH = 8)、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮して粗生成物である化合物 B - 82 - e (70 mg、黄色固体) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 444 [M + H]⁺。

【0461】

ステップ 6 :

0 で化合物 B - 82 - e (70 mg、0.13 mmol) を溶解したメタノール (2 mL) 溶液に NaBH₄ (24 mg、0.13 mmol) を添加し、窒素ガスの保護下で RT で 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製して化合物 B - 82 (2.8 mg、白色固体) を得て、収率は、4.4%であった。LCMS (ESI) : m/z = 446 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.12 (s、1 H)、8.41 (s、1 H)、8.36 (d、J = 5.5 Hz、1 H)、7.59 - 7.47 (m、2 H)、7.23 (t、J = 7.7 Hz、1 H)、7.04 (t、J = 54.8 Hz、1 H)、6.40 (d、J = 5.6 Hz、1 H)、5.18 (q、J = 6.8 Hz、1 H)、3.75 - 3.64 (m、1 H)、3.10 (s、3 H)、2.32 (d、J = 14.1 Hz、2 H)、2.01 (ddd、J = 13.8、10.5、6.8 Hz、2 H)、1.86 (dd、J = 28.6、10.7 Hz、3 H)、1.76 (d、J = 6.8 Hz、4 H)。

【0462】

B - 82 の合成を参照して、元の経路における B - 82 - b を目標化合物 B - 103 で置換して、下記化合物 B - 104 を合成した。

【0463】

10

20

30

40

50

【表 19】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-104		白色固体	432.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.16 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.62–7.47 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J=54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=31.8, 10.6 Hz, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.32–2.17 (m, 4H), 1.77 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

10

【0464】

実施例 63 化合物 B-83 (シス-トランス異性体化合物 B-83-P1 と化合物 B-83-P2 の混合物) の合成

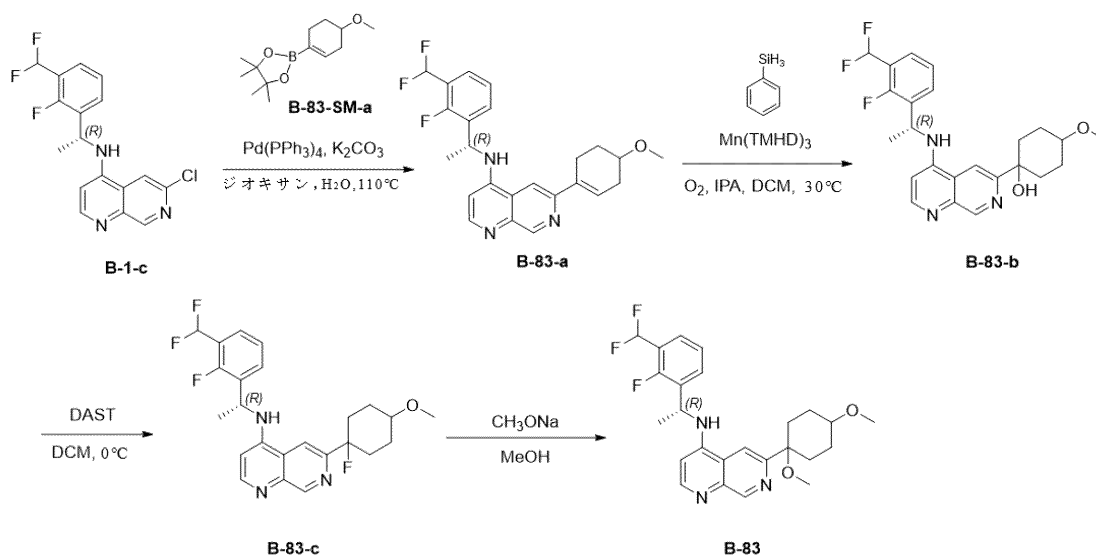
20

【0465】

合成経路:

【0466】

【化 82】



30

40

【0467】

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 B-1-c (80 mg、0.227 mmol)、B-83-SM-a (162 mg、0.682 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (53 mg、0.045 mmol)、K₂CO₃ (94 mg、0.682 mmol)、ジオキサソラン (20 mL) 及び水 (4 mL) を順次添加した。100 で窒素ガスの保護下で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を冷却し、濾過した後に酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフ

50

ィー（ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）により精製して黄色固体の化合物 B - 83 - a（96 mg、収率が 98%であった）を得た。LCMS（ESI）： $m/z = 428.2 [M+H]^+$

【0468】

ステップ 2：

乾燥したフラスコに化合物 B - 83 - a（80 mg、0.187 mmol）、Mn（TMHD）₃（23 mg、0.037 mmol）、IPA（8 mL）及び DCM（1.6 mL）を順次添加し、常温で 5 分間攪拌し、フェニルシラン（37 mg、0.480 mmol）を添加した。30 で酸素ガス雰囲気下で 2 時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後、水に入れ、濾過後に酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）により精製して黄色油状の化合物 B - 83 - b（70 mg、収率が 74%であった）を得た。LCMS（ESI）： $m/z = 446.3 [M+H]^+$

10

【0469】

ステップ 3：

乾燥したフラスコに化合物 B - 83 - b（60 mg、0.135 mmol）及び DCM（10 mL）を添加し、0 で 10 分間攪拌し、DAST（65 mg、0.404 mmol）をゆっくり滴下させた。室温で窒素ガス雰囲気下で一晩攪拌した。完全に反応させた後に体系をスピン乾燥させ、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）により精製して黄色油状の化合物 B - 83 - c（52 mg、収率が 74%であった）を得た。LCMS（ESI）： $m/z = 448.4 [M+H]^+$

20

【0470】

ステップ 4：

乾燥した密封管に化合物 B - 83 - c（30 mg、0.067 mmol）及び CH₃ONa（11 mg、0.201 mmol）を添加し、MeOH（5 mL）に溶解した。110 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に体系を冷却した後にスピン乾燥させ、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出濃縮し、残留物を prep-HPLC により精製して白色固体状の 5.2 mg のシス - トランス異性体化合物 B - 83 - P1 及び 5.9 mg の化合物 B - 83 - P2 を得て、合計収率が 36%であった。B - 83 - P1 : LCMS（ESI）： $m/z = 460.1 [M+H]^+$ 、¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） 9.12（s, 1H）、8.42（s, 1H）、8.35（t, J = 8.0 Hz, 1H）、7.53（dt, J = 14.2、7.1 Hz, 2H）、7.23（t, J = 7.7 Hz, 1H）、7.04（t, J = 54.8 Hz, 1H）、6.39（t, J = 5.6 Hz, 1H）、5.17（q、J = 6.8 Hz, 1H）、3.40（d, J = 11.0 Hz, 3H）、3.34（dd, J = 9.7、5.5 Hz, 1H）、3.10（s, 3H）、2.33（d, J = 14.3 Hz, 2H）、2.06 - 1.93（m, 4H）、1.80 - 1.69（m、5H）。B - 83 - P2 : LCMS（ESI）： $m/z = 460.1 [M+H]^+$ 、¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） 9.14（s, 1H）、8.40（s, 1H）、8.37（d, J = 5.6 Hz, 1H）、7.60 - 7.48（m, 2H）、7.24（t, J = 7.7 Hz, 1H）、7.04（t, J = 54.8 Hz, 1H）、6.40（d, J = 5.6 Hz, 1H）、5.18（q、J = 6.8 Hz, 1H）、3.57（s, 1H）、3.37（s, 3H）、3.05（s, 3H）、2.30（dd, J = 17.9、7.9 Hz, 2H）、2.07 - 2.00（m, 2H）、1.94（d, J = 12.9 Hz, 2H）、1.89 - 1.81（m, 2H）、1.76（d, J = 6.8 Hz, 3H）。

30

40

【0471】

実施例 64 化合物 B - 89（シス - トランス異性体化合物 B - 89 - P1 と化合物 B - 89 - P2 の混合物）の合成

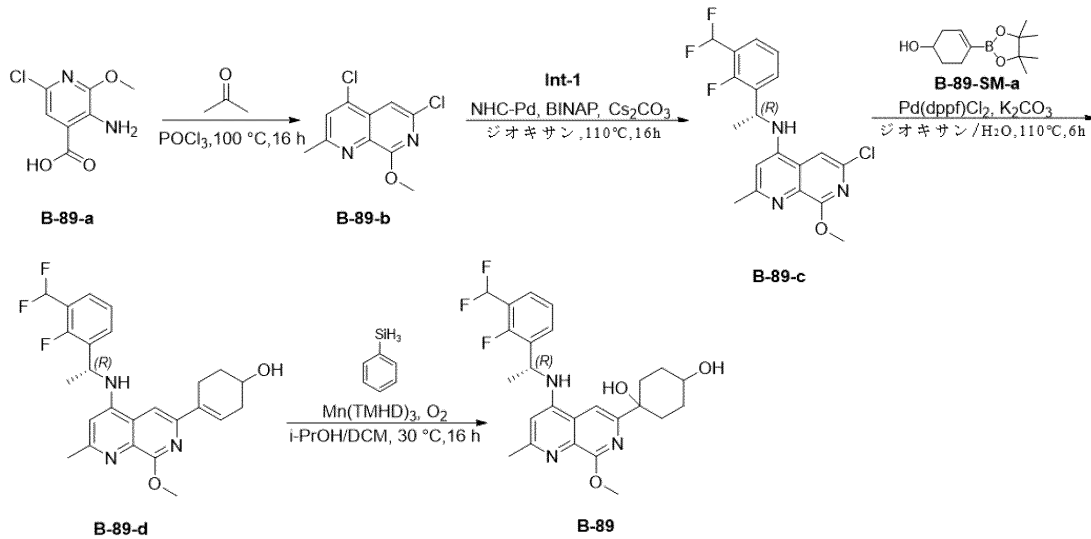
【0472】

50

合成経路：

【0473】

【化83】



10

【0474】

ステップ1：

乾燥したフラスコに化合物 B - 89 - a (1 . 0 g 、 4 . 9 4 m m o l) 、 P O C l 3 (2 0 m L) 、 アセトン (1 . 4 3 g 、 2 4 . 7 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 1 0 0 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物に氷を添加してクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体 B - 89 - b (4 6 0 m g 、 収率が 3 8 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 2 4 3 . 0 [M + H] ⁺

20

【0475】

ステップ2：

乾燥したフラスコに化合物 B - 89 - b (4 6 0 m g 、 1 . 9 m m o l) 、 I n t - 1 (4 3 0 m g 、 1 . 9 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサソール (4 0 m L) 、 炭酸セシウム (1 . 8 6 g 、 5 . 7 m m o l) 、 B I N A P (2 3 8 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 N H C - P d (2 4 6 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 1 1 0 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体 B - 89 - c (4 7 0 m g 、 収率が 6 2 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 3 9 6 . 1 [M + H] ⁺

30

【0476】

ステップ3：

乾燥したフラスコに化合物 B - 89 - c (4 7 0 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 化合物 B - 89 - S M - a (4 0 0 m g 、 1 . 8 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサソール / 水 (2 0 m L 、 v / v = 8 : 1) 、 炭酸カリウム (4 9 7 m g 、 3 . 6 m m o l) 、 P d (d p p f) C l 2 (2 6 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 1 1 0 で 6 時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して茶色固体 B - 89 - d (5 0 0 m g 、 収率が 8 9 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m / z = 4 5 8 . 2 [M + H] ⁺

40

【0477】

ステップ4：

乾燥したフラスコに化合物 B - 89 - d (4 5 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) 、 イソプロパノール / ジクロロメタン (3 0 m L 、 v / v = 1 0 : 1) 、 M n (T M H D) 3 (1 1 9 m g 、 0 . 2 m m o l) を順次添加し、5分間攪拌した後にフェニルシラン (2 6 6 m

50

g、2.5 mmol) を添加した。酸素ガスの保護下で 30 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、prep-HPLCにより精製して白色固体状のシス-トランス異性体 B-89-P1 (33.0 mg) 及び化合物 B-89-P2 (24.5 mg) を得て、合計収率は、12%であった。B-89-P1: LCMS (ESI): m/z = 476.1 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.99 (s, 1H)、7.61 - 7.52 (m, 2H)、7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、5.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.19 (s, 3H)、4.03 (s, 1H)、2.62 - 2.55 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.11 - 2.03 (m, 2H)、1.86 - 1.52 (m, 7H)。B-89-P2: LCMS (ESI): m/z = 476.1 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.98 (s, 1H)、7.63 - 7.49 (m, 2H)、7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.44 (s, 1H)、5.28 - 5.22 (m, 1H)、4.16 (s, 3H)、3.77 - 3.62 (m, 1H)、2.50 (s, 3H)、2.26 - 2.17 (m, 2H)、1.95 - 1.80 (m, 6H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0478】

実施例 65 化合物 B-90 (シス-トランス異性体化合物 B-90-P1 と化合物 B-90-P2 の混合物) の合成

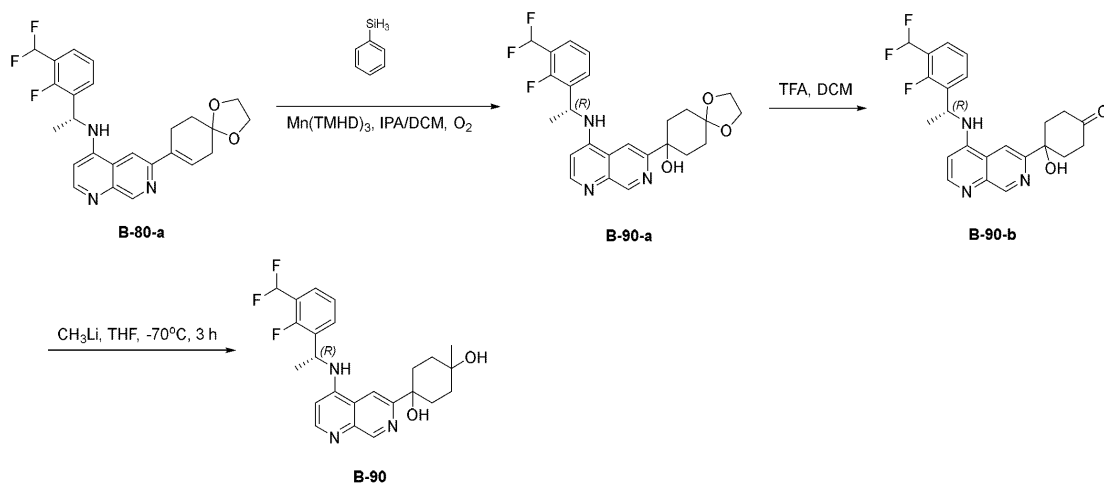
【0479】

20

合成経路:

【0480】

【化84】



30

【0481】

ステップ 1:

化合物 B-80-a (290 mg、0.64 mmol)、Mn(TMHD)₃ (80 mg、0.13 mmol) を IPA / DCM (5 mL / 0.5 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、室温で 10 分間攪拌し、フェニルシラン (178 mg、1.6 mmol) を添加し、酸素ガスで置換した後、30 で 4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して黄色固体の化合物 B-90-a (177 mg、収率が 59% であった) を得た。LCMS (ESI): m/z = 474.2 [M+H]⁺

40

【0482】

ステップ 2:

化合物 B-90-a (177 mg、0.37 mmol) をジクロロメタン (3 mL) を入れた三口フラスコにおいて溶解し、TFA (1 mL) を滴下させ、室温で 1 h 反応させ

50

た。完全に反応させた後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で $\text{pH} = 8$ に調節した後に酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮して黄色油状の化合物 B - 90 - b (130 mg、収率が 86%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 430.2 [M+H]^+$

【0483】

ステップ 3 :

化合物 B - 90 - b (50 mg、0.12 mmol) を THF (3 mL) を入れた三口フラスコにおいて溶解し、窒素ガスで置換した後に - 78 で CH_3Li (0.15 mL、0.24 mmol) を添加し、次に - 78 で 3 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液をジクロロメタンで抽出濃縮し、残留物を prep-HPLC により精製して白色固体状のシス-トランス異性体化合物 B - 90 - P1 及び化合物 B - 90 - P2 (P1 : 8.2 mg、P2 : 5 mg、合計収率が 25%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 446.2 [M+H]^+$ 、B - 90 - P1 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.08 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.37 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.84 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.62 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.53 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.42 - 7.12 (m, 2H)、6.29 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、5.16 - 5.06 (m, 1H)、5.04 (s, 1H)、4.28 (s, 1H)、2.19 (q, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 2H)、1.92 (t, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 2H)、1.68 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 5H)、1.42 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H)、1.21 (s, 3H)。B - 90 - P2 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.07 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.37 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.87 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.62 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.53 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.41 - 7.12 (m, 2H)、6.29 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、5.10 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H)、4.92 (s, 1H)、3.98 (s, 1H)、2.44 - 2.38 (m, 2H)、1.90 - 1.77 (m, 2H)、1.68 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)、1.48 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 4H)、1.19 (s, 3H)。

10

20

【0484】

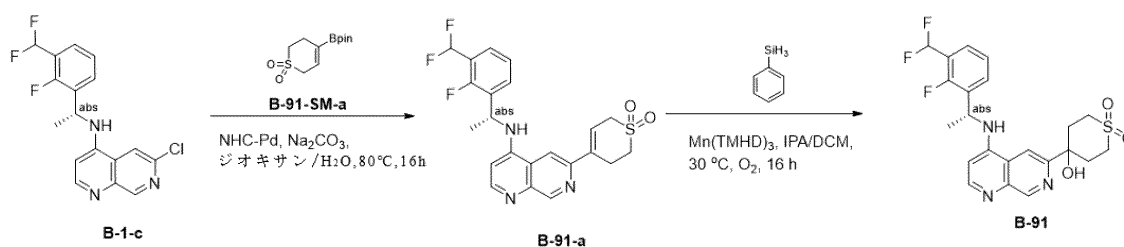
実施例 66 化合物 B - 91 の合成

【0485】

合成経路 :

【0486】

【化 85】



40

【0487】

ステップ 1 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 - c (91 mg、0.26 mmol)、1,4-ジオキサソール/水 (10 mL、 $v/v = 5:1$)、化合物 B - 91 - SM - a (80 mg、0.31 mmol)、炭酸セシウム (55 mg、0.51 mmol)、NHC - Pd (77 mg、0.10 mmol) を順次添加した。窒素ガスの保護下で 80 で一晩撹拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体 B - 91 - a (166 mg、収率が 95%であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 448.1 [M+H]^+$

50

【0488】

ステップ2:

乾燥したフラスコに化合物 B - 91 - a (140 mg、0.32 mmol)、イソプロパノール/ジクロロメタン (10 mL、v/v = 10:1)、Mn(TMHD)₃ (38 mg、0.05 mmol) を順次添加し、5分間攪拌した後にフェニルシラン (85 mg、0.81 mmol) を添加した。酸素ガスの保護下で30 で一晩攪拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物をまずフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して B - 91 (18.2 mg、合計収率が18%であった) を得た。LCMS (ESI): m/z = 466.1 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 9.11 (s, 1H)、8.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.02 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.13 - 5.16 (m, 1H)、3.60 (t, J = 14.5 Hz, 2H)、3.16 - 3.00 (m, 2H)、2.89 - 2.93 (m, 2H)、2.35 - 2.10 (m, 2H)、1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0489】

下記化合物の合成は、B - 91と同様である。

【0490】

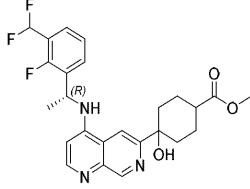
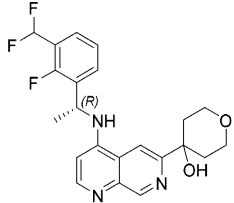
20

30

40

50

【表 20】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-99		白色 固体	474.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 58.2, 44.7 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.22-1.87 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.66 (t, J = 15.7 Hz, 5H)。
B-103		白色 固体	418.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.09-3.87 (m, 4H), 2.48 (td, J = 13.0, 5.0 Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 5H)。

10

20

30

【0491】

実施例 67 化合物 B-92 (シス-トランス異性体化合物 B-92-P1 と化合物 B-92-P2 の混合物) の合成

40

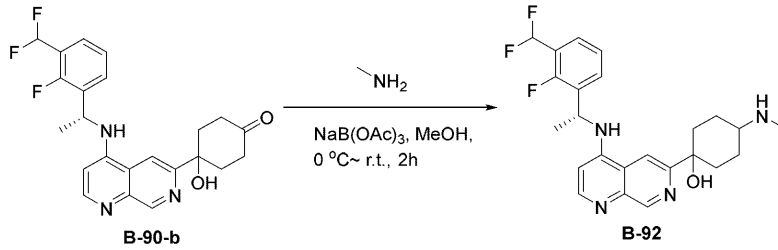
【0492】

合成経路:

【0493】

50

【化 8 6】



【0494】

10

ステップ1:

化合物 B - 90 - b (70 mg、0.16 mmol) を MeOH (3 mL) に溶解し、
 0 で窒素ガスの保護下でメチルアミン溶液 (0.81 mL、1.6 mmol、2.0 mmol) を添加して 30 min 攪拌し、NaB(OAc)₃ (69.0 mg、0.32 mmol) を添加し、窒素ガスの保護下で、室温で 2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をギ酸で逆相分取により精製してシス - トランス異性体化合物 B - 92 - P1 及び B - 92 - P2 (P1 : 3.5 mg、P2 : 14.1 mg、白色固体) を得て、収率は、P1 が 4.8%、P2 が 19.5% であった。LCMS (ESI) : m/z = 445 [M+H]⁺、B - 92 - P1 : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.14 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.59 - 7.49 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.29 - 3.26 (m, 1H)、2.71 (s, 3H)、2.60 (t, J = 9.7 Hz, 2H)、2.25 (dd, J = 13.0、6.7 Hz, 2H)、1.86 - 1.73 (m, 7H)。B - 92 - P2 : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.11 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.60 - 7.48 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H)、3.20 (dd, J = 13.0、9.8 Hz, 1H)、2.77 (s, 3H)、2.30 (t, J = 12.6 Hz, 2H)、2.05 (dt, J = 24.7、11.1 Hz, 6H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

【0495】

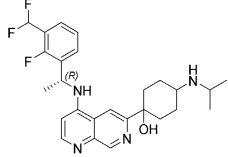
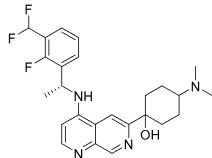
化合物 B - 92 の合成を参照して、元の経路におけるメチルアミンをそれぞれイソプロピルアミン、ジメチルアミン、ピペラジン、N - メチルピペラジンで置換して、B - 93、B - 94、B - 97、B - 98 という化合物を合成した。

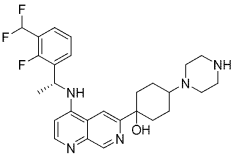
【0496】

40

50

【表 2 1】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR	
B-93		黄色固体	473.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.13 (d, J=17.0 Hz, 1H)、8.55 (d, J=36.5 Hz, 1H)、8.42-8.28 (m, 1H)、7.60-7.44 (m, 2H)、7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J=54.8 Hz, 1H)、6.43 (t, J=5.9 Hz, 1H)、5.19 (t, J=6.8 Hz, 1H)、3.67-3.33 (m, 2H)、2.78-2.15 (m, 3H)、2.13-1.92 (m, 5H)、1.76 (d, J=6.8 Hz, 3H)、1.36 (dd, J=11.3、6.5 Hz, 6H)。	10
B-94 (シ ス ト ラ ン ス 異 性 体 B - 9 4 - P 1 と B - 9 4 - P 2 の 混 合 物)		白色固体	459.0	B-94-P1 : ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.15 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H)、7.55 (dt, J=18.9、7.1 Hz, 2H)、7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.8 Hz, 1H)、6.42 (d, J=5.6 Hz, 1H)、5.19 (q, J=6.7 Hz, 1H)、4.59 (s, 1H)、2.78 (d, J=16.0 Hz, 8H)、2.19 (t, J=11.0 Hz, 2H)、1.88 (d, J=9.9 Hz, 4H)、1.77 (d, J=6.8 Hz, 3H)。 B-94-P2 : ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.11 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H)、7.58-7.48 (m, 2H)、7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.7 Hz, 1H)、6.41 (d, J=	20 30 40

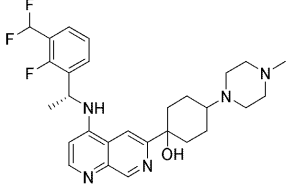
				5.7 Hz, 1H)、5.18 (q、 $J=7.2$ Hz, 1H)、4.58 (s, 1H)、2.84 (s, 6H)、2.36–2.26 (m, 2H)、2.05 (dt、 $J=22.5$ 、 10.7 Hz、6H)、1.76 (d、 $J=6.8$ Hz, 3H)。	
B-97 (シス-トランス異性体B-97-P1とB-97-P2の混合物)		白色固体	500.0	<p>B-97-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.15 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.38 (d、$J=5.2$ Hz, 1H)、7.55 (dt、$J=18.9$、7.0 Hz, 2H)、7.24 (t、$J=7.7$ Hz, 1H)、7.03 (t、$J=54.8$ Hz, 1H)、6.45 (d、$J=5.5$ Hz, 1H)、5.21 (dd、$J=13.0$、6.2 Hz, 1H)、3.24 (s, 4H)、2.79 (s, 4H)、2.75–2.66 (m, 2H)、2.54 (s, 1H)、2.03 (t、$J=9.7$ Hz, 2H)、1.74 (dd、$J=28.8$、8.8 Hz, 7H)。</p> <p>B-97-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H)、8.49 (d、$J=3.7$ Hz, 1H)、8.37 (d、$J=5.5$ Hz, 1H)、7.60–7.49 (m, 2H)、7.23 (t、$J=7.7$ Hz, 1H)、7.03 (t、$J=54.8$ Hz, 1H)、6.42 (d、$J=5.6$ Hz, 1H)、5.19 (q、$J=6.7$ Hz, 1H)、3.23 (s, 4H)、2.96 (s, 4H)、2.71 (t、$J=11.2$ Hz, 1H)、2.24 (t、$J=11.6$ Hz, 2H)、1.96 (dd、$J=23.4$、13.1 Hz, 6H)、1.76 (d、$J=6.8$ Hz, 3H)。</p>	10 20 30 40

10

20

30

40

B - 98		白色固体	5 1 4 . 0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (d, $J = 21.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60–7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 26.6, 20.9, 11.4$ Hz, 9H), 2.34–2.17 (m, 5H), 1.97–1.71 (m, 9H)。
--------	---	------	-----------	---

10

【0497】

実施例68 化合物B-95 (シス-トランス異性体化合物B-95-P1と化合物B-95-P2の混合物)の合成

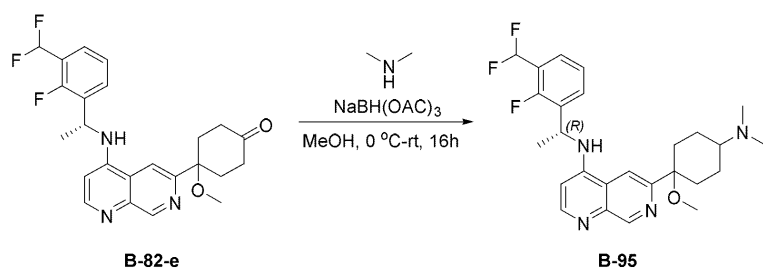
20

【0498】

合成経路:

【0499】

【化87】



30

【0500】

ステップ1:

化合物B-82-e (60 mg, 0.13 mmol)を溶解したメタノール(6 mL)溶液にジメチルアミン(0.7 mL, 1.35 mmol, 2.0 M in THF)を0で添加し、窒素ガスの保護下で0で30分間反応させた。次に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (57 mg, 0.27 mmol)を添加し、室温で一晩反応させた。完全に反応させた後、減圧下で濃縮により溶媒を除去し、得られた残留物を酢酸エチルで溶解し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取により精製してシス-トランス異性体化合物B-95-P1 (4.7 mg, 白色固体、収率が7.5%)及びB-95-P2 (18.5 mg, 白色固体、収率が28%であった)を得た。B-95-P1: LCMS (ESI): $m/z = 473.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 9.18 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 16.1, 7.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.06–3.01 (m, 4H), 2.99–2.91 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.18–2.08 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 9$

40

50

. 7 Hz、2 H)。B - 95 - P 1 : LCMS (ESI) : $m/z = 473.1 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 9.13 (s, 1 H)、8.41 (s, 1 H)、8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)、7.54 (dt, $J = 14.7$ 、7.2 Hz、2 H)、7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1 H)、6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H)、5.18 (q、 $J = 6.8$ Hz, 1 H)、3.11 (s, 3 H)、2.50 - 2.39 (m、9 H)、2.05 - 1.89 (m, 4 H)、1.86 - 1.79 (m, 2 H)、1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

【0501】

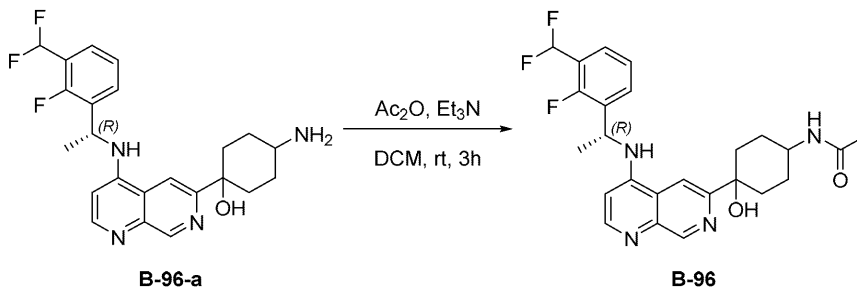
実施例 69 化合物 B - 96 (シス - トランス異性体化合物 B - 96 - P 1 と化合物 B - 96 - P 2 の混合物) の合成 10

【0502】

合成経路：

【0503】

【化 88】



20

【0504】

ステップ 1：

化合物 B - 96 - a (60 mg、0.139 mmol) 及びトリエチルアミン (28 mg、0.277 mmol) を 3 mL のジクロロメタンに溶解し、無水酢酸 (14 mg、0.137 mmol) を添加し、次に室温で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液に水を添加し、次にジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過して減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製し、シス - トランス異性体の混合物 B - 96 をキラルに分割して化合物 B - 96 - P 1 (12.4 mg、白色固体) 及び化合物 B - 96 - P 2 (3.7 mg、白色固体) を得て、合計収率が 24.4% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 473.0 [M+H]^+$ 、B - 96 - P 1 : 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 9.11 (s, 1 H)、8.46 (s, 1 H)、8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)、7.62 - 7.41 (m, 2 H)、7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1 H)、6.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H)、5.18 (q、 $J = 6.8$ Hz, 1 H)、3.83 (s, 1 H)、2.31 - 2.20 (m, 2 H)、1.96 (s, 3 H)、1.89 (d, $J = 5.7$ Hz、6 H)、1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。B - 96 - P 2 : 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 9.14 (s, 1 H)、8.53 (s, 1 H)、8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)、7.69 - 7.39 (m, 2 H)、7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1 H)、6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H)、5.18 (q、 $J = 6.8$ Hz, 1 H)、4.09 (s, 1 H)、2.54 (t, $J = 10.5$ Hz、2 H)、2.14 - 2.04 (m, 2 H)、1.99 (s, 3 H)、1.79 - 1.61 (m, 7 H)。

30

40

【0505】

実施例 70 化合物 B - 100 の合成

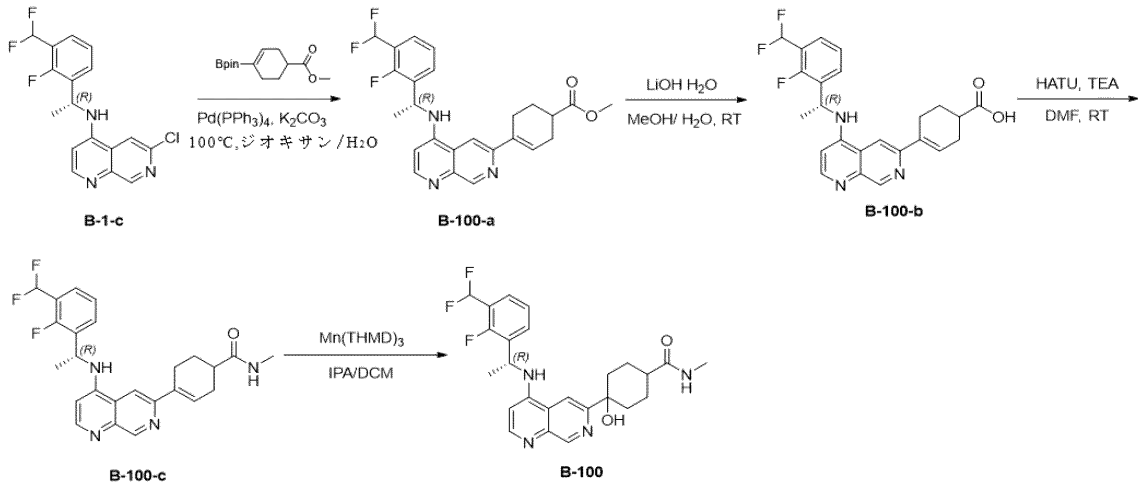
【0506】

合成経路：

50

【 0 5 0 7 】

【 化 8 9 】



10

【 0 5 0 8 】

ステップ 1 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 - c (2 0 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキシル - 3 - エン酸 (2 9 6 m g 、 1 . 2 4 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (1 3 6 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 及び K ₂ C O ₃ (2 3 2 m g 、 1 . 8 6 m m o l) を添加して 1 , 4 - ジオキサン / 水 (1 0 m L / 2 m L) に溶解し、窒素ガスの保護下で 1 0 0 度で一晩反応させ、冷却後に減圧下で濃縮し、P E / E A = 1 / 8 で溶出精製して白色固体 B - 1 0 0 - a (2 2 0 m g 、 収率が 8 1 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 5 6 . 0 [M + H] ⁺

20

【 0 5 0 9 】

ステップ 2 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 0 0 - a (2 1 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 及び水酸化リチウム (7 6 m g 、 1 . 8 8 m m o l) を添加してメタノール / 水 (1 0 m L / 5 m L) に溶解し、室温で一晩反応させ、減圧下で濃縮し、E A = 1 0 0 % で溶出精製して黄色油状の化合物 B - 1 0 0 - b (2 0 0 m g 、 収率が 9 7 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 4 2 . 0 [M + H] ⁺。

30

【 0 5 1 0 】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 0 0 - b (2 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 、メチルアミン塩酸塩 (3 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 H A T U (2 5 6 m g 、 0 . 6 8 m m o l) 及び T E A (1 8 2 m g 、 1 . 8 m m o l) を添加して 1 0 m L の D M F に溶解し、室温で一晩反応させ、5 0 m L の飽和塩化アンモニウム水溶液で 3 回洗浄し、酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で濃縮して、白色固体 B - 1 0 0 - c (2 0 0 m g 、 収率が 9 8 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 5 5 . 0 [M + H] ⁺。

40

【 0 5 1 1 】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 0 0 - c (2 0 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) 及び M n (T H M D) ₃ (5 5 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を添加して 5 m L / 0 . 5 m L のイソプロパノール / ジクロロメタンに溶解して室温で 5 m i n 攪拌し、フェニルシラン (1 1 9 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加して 3 0 度で 1 h 反応させ、減圧下で濃縮し、精製してシス - トランス異性体 B - 1 0 0 - P 1 及び B - 1 0 0 - P 2 の白色固体 (1 0 m g 、 収率が 5 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 7 3 . 0 [M + H] ⁺、B - 1 0 0 - P 1 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 1 5 (s , 1 H)、

50

8.48 (s, 1H)、8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.61 - 7.47 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、2.84 - 2.74 (m, 2H)、2.70 (d, J = 4.0 Hz, 3H)、2.48 - 2.41 (m, 1H)、1.96 (dd, J = 11.3、4.8 Hz, 2H)、1.79 (dd, J = 16.2、9.1 Hz, 7H)、B-100-P2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.60 - 7.50 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.23 - 5.14 (m, 1H)、2.76 (d, J = 3.9 Hz, 3H)、2.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H)、2.25 - 2.06 (m, 4H)、1.89 - 1.75 (m, 7H)。

【0512】

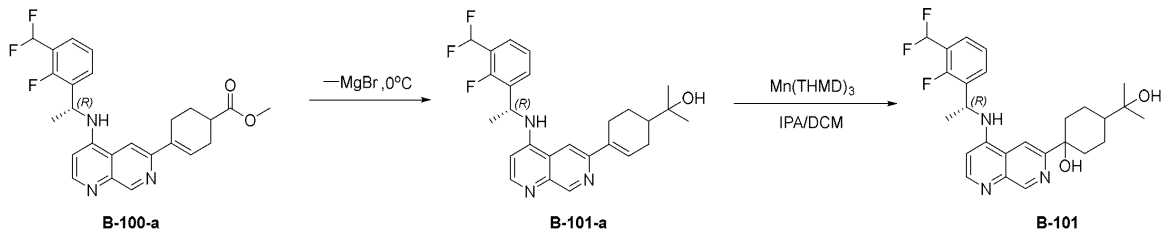
実施例71 化合物B-101 (シス-トランス異性体化合物B-101-P1と化合物B-101-P2の混合物)の合成

【0513】

合成経路:

【0514】

【化90】



【0515】

ステップ1:

乾燥したフラスコに化合物B-100-a (100 mg、0.22 mmol)を添加し、窒素ガスの保護下で10 mLの臭化メチルマグネシウムを添加し、0度で3 h 反応させ、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエ칭し、50 mLの酢酸エチルで3回抽出し、EA = 100%で溶出精製して黄色油状の化合物B-101-a (53 mg、収率が53%であった)を得た。LCMS (ESI): m/z = 456.0 [M+H]⁺

【0516】

ステップ2:

乾燥したフラスコに化合物B-101-a (53 mg、0.12 mmol)及びMn(THMD)₃ (15 mg、0.02 mmol)を添加して3 mL / 0.3 mLのイソプロパノール/ジクロロメタンに溶解して室温で5 min 攪拌し、フェニルシラン (32 mg、0.30 mmol)を添加して30度で1 h 反応させ、減圧下で濃縮し、精製してシス-トランス異性体B-101-P1及びB-101-P2を得て、B-101-P1が白色固体で8.1 mgであり、B-101-P2が白色固体で5.0 mgであった。合計収率が23%であった。LCMS (ESI): m/z = 474.0 [M+H]⁺、B-101-P1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.16 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.60 - 7.47 (m, 2H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.19 (q, J = 6.9 Hz, 1H)、2.99 (t, J = 9.5 Hz, 2H)、1.91 - 1.74 (m, 7H)、1.51 (t, J = 12.3 Hz, 1H)、1.21 (t, J = 12.8 Hz, 2H)、1.06 (s, 6H)、B-101-P2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.5

4 (dt, $J = 14.3, 7.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.23 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8 \text{ Hz}$, 1H)、6.39 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H)、5.18 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H)、2.17 (dt, $J = 13.3, 6.6 \text{ Hz}$, 2H)、1.91 - 1.70 (m, 9H)、1.52 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、1.23 (s, 6H)。

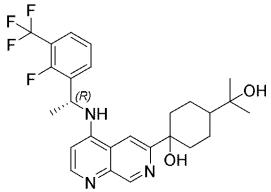
【0517】

B-101の合成を参照して、元の経路におけるInt-1をR-キラルアミンInt-3で置換して、下記化合物B-115を合成した。

【0518】

【表22】

10

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-115 (シス-トランス異性体B-115-P1とB-115-P2の混合物)		P1、P2いずれも白色固体	492.2	<p>B-115-P1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.36-8.38 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.66-7.70 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.59-7.62 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.26-7.29 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、6.38-6.39 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H)、5.20-5.25 (m, 1H)、2.96-3.02 (m, 2H)、1.83-1.89 (m, 2H)、1.77-1.82 (m, 5H)、1.48-1.52 (m, 1H)、1.15-1.25 (m, 2H)、1.06 (s, 6H)。</p> <p>B-115-P2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.36-8.37 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.67-7.68 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.58-7.61 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.26-7.29 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、5.20-5.22 (m, 1H)、2.15-2.20 (m, 2H)、1.83-1.91 (m,</p>

20

30

40

【0519】

実施例72 化合物B-102 (シス-トランス異性体化合物B-102-P1と化合物B-102-P2の混合物)の合成

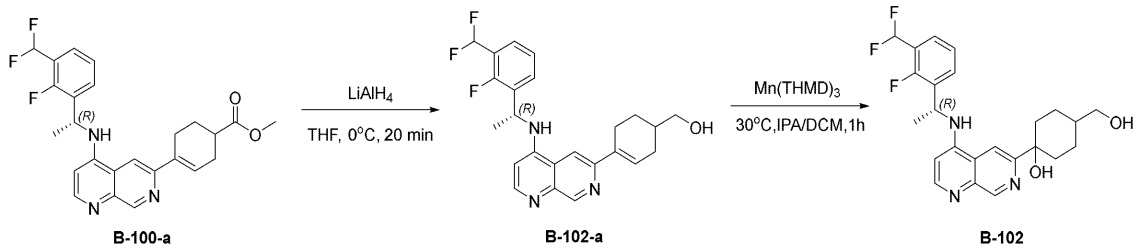
【0520】

合成経路:

50

【 0 5 2 1 】

【 化 9 1 】



10

【 0 5 2 2 】

ステップ 1 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 0 0 - a (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を添加して 5 m L のテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガスの保護下で水素化アルミニウムリチウム (1 7 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を添加して 0 度で 2 0 m i n 反応させ、反応液を水にゆっくり添加してクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮し、E A = 1 0 0 % で溶出精製して黄色油状の化合物 B - 1 0 2 - a (4 0 m g 、 収率が 4 3 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 2 8 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 5 2 3 】

ステップ 2 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 0 2 - a (3 5 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 及び M n (T H M D) ₃ (1 1 m g 、 0 . 0 2 m m o l) を添加して 2 m L / 0 . 2 m L のイソプロパノール / ジクロロメタンに溶解して室温で 5 m i n 攪拌し、フェニルシラン (2 2 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を添加して 3 0 度で 1 h 反応させ、減圧下で濃縮し、精製してシス - トランス異性体 B - 1 0 2 - P 1 及び B - 1 0 2 - P 2 の白色固体 (1 0 . 7 m g 、 収率が 3 1 % であった) を得た。L C M S (E S I) : m / z = 4 4 6 . 0 [M + H] ⁺。

20

B - 1 0 2 - P 1 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 1 8 (s , 1 H) 、 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 5 2 (m , 2 H) 、 7 . 2 8 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 0 (d , J = 5 4 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 4 4 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 5 . 2 3 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 8 (d , J = 7 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 7 0 (s , 2 H) 、 2 . 0 1 (s , 2 H) 、 1 . 8 1 (d , J = 6 . 8 H z 、 6 H) 、 1 . 4 4 (s , 2 H) 。 B - 1 0 2 - P 2 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 1 5 (s , 1 H) 、 8 . 5 2 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 6 6 - 7 . 5 4 (m , 2 H) 、 7 . 2 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 9 9 (d , J = 5 4 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 4 4 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 5 . 2 2 (d , J = 6 . 6 H z , 1 H) 、 3 . 5 3 (d , J = 5 . 5 H z 、 2 H) 、 2 . 2 2 (d , J = 1 2 . 2 H z 、 2 H) 、 1 . 8 6 (d d , J = 3 0 . 2 、 1 1 . 3 H z 、 8 H) 、 1 . 6 6 (d , J = 1 0 . 2 H z 、 2 H) 。

30

【 0 5 2 4 】

実施例 7 3 化合物 B - 1 0 5 の合成

40

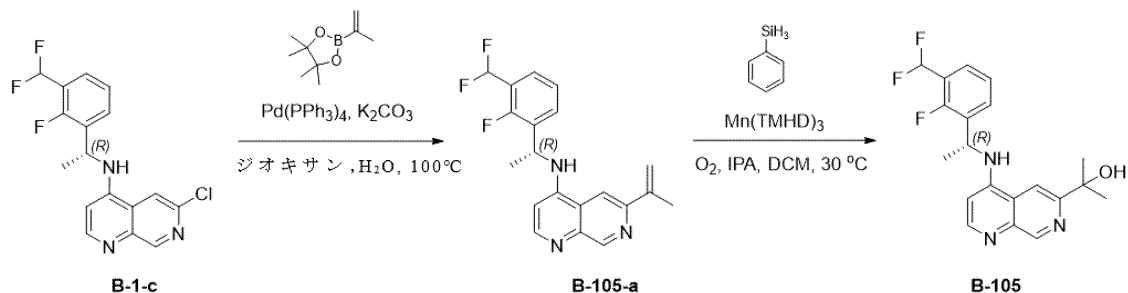
【 0 5 2 5 】

合成経路 :

【 0 5 2 6 】

50

【化 9 2】



10

【0527】

ステップ 1:

乾燥した密封管に化合物 B - 1 - c (100 mg、0.28 mmol)、プロピレン - 2 - ボロン酸エステル (95.5 mg、0.57 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (66 mg、0.06 mmol)、K₂CO₃ (118 mg、0.85 mmol)、ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) を順次添加した。100 で16時間攪拌して反応させた。反応液を冷却した後に酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して黄色油状の化合物 B - 105 - a (114.8 mg、粗生成物) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 358.1 [M + H]⁺。

20

【0528】

ステップ 2:

乾燥したフラスコに化合物 B - 105 - a (90 mg、0.252 mmol)、Mn (TMHD)₃ (31 mg、0.050 mmol)、IPA (6 mL) 及び DCM (1.2 mL) を順次添加し、常温で5分間攪拌し、フェニルシラン (68.1 mg、0.630 mmol) を添加した。30 で酸素ガス雰囲気下で2時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に水に入れ、濾過後に酢酸エチルで抽出濃縮し、prep-HPLCにより調製して凍結乾燥させて白色固体の生成物 B - 105 (6.5 mg、収率が7%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 376.2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.06 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、7.42 - 7.08 (m, 2H)、6.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H)、5.34 (s, 1H)、5.18 - 5.01 (m, 1H)、1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、1.57 (s, 6H)。

30

【0529】

実施例 74 化合物 B - 106 の合成

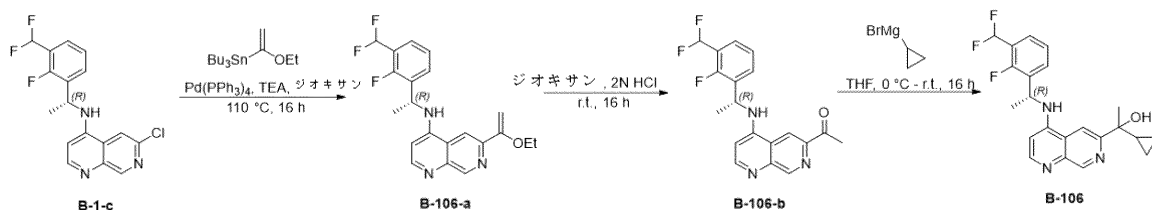
【0530】

合成経路:

【0531】

【化 9 3】

40



【0532】

ステップ 1:

乾燥したフラスコに化合物 B - 1 - c (200 mg、0.57 mmol)、1,4 - ジ

50

オキサソ(16 mL)、化合物のスズ試薬(410 mg、1.14 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(132 mg、0.11 mmol)、トリエチルアミン(144 mg、1.43 mmol)を順次添加した。窒素ガスの保護下で110で一晩撹拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して茶色固体 B-106-a(130 mg、収率が59%であった)を得た。LCMS(ESI): $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。

【0533】

ステップ2:

【0534】

乾燥したフラスコに化合物 B-106-a(130 mg、0.34 mmol)、1,4-ジオキサソ(3 mL)、塩酸(3 mL、2 mol/L in H₂O)を順次添加した。室温で一晩撹拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過し、スピン乾燥させて茶色固体 B-106-b(100 mg、収率が92%であった)を得た。LCMS(ESI): $m/z = 360.1 [M+H]^+$ 。

【0535】

ステップ3:

乾燥したフラスコに化合物 B-106-b(90 mg、0.20 mmol)、テトラヒドロフラン(4 mL)を順次添加し、0 でシクロプロピルマグネシウムプロミド(0.6 mL、3 mol/L in THF)を滴下させ、反応室温で一晩撹拌した。完全に反応させた後に飽和塩化アンモニウム溶液を添加してクエ칭ングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過し、スピン乾燥させ、残留物をまずフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次に prep-HPLCにより精製して白色固体 B-106(4.2 mg、収率が5.3%であった)を得た。LCMS(ESI): $m/z = 402.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 9.10(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.36(d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.60-7.48(m, 2H)、7.26-7.21(m, 1H)、7.04(t, J = 5.4 Hz, 1H)、6.41-6.38(m, 1H)、5.21-5.15(m, 1H)、1.76(d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.69(m, 3H)、1.51-1.46(m, 1H)、0.60-0.57(m, 1H)、0.51-0.43(m, 2H)、0.31-0.26(m, 1H)。

【0536】

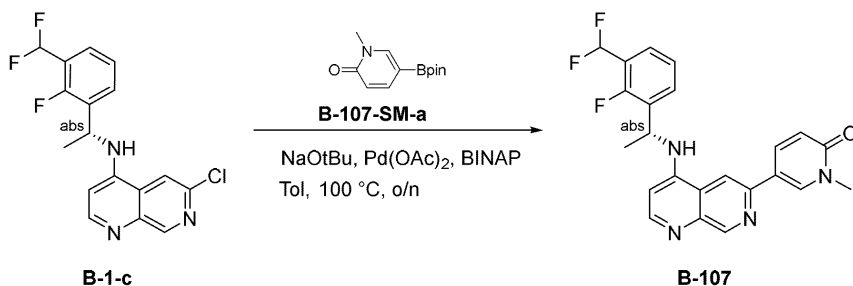
実施例75 化合物 B-107 の合成

【0537】

合成経路:

【0538】

【化94】



【0539】

ステップ1:

化合物 B-1-c(150 mg、0.43 mmol)及び B-107-SM-a(301 mg、1.38 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解し、反応系にナトリウム ter

10

20

30

40

50

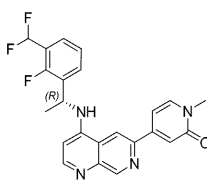
t - ブトキシド (1 2 3 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (9 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 及び B I N A P (2 5 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を順次添加し、次に窒素ガスの保護下で、密封管において 1 0 0 に加熱し、一晚反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を塩化アンモニウム溶液でクエ칭し、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B - 1 0 7 (5 . 5 m g 、 白色固体) を得て、収率は、 1 9 % であった。LCMS (ESI) : m / z = 4 2 5 . 2 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 9 . 1 9 (d , J = 0 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 6 6 (d d , J = 1 0 . 2 、 1 . 6 H z 、 2 H) 、 8 . 4 6 (d d , J = 9 . 5 、 2 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 3 9 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 9 (d t , J = 1 3 . 5 、 7 . 2 H z 、 2 H) 、 7 . 2 8 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 7 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 7 5 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 4 4 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 5 . 2 3 (m , 1 H) 、 3 . 7 6 (s , 3 H) 、 1 . 8 2 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

【 0 5 4 0 】

B - 1 0 7 の合成を参照して、それぞれ 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (c a s : 1 1 6 0 7 9 0 - 8 4 - 0) 、 tert - ブチル 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸エステル (c a s : 2 1 2 1 2 7 - 8 3 - 8) というホウ酸エステルで元の経路における B - 1 0 7 - S M - a を置換して、下記化合物 B - 1 0 8 を合成した。

【 0 5 4 1 】

【 表 2 3 】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m / z [M + H] ⁺	¹ H NMR
B - 1 0 8		黄色固体	4 2 5 . 1	¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) δ 9 . 2 0 (s , 1 H) 、 8 . 9 3 (s , 1 H) 、 8 . 4 1 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 7 9 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 5 9 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 3 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 4 3 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 1 (m , 2 H) 、 7 . 0 5 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 4 7 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 5 . 2 2 (q , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 6 4 (s , 3 H) 、 1 . 8 0 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

【 0 5 4 2 】

実施例 7 6 化合物 B - 1 1 1 の合成

【 0 5 4 3 】

合成経路 :

【 0 5 4 4 】

10

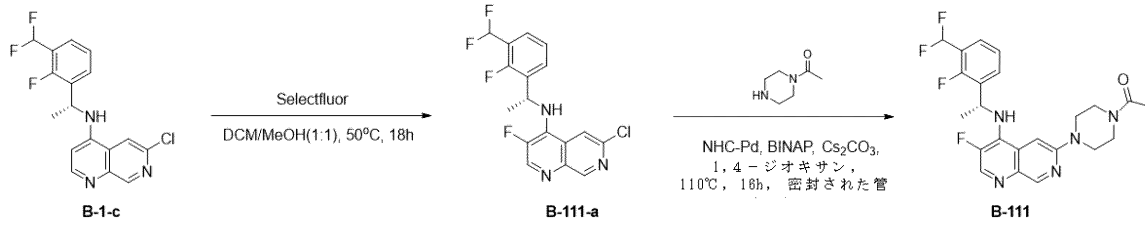
20

30

40

50

【化 9 5】



【0545】

10

ステップ 1:

化合物 B - 1 - c (100 mg、0.285 mmol) 及び Selectfluor (131 mg、0.370 mmol) を 2 mL のジクロロメタンと 2 mL のメタノールの混合溶媒に溶解し、次に 50 に加熱して一晩反応させた。反応終了後、反応液に水を添加し、次にジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製して化合物 B - 111 - a (17 mg、緑色油状物) を得て、収率は、16.1%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 370.0 [M+H]^+$ 。

【0546】

20

ステップ 2:

化合物 B - 111 - a (10 mg、0.027 mmol) 及びアセチルピペラジン (10.4 mg、0.081 mmol) を 1 mL の 1,4 - ジオキサン溶媒に溶解し、反応系に BINAP (3 mg、0.005 mmol)、炭酸セシウム (27 mg、0.083 mmol) 及び NHC - Pd (2 mg、0.003 mmol) を添加し、次に反応系に窒素ガスを導入し、110 に加熱して一晩反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液に水を添加してクエ칭ングし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して化合物 B - 111 (1.8 mg、黄色固体) を得て、収率は、14.4%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 462.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.86 (s, 1H)、8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、6.99 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、5.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H)、4.06 - 3.42 (m, 8H)、2.19 (s, 3H)、1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

30

【0547】

実施例 77 化合物 B - 112 の合成

【0548】

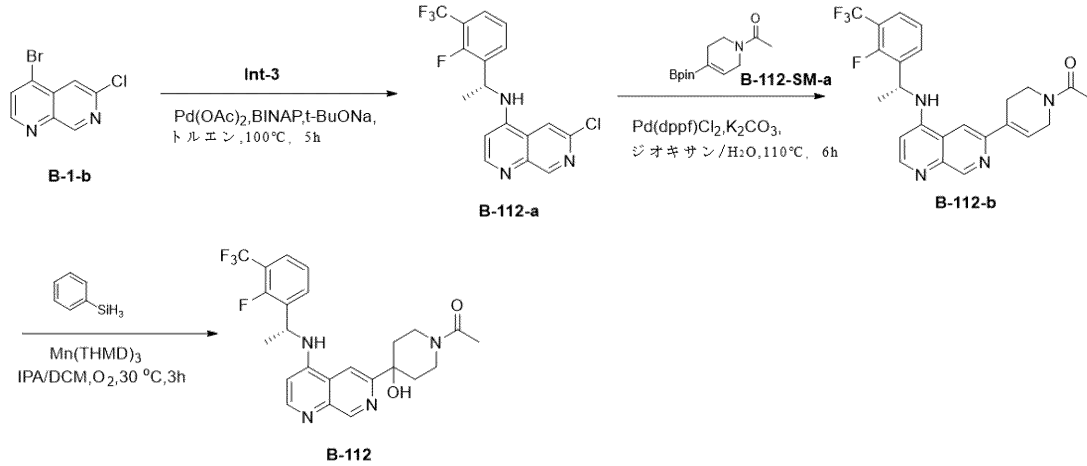
合成経路:

【0549】

40

50

【化 9 6】



10

【0550】

ステップ 1:

化合物 B - 1 - b (200 mg、0.82 mmol) 及び Int - 3 (187.4 mg、0.91 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解した後、ナトリウム tert - ブトキシド (158 mg、1.65 mmol)、BINAP (102.6 mg、0.16 mmol) 及び酢酸パラジウム (18.4 mg、0.082 mmol) を添加し、窒素ガスで置換し、100 で 5 時間反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭し、EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 112 - a (259 mg、黄色油状物) を得て、収率は、85.1% であった。LCMS (ESI): m/z = 370 [M + H]⁺。

20

【0551】

ステップ 2:

化合物 B - 112 - a (125 mg、0.34 mmol) 及び B - 112 - SM - a (169.6 mg、0.68 mmol) をジオキサン / H₂O (2.5 mL / 0.5 mL) の混合溶液に溶解した後、炭酸カリウム (139.9 mg、1.02 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (73.6 mg、0.102 mmol) を添加し、窒素ガスで置換し、110 で 6 h 反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び EA で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 112 - b (135 mg、黄褐色固体) を得て、収率は、87.1% であった。LCMS (ESI): m/z = 459 [M + H]⁺。

30

【0552】

ステップ 3:

化合物 B - 112 - b (85 mg、0.19 mmol) を IPA / DCM (4 mL / 0.4 mL) に溶解して化合物 Mn (THMD)₃ (22.4 mg、0.038 mmol) を添加して RT で 5 min 攪拌し、フェニルシラン (50.0 mg、0.475 mmol) を添加し、酸素ガスで置換し、30 で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び DCM で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を中性逆相分取により精製して化合物 B - 112 (25.3 mg、白色固体) を得て、収率は、28.7% であった。LCMS (ESI): m/z = 477 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 9.12 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.61 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1

40

50

H)、5.21 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、4.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、3.69 (td, J = 13.0、2.3 Hz, 1H)、3.22 (td, J = 12.8、2.5 Hz, 1H)、2.33 (ddd, J = 31.1、13.2、4.7 Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.85 (td, J = 15.1 Hz, 2H)、1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0553】

実施例78 化合物B-113の合成

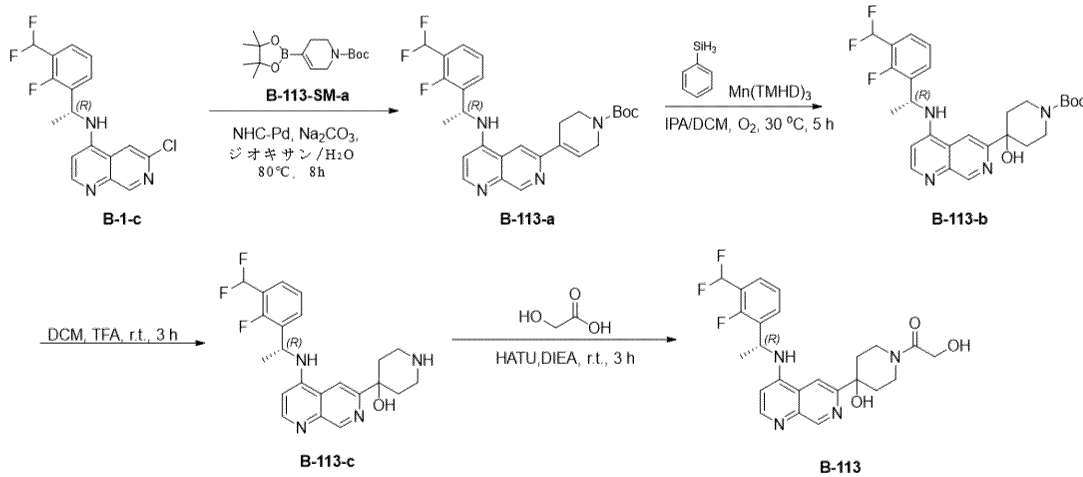
【0554】

合成経路：

【0555】

10

【化97】



20

【0556】

ステップ1：

乾燥した丸底フラスコに化合物B-1-c (200 mg、0.57 mmol)、化合物B-113-SM-a (211 mg、0.68 mmol)、炭酸ナトリウム (121 mg、1.14 mmol)、NHC-Pd (78 mg、0.11 mmol) 及びジオキサソラン/H₂O (10 : 1 mL) を順次添加した。80 で窒素ガスの保護下で8時間攪拌して反応させた。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色油状の化合物B-113-a (260 mg、収率が80%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 499.2 [M+H]⁺。

30

【0557】

ステップ2：

乾燥したフラスコに化合物B-113-a (260 mg、0.44 mmol)、Mn(TMHD)₃ (53 mg、0.08 mmol) を順次添加してIPA/DCM (5 mL / 1 mL) で5-10分間反応させた後、120 mgのフェニルシランを反応系に添加し、酸素ガス雰囲気下で30 で5時間反応させた。完全に反応させた後に減圧下で濃縮して黄色固体B-113-b (136 mg、収率が60%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 517.2 [M+H]⁺。

40

【0558】

ステップ3：

乾燥したフラスコに化合物B-113-b (136 mg、0.26 mmol)、TFA (1.0 mL) を順次添加してDCM (4.0 mL) に置いて3時間攪拌した。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、精製して黄色油状の化合物B-113-c (100 mg、収率が91%であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 417.2 [M+H]⁺。

【0559】

50

ステップ 4 :

乾燥した丸底フラスコに化合物 B - 113 - c (40 mg、0.11 mmol)、ヒドロキシ酢酸 (11 mg、0.15 mmol)、HATU (53 mg、0.14 mmol)、DIEA (38 mg、0.28 mmol) 及び DMF (2.0 mL) を順次添加した。室温で 3 時間反応撹拌した。完全に反応させた後に冷却して減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色油状の化合物 B - 113 (5.6 mg、収率が 12% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 475.2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.04 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.56 - 7.58 (m, 1H)、7.50 - 7.54 (s, 1H)、7.27 - 7.22 (m, 2H)、6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、5.05 - 5.09 (m, 1H)、4.48 - 4.45 (m, 1H)、4.29 - 4.32 (m, 1H)、4.10 - 4.14 (m, 2H)、3.59 - 3.62 (m, 1H)、3.09 - 3.11 (m, 1H)、2.24 - 2.06 (m, 2H)、2.02 - 1.87 (m, 1H)、1.67 - 1.70 (m, 2H)、1.63 - 1.65 (m, 3H)。

【0560】

B - 113 の合成を参照して、2 - メトキシ酢酸、2 - シアノ酢酸、L - 乳酸、D - 乳酸、2 - ヒドロキシイソ酪酸、N - メチルグリシン、シクロプロパンカルボン酸、2 - ピコリン酸、トリピコリン酸、4 - ピコリン酸、オキセタン - 3 - カルボン酸、(R) - テトラヒドロ - 3 - フランカルボン酸、(S) - テトラヒドロ - 3 - フランカルボン酸、テトラヒドロピラン - 4 - カルボン酸、(S) - 4 - BOC - モルホリン - 2 - カルボン酸、(R) - 4 - BOC - モルホリン - 2 - カルボン酸、3 - ピリジン酢酸、4 - ピリジン酢酸、(S) - テトラヒドロ - 3 - フラン酢酸、2 - ジフルオロメトキシ酢酸、(R) - 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) モルホリン - 2 - イル) 酢酸、(S) - 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) モルホリン - 2 - イル) 酢酸などという化合物で元の経路におけるヒドロキシ酢酸を置換して、以下の化合物を合成した。

【0561】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

番号	構造	性状	L C M S (E S I) : m / z [M + H] ⁺	¹ H NMR
B-114		白色 固体	489 .2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.61–7.46 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.30–4.16 (m, 2H), 3.86 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 3.25 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.34 (qd, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
B-116		白色 固体	484 .1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39–8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87–7.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60–7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51–7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12–7.39 (m, 2H), 6.31–6.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.09–5.12 (m, 1H), 4.31–4.34 (m, 1H), 4.04–4.19 (q, J = 18.4 Hz, 2H), 3.49–3.61 (m, 2H), 3.07–3.13 (t, J = 12.8 Hz, 1H),

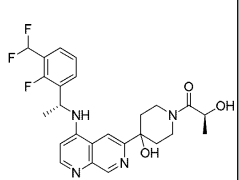
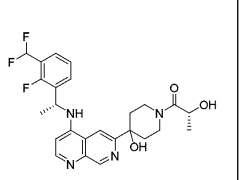
10

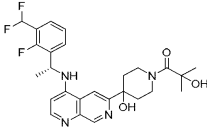
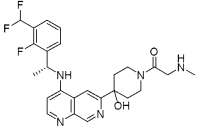
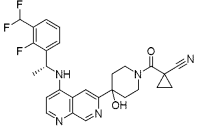
20

30

40

50

				2. 27-2. 33 (m, 1H)、2. 15-2. 19 (m, 1H)、1. 70-1. 74 (m, 2H)、1. 67-1. 68 (d, $J=6. 8$, 3H)。	
B-119		白色固体	489.2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CD_3OD): δ 9. 12 (s, 1H)、8. 50 (d, $J=4. 0\text{ Hz}$, 1H)、8. 36 (d, $J=5. 5\text{ Hz}$, 1H)、7. 61-7. 39 (m, 2H)、7. 23 (t, $J=7. 7\text{ Hz}$, 1H)、7. 03 (t, $J=54. 8\text{ Hz}$, 1H)、6. 41 (d, $J=5. 6\text{ Hz}$, 1H)、5. 18 (q, $J=6. 8\text{ Hz}$, 1H)、4. 66 (dd, $J=6. 5$ 、 $3. 4\text{ Hz}$, 1H)、4. 50 (s, 1H)、4. 01 (d, $J=13. 7\text{ Hz}$, 1H)、3. 66 (d, $J=7. 0\text{ Hz}$, 1H)、3. 27-3. 14 (m, 1H)、2. 44-2. 26 (m, 2H)、1. 88 (s, 2H)、1. 76 (d, $J=6. 8\text{ Hz}$, 3H)、1. 38 (dd, $J=13. 1$ 、 $6. 6\text{ Hz}$, 3H)。	10
B-120		白色固体	489.2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ 9. 08 (s, 1H)、8. 62 (s, 1H)、8. 39 (d, $J=5. 3\text{ Hz}$, 1H)、7. 88 (d, $J=7. 0\text{ Hz}$, 1H)、7. 61 (t, $J=7. 4\text{ Hz}$, 1H)、7. 53 (t, $J=6. 8\text{ Hz}$, 1H)、7. 40-7. 28 (m, 1H)、7. 21 (t, $J=29. 8\text{ Hz}$, 1H)、6. 31 (d, $J=5. 4\text{ Hz}$, 1H)、5. 48 (s, 1H)、5. 10 (p, $J=6. 7\text{ Hz}$, 1H)、4. 83 (dd, $J=14. 5$ 、 $7. 0\text{ Hz}$, 1H)、4. 56-4. 44 (m, 1H)、4. 42-4. 28 (m, 1H)、4. 01-3. 86 (m, 1H)、3. 52-3. 41 (m, 1H)、3. 09 (t, $J=12. 5\text{ Hz}$, 1H)、2. 28-2. 10 (m, 2H)、1. 79-1. 69 (m, 2H)、1. 68 (d, $J=6. 8\text{ Hz}$, 3H)、1. 23 (t, $J=6. 4\text{ Hz}$, 3H)。	30
					40

B-121		白色固体	503.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 9.11 (s, 1H)、8.50 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H)、8.36 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (dt, $J=16.5$ 、 7.1 Hz , 2H)、7.24 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、7.04 (t, $J=54.8\text{ Hz}$, 1H)、6.40 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H)、5.18 (brs, 1H)、4.56 (brs, 1H)、3.67 (brs, 1H)、3.63 (brs, 2H)、3.56 (brs, 1H)、2.37 (brs, 2H)、1.85 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 2H)、1.76 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)、1.49 (s, 6H)。
B-122		白色固体	488.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 9.11 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H)、8.50 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H)、8.36 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (dt, $J=15.3$ 、 7.2 Hz , 2H)、7.23 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)、7.03 (t, $J=54.8\text{ Hz}$, 1H)、6.41 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)、5.18 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、4.50 (d, $J=13.3\text{ Hz}$, 1H)、3.82 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、3.65 (d, $J=12.9\text{ Hz}$, 1H)、3.59 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)、3.24 (s, 1H)、2.47 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 3H)、2.41-2.26 (m, 2H)、1.92-1.81 (m, 2H)、1.76 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)。
B-127		白色固体	510.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (dt, $J=18.0$ 、 7.1 Hz , 2H)、7.22 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)、7.04 (t, $J=54.8\text{ Hz}$, 1H)、6.41 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)、5.18 (m, 1H)、3.18-3.05 (m, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.80-2.69 (m, 4H)、2.52 (m, 2H)、1.78 (dd, $J=17.2$ 、 9.9 Hz , 5H)。

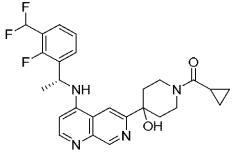
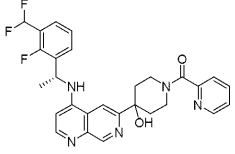
10

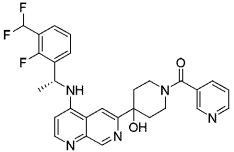
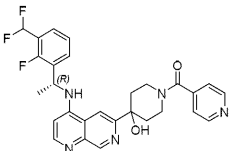
20

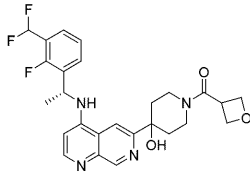
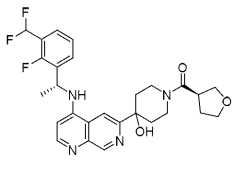
30

40

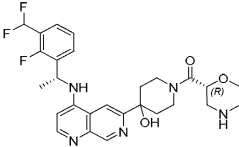
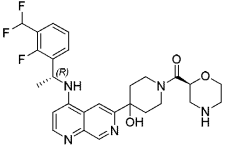
50

B-128		白色固体	485.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.61 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.53 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.42-7.28 (m, 1H)、7.22 (t, $J=29.4$ Hz, 1H)、6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、5.49 (s, 1H)、5.20-5.02 (m, 1H)、4.36 (d, $J=11.9$ Hz, 1H)、4.22 (d, $J=12.1$ Hz, 1H)、3.57 (t, $J=13.1$ Hz, 1H)、3.07 (t, $J=12.1$ Hz, 1H)、2.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H)、2.16-1.99 (m, 2H)、1.77 (d, $J=12.8$ Hz, 1H)、1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 4H)、0.79-0.67 (m, 4H)。	10 20
B-129		白色固体	522.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) : δ 9.13 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)、8.64-8.60 (m, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.37 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)、7.99 (td, $J=7.8$ 、1.7 Hz, 1H)、7.66 (dt, $J=7.8$ 、1.1 Hz, 1H)、7.60-7.48 (m, 3H)、7.24 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J=54.8$ Hz, 1H)、6.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)、5.18 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.66 (d, $J=13.2$ Hz, 1H)、3.70 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、3.50-3.44 (m, 1H)、2.53-2.33 (m, 2H)、1.98 (d, $J=13.5$ Hz, 1H)、1.76 (d, $J=6.8$ Hz, 4H)。	30 40

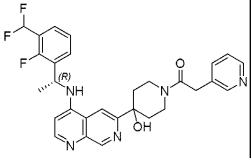
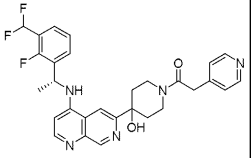
B-130		白色固体	5 2 2 . 0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.13 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.66 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.37 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)、7.99 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)、7.60–7.48 (m, 3H)、7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H)、6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H)、4.66 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H)、3.81–3.63 (m, 2H)、3.49 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H)、2.52–2.33 (m, 2H)、2.05–1.79 (m, 2H)、1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	10
B-131		白色固体	5 2 2 . 0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H)、8.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)、8.63 (s, 1H)、8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H)、7.89 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H)、7.61 (br s, 1H)、7.53 (br s, 1H)、7.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)、7.28 (br s, 1H)、7.27 (d, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H)、6.32 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H)、5.57 (s, 1H)、5.16–5.05 (m, 1H)、4.49 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H)、3.61–3.59 (m, 1H)、3.28–3.26 (m, 2H)、2.21–2.17 (m, 2H)、1.87 (s, 1H)、1.68 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H)。	20 30

B-132		白色固体	501.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.13 (d, J=0.8 Hz, 1H)、8.52 (d, J=1.0 Hz, 1H)、8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H)、7.76-7.62 (m, 1H)、7.61-7.51 (m, 2H)、7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.06 (t, J=54.8 Hz, 1H)、6.42 (d, J=5.6 Hz, 1H)、5.20 (d, J=6.8 Hz, 1H)、4.99-4.90 (m, 3H)、4.62-4.49 (m, 2H)、4.30 (ddd, J=15.5、8.4、7.1 Hz, 1H)、3.61 (td, J=13.0、2.7 Hz, 1H)、3.56-3.41 (m, 1H)、3.28 (dd, J=13.0、2.9 Hz, 1H)、2.39-2.24 (m, 2H)、1.87 (dq, J=13.7、2.7 Hz, 2H)、1.78 (d, J=6.8 Hz, 3H)。	10
B-133		白色固体	515.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.87 (d, J=7.1 Hz, 1H)、7.61 (t, J=7.1 Hz, 1H)、7.53 (t, J=7.0 Hz, 1H)、7.41-7.28 (m, 1H)、7.21 (t, J=29.9 Hz, 1H)、6.31 (d, J=5.3 Hz, 1H)、5.48 (s, 1H)、5.17-4.99 (m, 1H)、4.38 (d, J=13.3 Hz, 1H)、3.91 (t, J=8.1 Hz, 2H)、3.80-3.62 (m, 3H)、3.55-3.37 (m, 2H)、3.07 (t, J=11.8 Hz, 1H)、2.24-2.09 (m, 2H)、2.09-2.01 (m, 2H)、1.78-1.69 (m, 2H)、1.67 (d, J=6.7 Hz, 3H)。	30

40

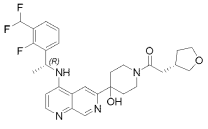
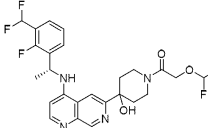
B-136		白色固体	530.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.39 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.88 (d, J=6.4Hz, 1H)、7.61 (t, J=7.2Hz, 1H)、7.53 (t, J=6.9Hz, 1H)、7.41-7.28 (m, 1H)、7.21 (t, J=29.8Hz, 1H)、6.30 (d, J=5.3Hz, 1H)、5.47 (s, 1H)、5.17-5.01 (m, 1H)、4.32 (t, J=11.7Hz, 1H)、4.23-4.13 (m, 1H)、3.95 (t, J=13.2Hz, 1H)、3.74 (d, J=10.2Hz, 1H)、3.56-3.41 (m, 2H)、3.05 (dd, J=19.0、10.5Hz, 1H)、2.83-2.74 (m, 2H)、2.71-2.64 (m, 2H)、2.31-1.83 (m, 3H)、1.73 (d, J=11.1Hz, 2H)、1.67 (d, J=6.8Hz, 3H)。	10
B-137		黄色油状	530.0	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.88 (d, J=6.9Hz, 1H)、7.61 (t, J=7.5Hz, 1H)、7.53 (t, J=7.0Hz, 1H)、7.43-7.09 (m, 2H)、6.31 (d, J=5.4Hz, 1H)、5.49 (s, 1H)、5.09-5.12 (m, 1H)、4.23-4.32 (m, 2H)、3.93-3.95 (m, 1H)、3.75-3.76 (m, 1H)、3.46-3.55 (m, 2H)、3.06-3.08 (m, 1H)、2.83-2.84 (m, 2H)、2.78-2.65 (m, 2H)、2.13-2.18 (m, 3H)、1.72-1.75 (m, 2H)、1.67-1.68 (m, 3H)。	30

40

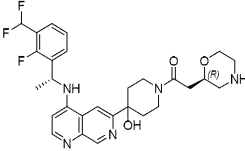
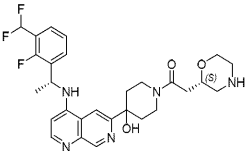
B-138		白色固体	536.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.44 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J=8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J=15.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J=17.6, 10.9$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	10
B-139		淡黄色固体	536.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 8.36 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 3H), 3.68 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.30 (ddd, $J=25.6, 12.9, 5.7$ Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	30

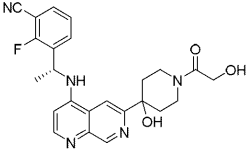
40

50

B-140		白色固体	529.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、7.05 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)、6.80 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.72 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)、6.58-6.29 (m, 2H)、5.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、4.69-4.61 (m, 1H)、4.36-4.21 (m, 1H)、3.56 (d, $J=12.7$ Hz, 1H)、3.09-2.98 (m, 2H)、2.79-2.84 (m, 1H)、2.79-2.82 (m, 1H)、2.66 (t, $J=12.7$ Hz, 1H)、2.48-2.42 (m, 1H)、2.22 (t, $J=12.6$ Hz, 1H)、1.81-1.70 (m, 2H)、1.67-1.60 (m, 1H)、1.48-1.27 (m, 2H)、1.27-1.16 (m, 1H)、0.91 (d, $J=13.5$ Hz, 2H)、0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)、0.67-0.73 (m, 1H)。	10
B-141		白色固体	525.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.39 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)、7.61 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.53 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.43-7.28 (m, 1H)、7.22 (t, $J=29.7$ Hz, 1H)、6.73 (t, $J=76.0$ Hz, 1H)、6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、5.51 (s, 1H)、5.11 (p, $J=6.5$ Hz, 1H)、4.70 (q, $J=14.6$ Hz, 2H)、4.33 (d, $J=12.6$ Hz, 1H)、3.63 (d, $J=12.8$ Hz, 1H)、3.46 (t, $J=12.5$ Hz, 1H)、3.09 (t, $J=12.5$ Hz, 1H)、2.34-2.07 (m, 2H)、1.72 (d, $J=13.3$ Hz, 2H)、1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	30

40

B-142		淡黄色固体	544.2	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 9.352 (s, 1H)、9.15–9.09 (m, 1H)、8.57 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.62–7.60 (m, 1H)、7.37–7.35 (m, 1H)、7.14–6.96 (m, 1H)、6.91 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H)、5.531 (s, 1H)、4.57–4.56 (m, 1H)、4.26 (s, 1H)、4.11–4.02 (m, 2H)、3.93–3.87 (m, 1H)、3.70 (m, 1H)、3.621 (s, 1H)、3.52–3.48 (m, 1H)、3.26–3.18 (m, 1H)、3.09–3.02 (m, 1H)、2.97–2.88 (m, 1H)、2.77–2.66 (m, 1H)、2.48–2.23 (m, 1H)、1.91 (s, 5H)。	10 20
B-143		淡黄色固体	544.2	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H)、8.52 (d, $J=10.8\text{ Hz}$, 1H)、8.38 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)、7.59–7.56 (m, 1H)、7.26–7.24 (m, 1H)、7.37–7.35 (m, 1H)、6.47–6.42 (m, 1H)、6.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)、5.21–5.180 (m, 1H)、4.56–4.53 (m, 1H)、4.03–3.69 (m, 2H)、3.90–3.87 (m, 1H)、3.71–3.65 (m, 2H)、2.87–2.84 (m, 2H)、2.86–2.76 (m, 1H)、2.68–2.63 (m, 1H)、2.54–2.48 (m, 1H)、1.90–1.84 (m, 2H)、1.78 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)。	30

B - 167		白色固体	450.2	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.14 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.74 (td, J = 7.6、1.7 Hz, 1H)、7.70 (ddd, J = 7.8、6.0、1.7 Hz, 1H)、7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、5.21 (q, J = 6.4 Hz, 1H)、4.61 (s, 2H)、4.54-4.48 (m, 1H)、4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、3.86-3.70 (m, 1H)、3.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、2.43-2.28 (m, 1H)、1.88 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
---------	---	------	-------	---

10

【0562】

20

同様に、B - 113の合成を参照して、元の経路におけるB - 1 - cを中間体B - 111 - aで置換して、化合物B - 123を合成し、元の経路におけるヒドロキシ酢酸を(S) - 2 - ヒドロキシプロピオン酸で置換して、化合物B - 124を合成した。

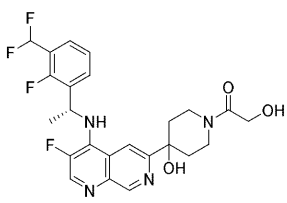
【0563】

30

40

50

【表 2 5】

番号	構造	性状	L C M S (E S I) : m / z [M + H] ⁺	¹ H NMR
B - 1 2 3		白色 固体	4 9 3 . 2	¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D ₃ O D) : δ 9 . 1 3 (s, 1 H)、8 . 5 0 (s, 1 H)、8 . 4 2 - 8 . 4 4 (d, J = 5 . 2 H z, 1 H)、7 . 5 4 - 7 . 5 7 (m, 1 H)、7 . 4 6 - 7 . 4 9 (m, 1 H)、7 . 1 9 - 7 . 2 3 (t, J = 7 . 6 H z, 1 H)、 6 . 8 5 - 7 . 1 2 (t, J = 5 5 . 0 H z, 1 H)、5 . 6 5 - 5 . 6 7 (m, 1 H)、4 . 4 7 - 4 . 5 6 (m, 1 H)、4 . 3 0 - 4 . 3 1 (d, J = 3 . 6 H z, 1 H)、3 . 7 1 - 3 . 7 4 (m, 1 H)、3 . 5 6 - 3 . 6 3 (m, 1 H)、3 . 2 5 (m,

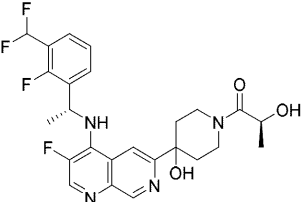
10

20

30

40

50

				1 H)、2.32 (m, 2 H)、1.82 - 1.85 (m, 2 H)、1.72 - 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 1 H)。	
B - 124		白色 固体	507.2	<p>1 H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.15 (s, 1 H)、8.49 (s, 1 H)、8.40 - 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、7.56 - 7.58 (m, 1 H)、7.46 - 7.49 (m, 1 H)、7.20 - 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1 H)、6.69 - 7.13 (t, J = 5.0 Hz, 1 H)、5.55 - 5.66 (m, 1 H)、4.47 - 4.56 (m, 1 H)、4.30 - 4.31 (d, J = 3.6 Hz, 1 H)、3.71 - 3.74 (m, 1 H)、3.56 - 3.63 (m, 1 H)、3.25 (m, 1 H)、1.82 - 1.85 (m, 2 H)、1.72 - 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 1 H)、1.25 (t, J = 6.6 Hz, 3 H)。</p>	10 20 30

【0564】

同様に、B - 113の合成を参照して、元の経路におけるB - 1 - cをそれぞれ中間体B - 62 - b、B - 73 - 1で置換して、化合物B - 173、B - 175を合成し、元の経路におけるヒドロキシ酢酸を(S) - 2 - ヒドロキシプロピオン酸で置換して、化合物B - 174、B - 176を合成した。

【0565】

40

50

【表 2 6】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺
B - 1 7 3		白色固体	505.0
B - 1 7 5		白色固体	489.0
B - 1 7 4		白色固体	519.2
B - 1 7 6		白色固体	503.1

10

20

30

【0566】

実施例 79 化合物 B - 118 の合成

【0567】

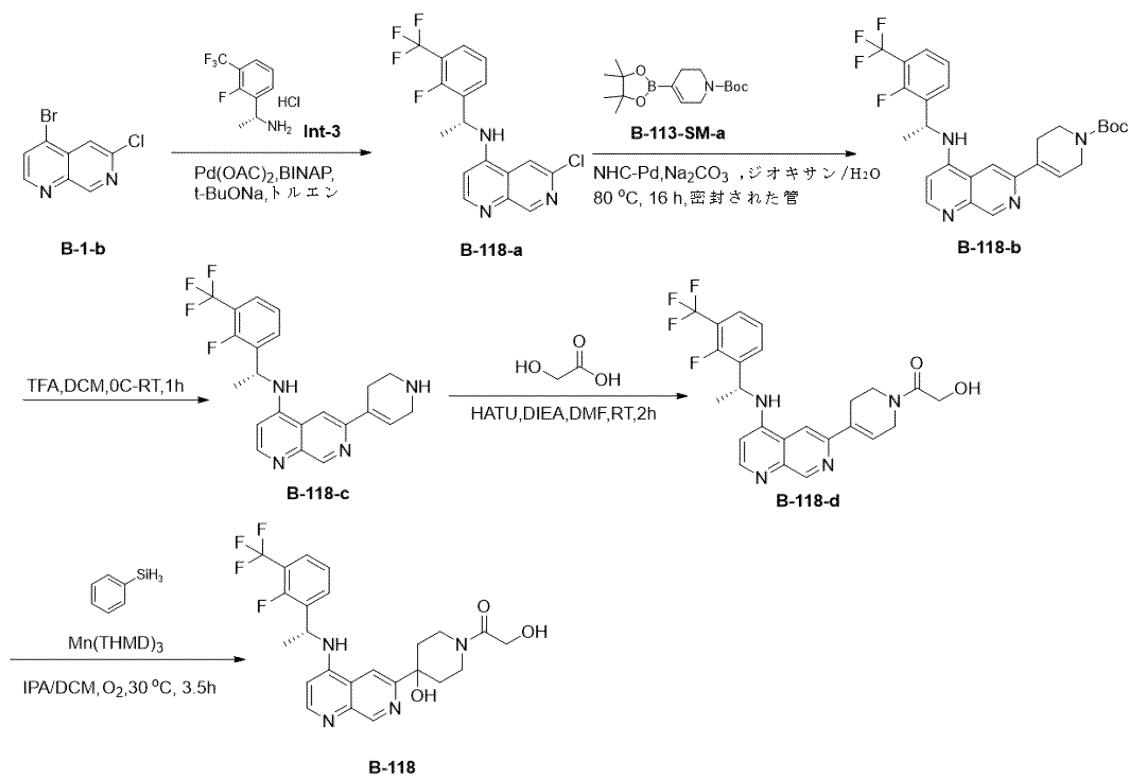
合成経路：

【0568】

40

50

【化 9 8】



10

20

【 0 5 6 9 】

ステップ 1 :

化合物 B - 1 - b (2 2 0 m g 、 0 . 9 0 m m o l) を 2 0 m L のトルエンに溶解し、次に化合物 Int - 3 (2 6 2 m g 、 1 . 0 8 m m o l) 、ナトリウム tert - ブトキシド (1 7 3 m g 、 1 . 8 0 m m o l) 、 B I N A P (1 1 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 及び酢酸パラジウム (2 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を添加し、均一に攪拌した後、反応液を窒素ガスの保護下で 1 0 0 まで徐々に昇温して一晩反応させた。反応終了後 (完全に反応しない) 、反応液を室温まで冷却し、反応液を氷の飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、次に酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体の化合物 B - 1 1 8 - a (1 8 9 m g 、 収率が 5 7 . 0 % であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 370.1 [M+H]^+$ 。

30

【 0 5 7 0 】

ステップ 2 :

密封管において化合物 B - 1 1 8 - a (2 5 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l) 及び化合物 B - 1 1 3 - S M - a (3 0 0 . 6 m g 、 1 . 0 2 m m o l) をジオキサン / H_2O (7 . 5 m L / 1 . 5 m L) に溶解した後、炭酸ナトリウム (1 4 3 . 2 m g 、 1 . 3 6 m m o l) 及び NHC-Pd (4 6 . 2 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) を添加し、窒素ガスで置換し、 80°C で一晩反応させた。完全に反応させた後に冷却し、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭ングし、EAで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗して硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 1 1 8 - b (2 3 6 m g 、 黄色固体) を得て、収率は、66.5%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 517 [M+H]^+$ 。

40

【 0 5 7 1 】

ステップ 3 :

化合物 B - 1 1 8 - b (2 3 6 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を D C M (2 m L) に溶解し、 0°C で T F A (0 . 5 m L) を添加し、RTで 1 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に添加してアルカリ性に

50

調整し、DCMで抽出し、有機相を水及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮して、化合物B-118-c (167 mg、茶色固体)を得て、収率は、87.7%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 417 [M+H]^+$

【0572】

ステップ4:

化合物B-118-c (80 mg、0.19 mmol) 及びヒドロキシ酢酸 (21.9 mg、0.29 mmol) をDMF (3.5 mL) に溶解した後、HATU (87.5 mg、0.23 mmol) 及びDIEA (61.9 mg、0.48 mmol) を添加し、RTで2 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭ングし、EAで抽出し、有機相を飽和塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル除去により精製して化合物B-118-d (47 mg、黄色油状物) を得て、収率は、51.6%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 475 [M+H]^+$

10

【0573】

ステップ5:

化合物B-118-d (47 mg、0.10 mmol) をIPA/DCM (4 mL / 0.4 mL) に溶解してMn(TMHD)₃ (12.0 mg、0.02 mmol) を添加してRTで5 min 攪拌し、フェニルシラン (26.7 mg、0.25 mmol) を添加し、酸素ガスで置換し、30 °C で3.5 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及びDCMで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を中性逆相分取により精製して化合物B-118 (21.7 mg、淡黄色固体) を得て、収率は、44.5%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 493 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.12 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.68 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.21 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、4.354.26 (m, 2H)、3.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、3.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H)、3.26 (s, 1H)、2.34 (qd, J = 13.2、4.5 Hz, 2H)、1.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

【0574】

実施例80 化合物B-125の合成

【0575】

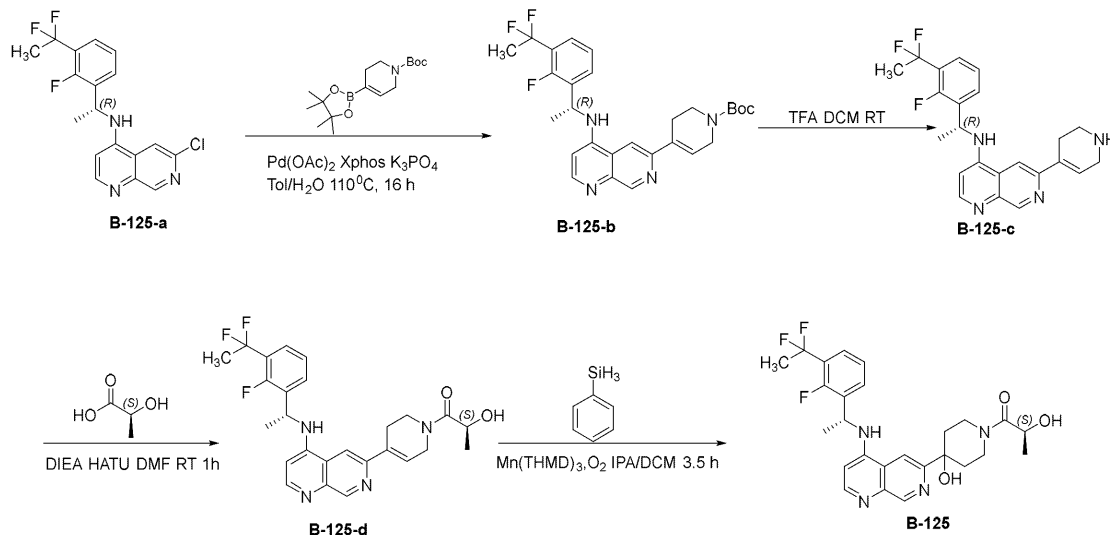
合成経路

【0576】

40

50

【化 9 9】



10

【 0 5 7 7】

ステップ 1 :

B - 1 2 5 - a (3 4 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - ギ酸 tert - ブチル (5 7 8 m g 、 1 . 8 6 m m o l) 、 Pd (O A c) 2 (2 1 m g 、 0 . 0 9 3 m m o l) 、 X p h o s (1 0 8 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) 、 K 3 P O 4 (5 9 2 m g 、 2 . 8 1 m g) を反応フラスコに順次添加し、Tol / H 2 O (1 0 : 1 、 2 0 m L) を添加して溶解し、窒素ガスの保護下で、110 で一晩攪拌し、反応終了後に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムを通して375 mgの黄色油状B - 1 2 5 - bを得て、収率は、78%であった。LCMS (ESI) : m / z = 5 1 3 [M + H] +

20

【 0 5 7 8】

ステップ 2 :

B - 1 2 5 - b (3 7 0 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) を 3 m L の D C M に溶解し、1 m L の T F A を添加し、室温で1 h 攪拌し、反応終了後、反応液をスピン乾燥させて、260 mgのB - 1 2 5 - cを得てそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS (ESI) : m / z = 4 1 3 [M + H] +

30

【 0 5 7 9】

ステップ 3 :

B - 1 2 5 - c (1 3 0 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) 、 (S) - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (3 4 m g 、 0 . 3 7 8 m m o l) 、 D I E A (1 0 2 m g 、 0 . 7 9 m m o l) 、 H A T U (1 4 4 m g 、 0 . 3 7 9 m m o l) を反応フラスコに入れ、5 m L の D M F で溶解し、室温で1 h 攪拌し、反応終了後、飽和塩化アンモニウム溶液でEAで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムに通し、70 mgの黄色固体B - 1 2 5 - dを得て、収率は、46%であった。LCMS (ESI) : m / z = 4 8 5 [M + H] +

40

【 0 5 8 0】

ステップ 4 :

B - 1 2 5 - d (7 0 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) 、 フェニルシラン (3 9 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 Mn (T H M D) 3 (1 8 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l) を反応フラスコに入れ、5 m L のイソプロパノール / ジクロロメタン (1 0 : 1) を添加し、酸素ガスにおいて30 で3 . 5 h 反応させた。反応終了後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエ칭グし、EAで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾

50

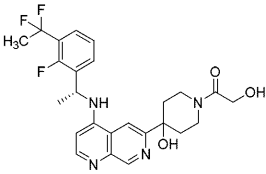
過し、濃縮し、カラムを通して、白色固体として B - 125 (12 mg) を得て、収率は、16%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 503 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.08 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)、7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、6.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、5.19 - 5.03 (m, 1H)、4.83 (dd, $J = 11.7$ 、6.9 Hz, 1H)、4.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)、4.36 (s, 1H)、3.93 (s, 1H)、3.47 (s, 1H)、3.08 (s, 1H)、2.24 (s, 2H)、2.06 (t, $J = 19.1$ Hz, 3H)、1.73 (s, 2H)、1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、1.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0581】

下記化合物の合成は、B - 125と同様である。

【0582】

【表27】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : $m/z [M+H]^+$	1H NMR
B - 177		白色固体	489.0	1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、6.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、5.16 - 5.04 (m, 1H)、4.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H)、4.33 (s, 1H)、4.16 (dd, $J = 9.5$ 、5.6 Hz, 1H)、3.63 (s, 1H)、3.43 (s, 1H)、3.11 (s, 1H)、2.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H)、2.06 (t, $J = 18.9$ Hz, 3H)、1.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)、1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0583】

実施例 81 化合物 B - 126 の合成

【0584】

合成経路：

【0585】

10

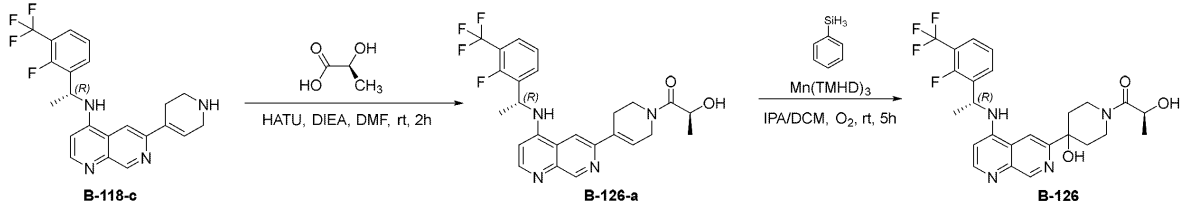
20

30

40

50

【化100】



【0586】

ステップ1:

化合物 B - 118 - c (400 mg、0.96 mmol)、(S) - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (136 mg、1.44 mmol)、HATU (548 mg、1.44 mmol)、DIEA (372 mg、1.44 mmol) を 10 mL の DMF に添加し、均一に混合した後、室温で 2 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、上層の有機相を収集して乾燥させた後に減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色油状の化合物 B - 126 - a (320 mg、収率が 68% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 489 [M+H]^+$

【0587】

ステップ2:

化合物 B - 126 - a (320 mg、0.65 mmol)、Mn(TMHD)₃ (79 mg、0.12 mmol) を IPA / DCM (10 mL / 1 mL) に添加して 10 分間反応させ、次にフェニルシラン (177 mg、1.51 mmol) を添加して均一に混合した後、酸素ガスにおいて室温で 5 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を濾過して減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体の化合物 B - 126 (32.3 mg、収率が 10% であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 507.2 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.08 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、5.13 - 5.16 (m, 1H)、4.81 - 4.86 (m, 1H)、4.48 - 4.53 (m, 1H)、4.35 - 4.37 (m, 1H)、3.91 - 3.93 (m, 1H)、3.47 (t, J = 12.8 Hz, 1H)、3.07 - 3.09 (m, 1H)、2.12 - 2.27 (m, 2H)、1.73 - 1.74 (m, 2H)、1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.22 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0588】

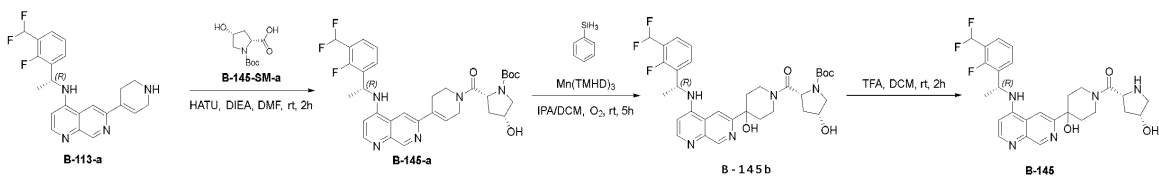
実施例 82 化合物 B - 145 の合成

【0589】

合成経路:

【0590】

【化101】



【0591】

ステップ1:

乾燥した丸底フラスコに化合物 B - 113 - a (100 mg、0.25 mmol)、B

10

20

30

40

50

- 145 - SM - a (88 mg、0.38 mmol)、HATU (143 mg、0.38 mmol)、DIEA (98 mg、0.75 mmol) 及び DMF (5 mL) を順次添加した。室温で窒素ガスの保護下で 2 h 反応させた。完全に反応させた後に NH₄Cl でクエ칭し、EA で有機相を抽出し、減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色油状の化合物 B - 145 - a (100 mg、収率が 83 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 612.2 [M+H]⁺

【0592】

ステップ 2 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 145 - a (100 mg、0.28 mmol)、Mn (TMHD)₃ (24 mg、0.04 mmol) を順次添加して IPA / DCM (5 mL / 0.5 mL) で 5 - 10 分間反応させた後、フェニルシラン (54 mg、0.5 mmol) を反応系に添加し、酸素ガス雰囲気下で室温で 5 時間反応させた。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、精製して黄色油状物 B - 145 - b (60 mg、収率が 48 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 630.2 [M+H]⁺

10

【0593】

ステップ 3 :

乾燥したフラスコに化合物 B - 145 - b (60 mg、0.28 mmol)、TFA (0.5 mL) を順次添加し、室温で DCM (2 mL) で 2 時間反応させた。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、分取クロマトグラフィーにより精製して黄色固体 B - 145 (12.4 mg、収率が 18 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 530.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.09 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.88 - 7.90 (m, 1H)、7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、7.43 - 7.11 (m, 2H)、6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、5.12 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、4.53 - 4.60 (m, 1H)、4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、4.17 (s, 1H)、3.78 - 3.86 (m, 2H)、3.45 - 3.49 (m, 1H)、3.11 (t, J = 12.4 Hz, 1H)、2.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、2.58 - 2.62 (m, 1H)、2.34 - 2.03 (m, 4H)、1.76 (d, J = 16.8 Hz, 2H)、1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.45 - 1.49 (m, 1H)。

20

30

【0594】

下記化合物の合成は、B - 145 と同様である。

【0595】

40

50

【表 2 8】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-144		白色固体	530.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.57 (dt, J=33.9, 7.0 Hz, 2H), 7.27 (dt, J=59.6, 44.0 Hz, 2H), 6.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.43-3.75 (m, 4H), 3.49 (dd, J=27.2, 13.7 Hz, 1H), 3.10 (dt, J=18.0, 9.1 Hz, 2H), 2.54 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 1.76 (d, J=18.6 Hz, 3H), 1.68 (d, J=6.8 Hz, 3H).

10

20

【0596】

実施例 83 化合物 B-147 の合成

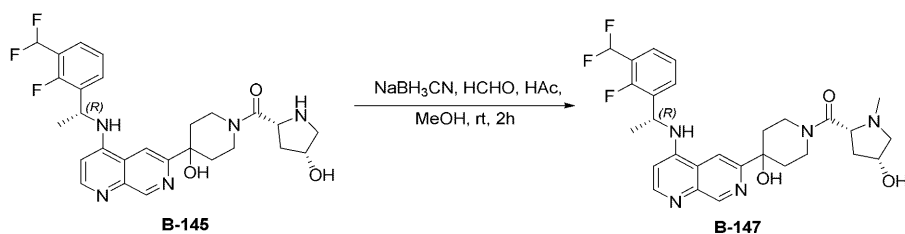
30

【0597】

合成経路:

【0598】

【化102】



40

【0599】

ステップ 1:

乾燥した丸底フラスコに化合物 B-145 (30 mg、0.05 mmol)、NaBH₃CN (4.6 mg、0.1 mmol)、HCHO (0.1 mL)、HAc (1 滴)、MeOH (2 mL) を順次添加した。室温で 2 h 反応させた。完全に反応させた後に減圧下で濃縮し、残留物を分取及びクロマトグラフィーにより精製して黄色固体の化合物 B-147 (7.3 mg、収率が 24% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 544.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (s,

50

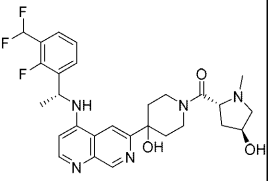
1 H)、8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1 H)、7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1 H)、7.40 - 7.04 (m, 2 H)、6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1 H)、5.46 (d, J = 3.9 Hz, 1 H)、5.08 (t, J = 6.9 Hz, 1 H)、4.86 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、4.35 (d, J = 12.6 Hz, 2 H)、4.16 (s, 1 H)、3.43 - 3.45 (m, 1 H)、3.04 - 3.14 (m, 2 H)、2.86 (d, J = 9.7 Hz, 1 H)、2.45 - 2.34 (m, 1 H)、2.24 - 2.28 (m, 1 H)、2.21 (s, 3 H)、2.19 - 2.00 (m, 2 H)、1.66 - 1.71 (m, 2 H)、1.65 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。

【0600】

下記化合物の合成は、B - 147と同様である。

【0601】

【表29】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B - 146		白色固体	544.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (s, 1 H)、8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1 H)、7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1 H)、7.40 - 7.04 (m, 2 H)、6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1 H)、5.46 (d, J = 3.9 Hz, 1 H)、5.08 (t, J = 6.9 Hz, 1 H)、4.87 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、4.35 (d, J = 12.6 Hz, 2 H)、4.16 (s, 1 H)、3.44 - 3.45 (m, 1 H)、3.04 - 3.14 (m, 2 H)、2.86 (d, J = 9.7 Hz, 1 H)、2.45 - 2.34 (m, 1 H)、2.24 - 2.28 (m, 1 H)、2.23 (s, 3 H)、2.19 - 2.00 (m, 2 H)、1.66 - 1.71 (m, 2 H)、1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。

【0602】

実施例 84 化合物 B - 149 の合成

【0603】

合成経路：

【0604】

10

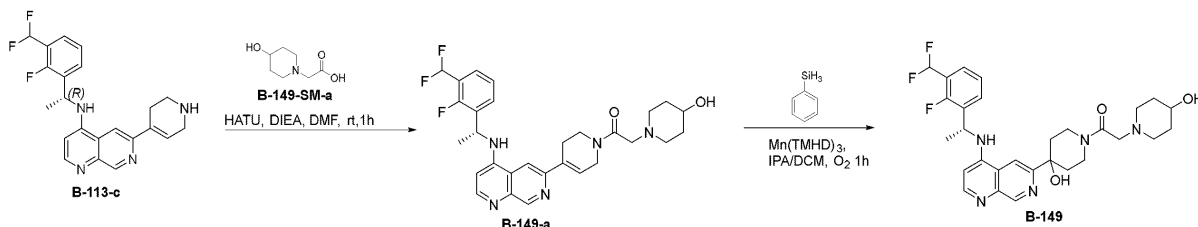
20

30

40

50

【化103】



【0605】

ステップ1:

化合物 B - 113 - c (160 mg、0.402 mmol)、B - 149 - SM - a (100 mg、0.629 mmol)、HATU (229 mg、0.603 mmol)、DIEA (155 mg、1.2 mmol) を 2 mL の DMF に溶解し、室温で攪拌して 1 時間反応させた。完全に反応させた後、水を添加して反応液を酢酸エチルで抽出し、有機相を収集した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残留物を精製して化合物 B - 149 - a (150 mg、黄色油状) を得て、収率は、69.1% であった。LCMS: $m/z = 540.5 [M+H]^+$

10

【0606】

ステップ2:

乾燥したフラスコに化合物 B - 149 - a (150 mg、0.278 mmol) を添加してジクロロメタン/イソプロパノール (10/1 mL) に溶解し、次に Mn(TMHD)₃ (34 mg、0.056 mmol) を添加して室温で 10 分間攪拌した後、フェニルシラン (75 mg、0.694 mmol) を添加して 35 の条件下で酸素ガス雰囲気下で 1 h 反応させた。完全に反応させた後、溶媒をスピン乾燥させ、酢酸エチルを添加して反応液を食塩水で抽出し、有機相を収集した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、逆相分取により精製して白色固体の化合物 B - 149 (20 mg、収率が 13.16% であった) を得た。LCMS: $m/z = 558.3 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.43 - 7.28 (m, 1H)、7.28 - 7.07 (m, 1H)、6.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、5.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H)、4.59 - 4.48 (m, 1H)、4.31 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、4.02 (d, J = 12.9 Hz, 1H)、3.45 (t, J = 12.1 Hz, 2H)、3.25 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、3.05 (t, J = 12.3 Hz, 2H)、2.79 - 2.64 (m, 2H)、2.35 - 2.21 (m, 1H)、2.20 - 1.98 (m, 3H)、1.78 - 1.61 (m, 7H)、1.47 - 1.31 (m, 2H)。

20

30

【0607】

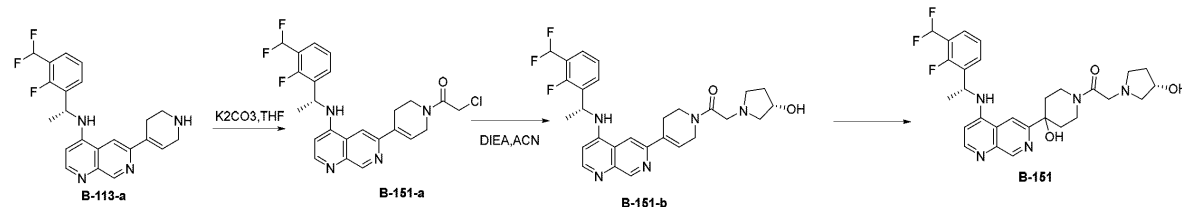
実施例 85 化合物 B - 151 の合成

【0608】

合成経路:

【0609】

【化104】



40

50

【0610】

ステップ1:

化合物 B - 113 - a (200 mg、0.5 mmol) 及び炭酸カリウム (104 mg、0.6 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、0 で塩化アセチルクロリド (62 mg、0.55 mmol) を滴下させ、常温で2時間攪拌し、完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に DCM を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 B - 151 - a (160 mg、収率が67%であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 475 [M+H]^+$

10

【0611】

ステップ2:

化合物 B - 151 - a (150 mg、0.3 mmol) 及び DIEA (61 mg、0.5 mmol) を ACN (5 ml) に溶解し、0 で (S) - ピロリジン - 3 - オール (33 mg、0.4 mmol) を滴下させ、常温で12時間攪拌し、完全に反応させた後、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に DCM を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 B - 151 - b (110 mg、収率が68%であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 526 [M+H]^+$

20

【0612】

ステップ3:

化合物 B - 151 - b (110 mg、0.21 mmol) を IPA / DCM (5 mL / 0.5 mL) に溶解して化合物 Mn (THMD)₃ (25 mg、0.04 mmol) を添加して RT で 5 min 攪拌し、フェニルシラン (56 mg、0.51 mmol) を添加し、酸素ガスで置換し、30 で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び DCM で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を Prep - HPLC により精製して化合物 B - 151 (14 mg、収率が12%であった) を得た。LCMS (ESI): $m/z = 544 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.54 (dt, J = 16.2, 7.2 Hz, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、4.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、4.40 - 4.33 (m, 1H)、4.03 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、3.67 - 3.42 (m, 3H)、3.27 - 3.20 (m, 1H)、2.92 (ddd, J = 23.5, 11.5, 6.4 Hz, 2H)、2.65 (tt, J = 10.6, 6.1 Hz, 2H)、2.45 - 2.26 (m, 2H)、2.22 - 2.12 (m, 1H)、1.86 (d, J = 13.5 Hz, 2H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 4H)。

30

【0613】

下記化合物の合成は、B - 151 と同様である。

40

【0614】

50

【表 3 0】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-148		白色固体	544.1	
B-150		白色固体	544.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.36 (d, J=5.5 Hz, 1H)、7.53 (dd, J=16.4、8.0 Hz, 2H)、7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J=54.8 Hz, 1H)、6.40 (d, J=5.6 Hz, 1H)、5.17 (q, J=6.4 Hz, 1H)、4.48 (d, J=11.6 Hz, 1H)、4.37-4.33 (m, 1H)、4.04-4.01 (m, 1H)、3.66-3.42 (m, 3H)、3.24-3.22 (m, 1H)、2.97-2.87 (m, 2H)、2.67-2.62 (m, 2H)、2.41-2.13 (m, 3H)、1.86 (d, J=14.0 Hz, 2H)、1.75 (d, J=6.8 Hz, 4H)。

10

20

30

【0615】

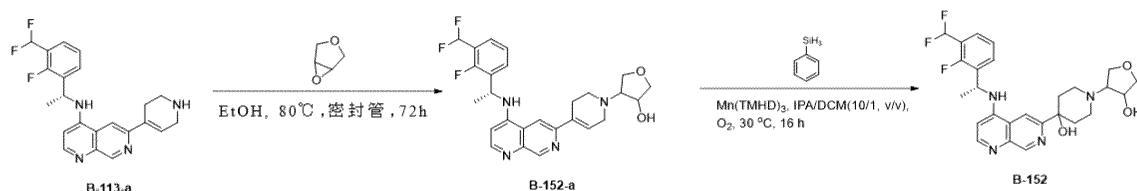
実施例 86 化合物 B-152 の合成

【0616】

合成経路：

【0617】

【化105】



40

【0618】

ステップ 1：

75 mL の密封管において化合物 B-113-a (150 mg、0.38 mmol) 及び化合物 3,6-ジオキサピシクロ-[3.1.0]ヘキサン (320 mg、3.8 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、80 に昇温して72時間反応させた。完全に反応させた後、溶媒をスピン乾燥させ、残留物をガラスシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/水 = 20/2/1) により精製して黄色油状の化合物 B-152-a (6

50

0 mg、収率が33%であった)を得た。

【0619】

ステップ2:

化合物 B-152-a (60 mg、0.12 mmol) のイソプロパノール/ジクロロメタン (10 mL / 1 mL) 溶液に Mn (THMD)₃ (14 mg、0.024 mmol) を添加し、30 の条件下で10分間攪拌し、次にフェニルシラン (33 mg、0.3 mmol) を添加し、酸素ガス雰囲気下で、30 の条件下で16時間攪拌し続けた。完全に反応させた後、濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮して残留物を得て、逆相分取及びクロマトグラフィーにより精製して化合物 B-152 (11.9 mg、白色固体) を得て、収率は、26%であった。LCMS (ESI): m/z = 503.0 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、7.42 - 7.10 (m, 2H)、6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.15 (s, 1H)、5.10 (p, J = 6.8 Hz, 1H)、5.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、4.19 (dt, J = 8.8、4.3 Hz, 1H)、3.96 (dd, J = 9.1、6.8 Hz, 1H)、3.79 (dd, J = 9.4、5.8 Hz, 1H)、3.60 - 3.46 (m, 2H)、2.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.74 (td, J = 6.5、3.0 Hz, 1H)、2.55 (d, J = 10.2 Hz, 3H)、2.29 (dt, J = 13.5、4.8 Hz, 2H)、1.73 - 1.60 (m, 5H)。

10

20

【0620】

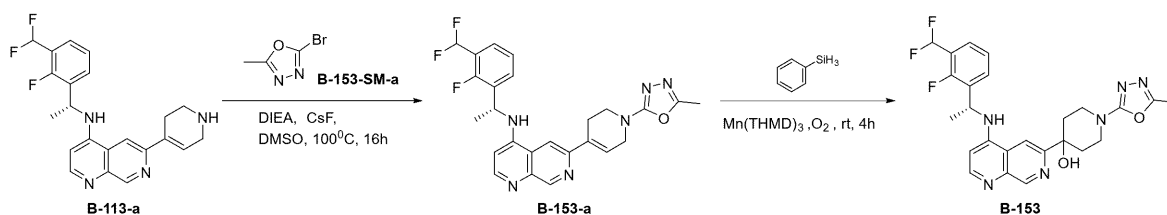
実施例87 化合物 B-153 の合成

【0621】

合成経路:

【0622】

【化106】



30

【0623】

ステップ1:

化合物 B-113-a (100 mg、0.251 mmol) 及び B-153-SM-a (82 mg、0.503 mmol) を 2 mL の DMSO に溶解し、DIEA (49 mg、0.379 mmol) 及びフッ化セシウム (2 mg、0.013 mmol) を添加し、次に100 に加熱し、16時間反応させた。反応終了後、反応液に水を添加し、次に酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過して減圧下で濃縮した。残留物を TLC により精製して化合物 B-153-a (60 mg、黄色固体) を得て、収率は、49.7%であった。LCMS (ESI): m/z = 481.1 [M+H]⁺

40

【0624】

ステップ2:

化合物 B-153-a (60 mg、0.125 mmol) 及び Mn (THMD)₃ (15 mg、0.024 mmol) を 2 mL のイソプロパノール及び 0.2 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で10分間反応させ、フェニルシラン (34 mg、0.314 mmol) を添加し、次に酸素ガスの条件下で、室温で4時間反応させた。反応終了後、飽和塩化アンモニウムでクエ칭ングし、次にジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で逆

50

洗し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過して減圧下で濃縮した。残留物を分取により精製して11.4 mgの白色固体の化合物B-153を得て、収率は、18.3%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 499.2 [M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.12 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.65 - 7.45 (m, 2H)、7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、5.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)、3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H)、3.64 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H)、2.68 - 2.27 (m, 5H)、1.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H)、1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

【0625】

下記化合物の合成は、B-153と同様である。

【0626】

【表31】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : $m/z [M+H]^+$	1H NMR
B-154		白色固体	519.0	
B-155		白色固体	519.0	
B-156		白色固体	520.2	1H NMR (400 MHz、CD ₃ OD) δ 9.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)、8.64 (s, 2H)、8.53 (s, 1H)、8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.55 (dt, $J = 14.4$ 、7.1 Hz, 2H)、7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.06 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、4.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H)、3.60 (dt, $J = 46.6$ 、23.3 Hz, 2H)、2.39 (td, $J = 13.3$ 、4.6 Hz, 2H)、1.92 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H)、1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

30

40

【0627】

実施例88 化合物B-158の合成

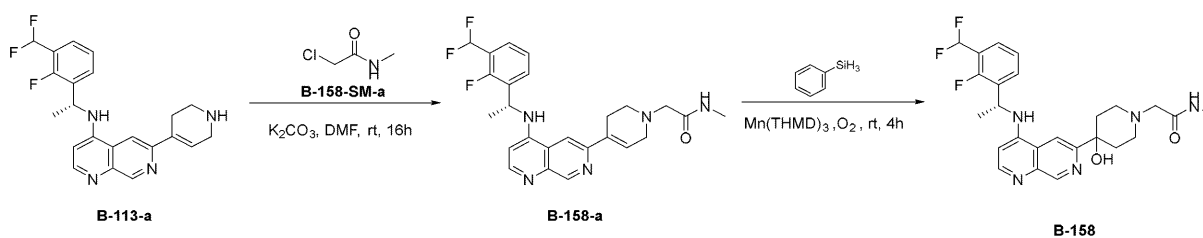
【0628】

合成経路：

50

【 0 6 2 9 】

【 化 1 0 7 】



【 0 6 3 0 】

10

ステップ 1:

化合物 B - 1 1 3 - a (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 1 m m o l) 及び B - 1 5 8 - S M - a (5 5 m g 、 0 . 5 1 4 m m o l) を 3 m L の D M F に 溶 解 し、炭 酸 カ リ ウ ム (1 0 4 m g 、 0 . 7 5 3 m m o l) を 添 加 し、次 に 室 温 で 1 6 時 間 反 応 さ せ た。反 応 終 了 後、反 応 液 に 水 を 添 加 し、次 に 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し、有 機 相 を 飽 和 食 塩 水 で 逆 洗 し、次 に 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、有 機 相 を 濾 過 し て 減 圧 下 で 濃 縮 し た。残 留 物 を 順 相 カ ラ ム に よ り 精 製 し て 化 合 物 B - 1 5 8 - a (6 0 m g 、 赤 色 油 状 物) を 得 て、収 率 は、5 0 . 9 % で あ っ た。L C M S (E S I) : m / z = 4 7 0 . 4 [M + H] ⁺

【 0 6 3 1 】

20

ステップ 2:

化 合 物 B - 1 5 8 - a (6 0 m g 、 0 . 1 2 8 m m o l) 及 び M n (T H M D) ₃ (1 5 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) を 2 m L の イ ソ プ ロ パ ノ ール 及 び 0 . 2 m L の ジ ク ロ ロ メ タ ン に 溶 解 し、室 温 で 1 0 分 間 反 応 さ せ、フ ェ ニ ル シ ラ ン (2 5 m g 、 0 . 2 3 1 m m o l) を 添 加 し、次 に 酸 素 ガ ス の 条 件 下 で、室 温 で 4 時 間 反 応 さ せ た。反 応 終 了 後、飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム で ク エ チ ン グ し、次 に ジ ク ロ ロ メ タ ン で 抽 出 し、有 機 相 を 飽 和 食 塩 水 で 逆 洗 し、次 に 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、有 機 相 を 濾 過 し て 減 圧 下 で 濃 縮 し た。残 留 物 を 分 取 に よ り 精 製 し た 後、化 合 物 B - 1 5 8 (1 0 . 0 m g 、 白 色 固 体) を 得 て、収 率 は、1 6 . 0 % で あ っ た。L C M S (E S I) : m / z = 4 8 8 . 1 [M + H] ⁺、¹H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 1 3 (s , 1 H)、8 . 4 9 (s , 1 H)、8 . 3 6 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H)、7 . 5 4 (d t , J = 1 8 . 0、7 . 1 H z , 2 H)、7 . 2 2 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H)、7 . 0 4 (t , J = 5 4 . 8 H z , 1 H)、6 . 4 1 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H)、5 . 1 8 (m , 1 H)、3 . 1 8 - 3 . 0 5 (m , 2 H)、2 . 8 2 (s , 3 H)、2 . 8 0 - 2 . 6 9 (m , 4 H)、2 . 5 2 (m , 2 H)、1 . 7 8 (d d , J = 1 7 . 2、9 . 9 H z , 5 H)。

30

【 0 6 3 2 】

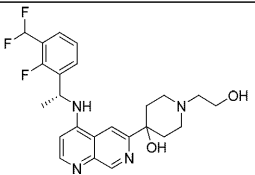
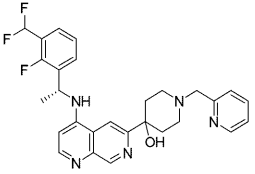
下 記 化 合 物 の 合 成 は、B - 1 5 8 と 同 様 で あ る。

【 0 6 3 3 】

40

50

【表 3 2】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-117		淡黄色固体	461.0	
B-159		白色固体	508.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H)、8.51 (d, J=4.8 Hz, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.35 (d, J=5.6 Hz, 1H)、7.86 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.60-7.47 (m, 2H)、7.36-7.32 (m, 1H)、7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.04 (t

10

20

30

40

50

				, $J = 54.8 \text{ Hz}$, 1H)、6.39 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)、5.18 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.79 (s, 2H)、2.86–2.84 (m, 2H)、2.75 (t, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 2H)、2.50 (td, $J = 13.0$, 4.6 Hz, 2H)、1.85 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H)、1.76 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)。	10
B-168		白色固体	436.2	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.39 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.75 (td, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H)、7.67 (ddd, $J = 7.7$, 6.0, 1.7 Hz, 1H)、7.29 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H)、6.41 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H)、5.19 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H)、3.88 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.37–3.32 (m, 2H)、3.20 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 2H)、3.07 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H)、2.65 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H)、1.98 (dt, $J = 14.6$, 2.8 Hz, 2H)、1.77 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)。	20
					30

【0634】

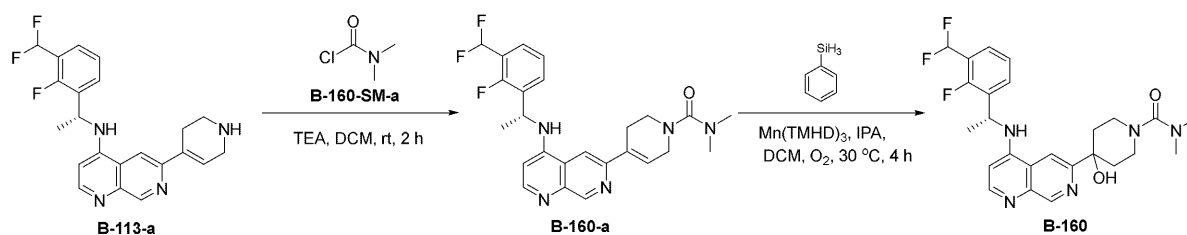
実施例 89 化合物 B - 160 の合成

【0635】

合成経路：

【0636】

【化108】



40

【0637】

ステップ 1：

化合物 B - 113 - a (100 mg、0.25 mmol)、TEA (51 mg、0.5 mmol) をジクロロメタン (3 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、B - 160 - SM - a (35 mg、0.32 mmol) を滴下させ、室温で 2 h 反応させた。完全

50

に反応させた後、反応液をジクロロメタンで抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して化合物 B - 160 - a (70 mg、収率が 59%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 470.2 [M+H]^+$

【0638】

ステップ 2 :

化合物 B - 160 - a (70 mg、0.15 mmol)、Mn (TMHD)₃ (18 mg、0.03 mmol) を IPA / DCM (3 mL / 0.3 mL) を入れたナスフラスコにおいて溶解し、室温で 10 分間攪拌し、フェニルシラン (40.3 mg、0.37 mmol) を添加し、酸素ガスで置換した後、30 で 4 時間反応させた。完全に反応させた後、反応液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して白色固体の化合物 B - 160 (29.5 mg、収率が 41%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 488.2 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.60 - 7.47 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.70 - 3.60 (m, 2H)、3.45 - 3.33 (m, 2H)、2.90 (s, 6H)、2.40 (td, J = 13.1, 4.6 Hz, 2H)、1.79 (dd, J = 21.9, 10.1 Hz, 5H)。

10

【0639】

実施例 90 化合物 B - 162 の合成

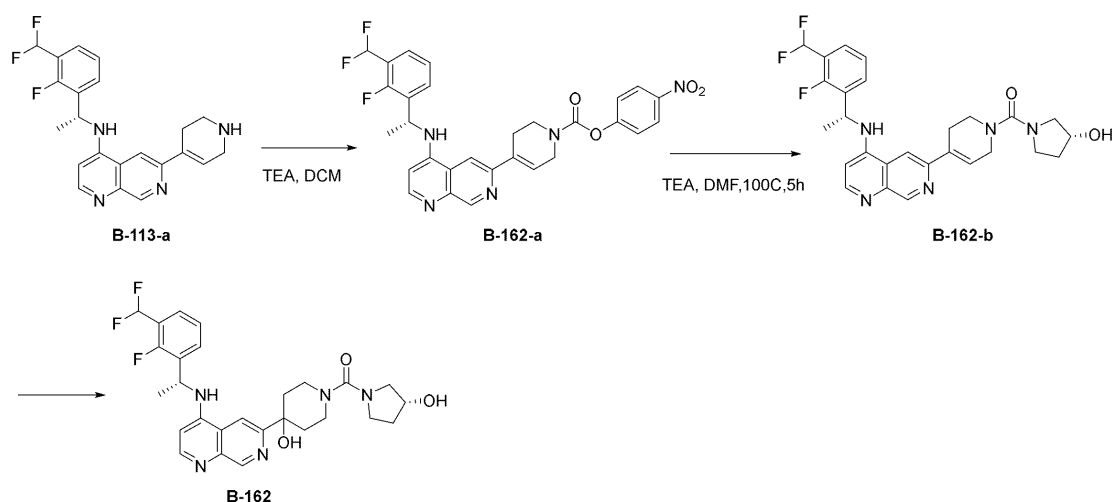
20

【0640】

合成経路 :

【0641】

【化109】



30

【0642】

ステップ 1 :

化合物 B - 113 - a (500 mg、1.3 mmol) 及び TEA (140 mg、1.4 mmol) を DCM (30 mL) に溶解し、0 で p - ニトロフェニルクロロギ酸エステル (260 mg、1.3 mmol) を滴下させ、常温で 2 時間攪拌し、完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、次に DCM を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 B - 162 - a (640 mg、収率が 90%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 564 [M+H]^+$

40

【0643】

ステップ 2 :

50

化合物 B - 162 - a (200 mg、0.36 mmol) 及び TEA (167 mg、1.65 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、0 で (R) - ピロリジン - 3 - オール (92 mg、1.1 mmol) を滴下させ、100 で 5 時間攪拌し、完全に反応させた後、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に DCM を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 B - 162 - b (120 mg、収率が 67% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 512 [M+H]^+$

【0644】

ステップ 3 :

10

化合物 B - 162 - b (120 mg、0.23 mmol) を IPA / DCM (10 mL / 1.0 mL) に溶解して Mn (TMHD) ₃ (28 mg、0.05 mmol) を添加して RT で 5 min 攪拌し、フェニルシラン (56 mg、0.58 mmol) を添加し、酸素ガスで置換し、30 で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び DCM で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を PreP - HPLC により精製して化合物 B - 162 (41.9 mg、白色固体、収率が 36% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 530 [M+H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.12 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.64 - 7.45 (m, 2H)、7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H)、4.39 (s, 1H)、3.83 - 3.60 (m, 4H)、3.52 - 3.32 (m, 4H)、2.40 (ddd, J = 38.1, 13.2, 4.6 Hz, 2H)、2.03 - 1.78 (m, 4H)、1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

20

【0645】

B - 162 の合成方法を参照して製造して、白色固体で分子量が 530.0 の化合物 B - 161 を得た。

【0646】

実施例 91 化合物 B - 163 の合成

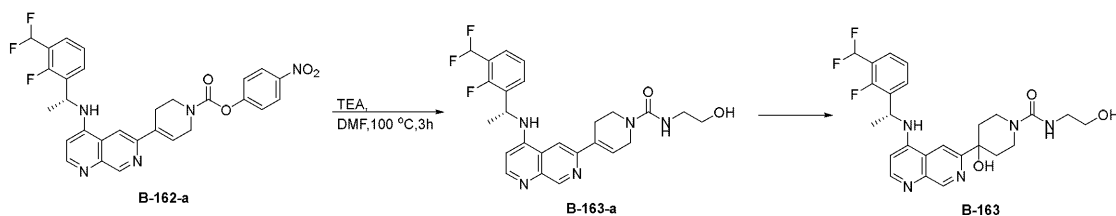
30

【0647】

合成経路 :

【0648】

【化110】



40

【0649】

ステップ 1 :

化合物 B - 162 - a (200 mg、0.36 mmol) 及び TEA (143 mg、1.4 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、0 でエタノールアミン (65 mg、1.1 mmol) を滴下させ、100 で 3 時間攪拌し、完全に反応させた後、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に DCM を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して化合物 B - 163 - a (80 mg、収率が 47% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 486 [$

50

$M + H]^+$

【0650】

ステップ2:

化合物 B - 163 - a (120 mg、0.25 mmol) を IPA / DCM (10 mL / 1.0 mL) に溶解して Mn (TMHD)₃ (30 mg、0.05 mmol) を添加して RT で 5 min 攪拌し、フェニルシラン (67 mg、0.62 mmol) を添加し、酸素ガスで置換し、30 で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液及び DCM で抽出し、有機相を飽和食塩水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で濃縮し、残留物を PreP - HPLC により精製して化合物 B - 163 (17 mg、白色固体、収率が 14% であった) を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 504 [M + H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.11 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.59 - 7.47 (m, 2H)、7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)、4.00 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H)、3.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、3.37 (dd, $J = 26.5$ 、 9.2 Hz, 4H)、2.33 (td, $J = 13.1$ 、 4.4 Hz, 2H)、1.78 (dd, $J = 16.6$ 、 10.0 Hz, 5H)。

10

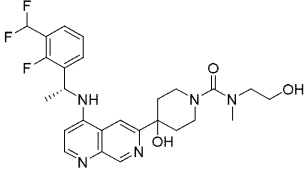
【0651】

下記化合物の合成は、B - 163 と同様である。

20

【0652】

【表33】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : $m/z [M + H]^+$	¹ H NMR
B - 164		白色固体	518.0	¹ H NMR (400 MHz、CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、7.61 - 7.48 (m, 2H)、7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.76 - 3.64 (m, 4H)、3.47 - 3.35 (m, 4H)、2.99 (s, 3H)、2.41 (td, $J = 13.2$ 、 4.4 Hz, 2H)、1.82 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H)、1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

30

40

【0653】

実施例92 化合物 B - 165 の合成

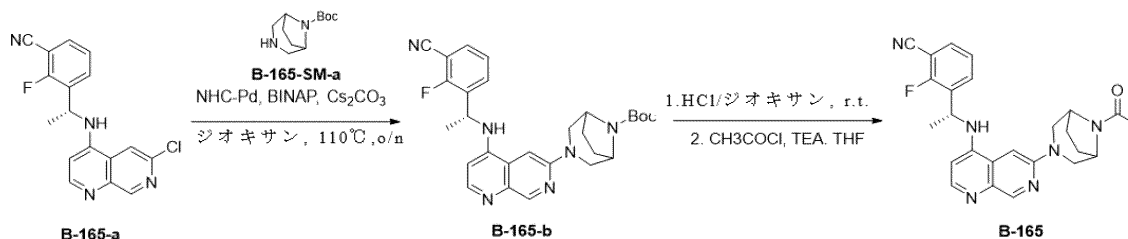
【0654】

合成経路:

【0655】

50

【化 1 1 1】



【0656】

10

ステップ 1:

10 mL の 1, 4 - ジオキサンを入れたフラスコに化合物 B - 165 - a (100 mg、0.31 mmol) 及び化合物 B - 165 - SM - a (130 mg、0.61 mmol)、NHC - Pd (60 mg、0.09 mmol)、BINAP (86 mg、0.14 mmol)、炭酸セシウム (300 mg、0.92 mmol) を添加し、アルゴンガスの保護下で 100 で 12 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加して酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にカラムを通して化合物 B - 165 - b (15 mg) を得て、収率は、64.9% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 503.3 [M+H]^+$

【0657】

20

ステップ 2:

10 mL の 1, 4 - ジオキサンを入れたフラスコに化合物 B - 165 - b (100 mg、0.2 mmol) を添加し、次に 1 mL の (4 N) HCl / ジオキサンを添加し、室温で 1 時間攪拌した後に溶媒をスピン乾燥させ、次に 10 mL のテトラヒドロフラン及びトリエチルアミン (61 mg、0.6 mmol) を添加し、氷浴でアセチルクロリド (19 mg、0.24 mmol) を添加し、アルゴンガスの保護下で室温で 12 時間攪拌して反応させた。反応終了後、スピン乾燥させ、水を添加して酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にカラムを通して化合物 B - 165 (15 mg) を得て、収率は、23.7% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 444.9 [M+H]^+$ 、¹H NMR (600 MHz、CD₃OD) 8.848 (s, 1H)、8.125 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.705 - 7.653 (m, 2H)、7.308 - 7.271 (m, 2H)、6.213 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、5.181 - 5.146 (m, 1H)、4.825 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、4.506 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、4.366 - 4.346 (m, 1H)、4.132 (d, J = 12 Hz, 1H)、3.129 - 3.104 (m, 2H)、2.188 (s, 3H)、2.120 - 2.079 (m, 1H)、2.007 - 1.899 (m, 3H)、1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

30

【0658】

下記化合物の合成は、B - 165 と同様である。

【0659】

40

50

【表 3 4】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M + H] ⁺	¹ H NMR
B-166		淡黄色固体	412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.96 (s, 1H)、8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.73-7.68 (m, 2H)、7.31-7.28 (m, 1H)、6.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、5.22-5.20 (m, 1H)、4.13-4.10 (m, 2H)、3.57-3.53 (m, 2H)、2.62-2.58 (m, 2H)、2.54-2.43 (m, 2H)、1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0660】

実施例 93 化合物 B-169 の合成

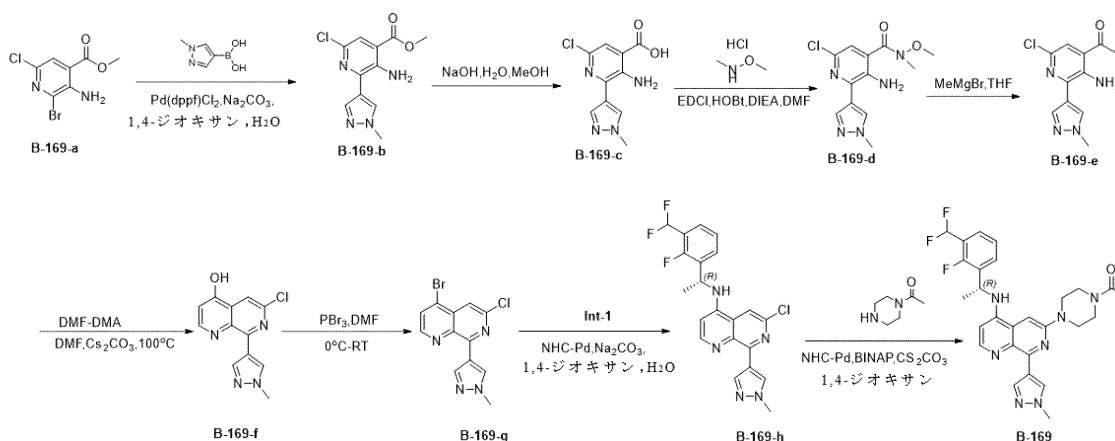
20

【0661】

合成経路：

【0662】

【化112】



30

【0663】

ステップ 1：

化合物 B-169-a (2 g、7.55 mmol)、メチルピラゾールボロン酸 (1.42 g、11.32 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.54 g、0.755 mmol)、Na₂CO₃ (2 g、15.1 mmol) に 1,4-ジオキサン (34 mL) / H₂O (6 mL) を添加し、N₂ で置換し、90 に昇温して 16 時間攪拌し、反応液を冷却した後に氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭ングし、次に EA を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B-169-b (1.2 g の黄色固体であり、収率が 60% であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 267 [M + H]⁺

40

【0664】

ステップ 2：

50

化合物 B - 169 - b (1.2 g、4.49 mmol) を MeOH (15 mL) に溶解して 2 M の NaOH (15 mL) を添加し、窒素ガスで置換し、75 °C で 3 h 反応させた。完全に反応させた後、希塩酸で pH = 1 - 3 に調節し、濾過して化合物 B - 169 - c (1.2 mg の黄色固体の粗生成物、収率が 100 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 253 [M + H]⁺

【0665】

ステップ 3 :

化合物 B - 169 - c (1.2 g、4.74 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (0.7 g、3.32 mmol)、EDCI (1.4 g、7.11 mmol)、HOBT (0.96 g、7.11 mmol)、DIEA (1.83 g、14.23 mmol) に DMF (25 mL) を添加し、N₂ で置換し、室温で 16 時間攪拌し、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、次に EA を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 169 - d (700 mg の黄色固体であり、収率が 50 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 296 [M + H]⁺

10

【0666】

ステップ 4 :

化合物 B - 169 - d (690 mg、2.33 mmol) を THF (14 mL) に添加し、N₂ で置換し、0 °C に降温し、3 M の MeMgBr (14 mL) を滴下させ、室温まで昇温して反応させ、完全に反応させた後、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエ칭グし、EA を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 169 - e (280 mg の黄色固体であり、収率が 48 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 251 [M + H]⁺

20

【0667】

ステップ 5 :

化合物 B - 169 - e (280 mg、1.12 mmol)、DMF - DMA (200 mg、1.69 mmol) を DMF (6 mL) に添加し、N₂ で置換し、90 °C に昇温し、4 時間反応させ、Cs₂CO₃ (1.82 g、5.57 mmol) を添加し、N₂ で置換し、110 °C に昇温して 8 時間攪拌し、完全に反応させた後に冷却し、少量の DMF を添加し、濾過し、次に EA を添加して抽出し、水相を残して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 169 - f (147 mg の黄色固体であり、収率が 50.5 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 261 [M + H]⁺

30

【0668】

ステップ 6 :

化合物 B - 169 - f (147 mg、0.56 mmol) を DMF (8 mL) に添加し、氷浴で PBr₃ (1.67 g、6.18 mmol) を添加し、N₂ で置換し、室温で 1 時間反応させ、完全に反応させた後、少量の水を添加し、NaHCO₃ で pH = 7 - 8 に調節し、次に EA を添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 B - 169 - g (84 mg の黄色固体であり、収率が 46.4 % であった) を得た。LCMS (ESI) : m/z = 324 [M + H]⁺

40

【0669】

ステップ 7 :

化合物 B - 169 - g (53 mg、0.164 mmol)、Int - 1 (39.1 mg、0.173 mmol)、Pd(OAc)₂ (7.35 mg、0.033 mmol)、BINAP (21 mg、0.033 mmol)、t-BuONa (31 mg、0.328 mmol) をトルエン (10 mL) に添加し、N₂ で置換し、100 °C に昇温し、6 時間反

50

応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエチングし、次にEAを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物B - 169 - h (45 mgの黄色固体であり、収率が63%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 432 [M + H]^+$

【0670】

ステップ8:

化合物B - 169 - h (42.3 mg、0.1 mmol)、アセチルピペラジン (62.7 mg、0.5 mmol)、NHC - Pd (9 mg、0.013 mmol)、BINAP (6 mg、0.01 mmol)、CS₂CO₃ (100 mg、0.3 mmol)を1, 4 - ジオキサン (14 mL)に添加し、N₂で置換し、110 に昇温して密封管において16時間反応させ、完全に反応させた後に冷却し、反応液を氷の塩化アンモニウム溶液に入れてクエチングし、次にEAを添加して抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濾過した後に減圧下で濃縮した。残留物をPreP - HPLCにより精製して化合物B - 169 (13.8 mg、黄色固体、収率が27.4%であった)を得た。LCMS (ESI) : $m/z = 524 [M + H]^+$ 、¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.76 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.60 - 7.49 (m, 2H)、7.34 - 7.20 (m, 4H)、6.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.08 (s, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.70 (d, J = 25.2 Hz, 8H)、2.10 (s, 3H)、1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0671】

B - 113の合成方法を参照し、元の経路におけるB - 1 - cを中間体B - 169 - hで置換し、又は対応してヒドロキシ酢酸をカルボン酸で置換して、下記の化合物を合成できた。

【0672】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

番号	構造	性状	LCMS (ESI) : m/z [M+H] ⁺
B-170		白色固体	539.2
B-171		白色固体	555.0
B-172		白色固体	569.2

10

20

【0673】

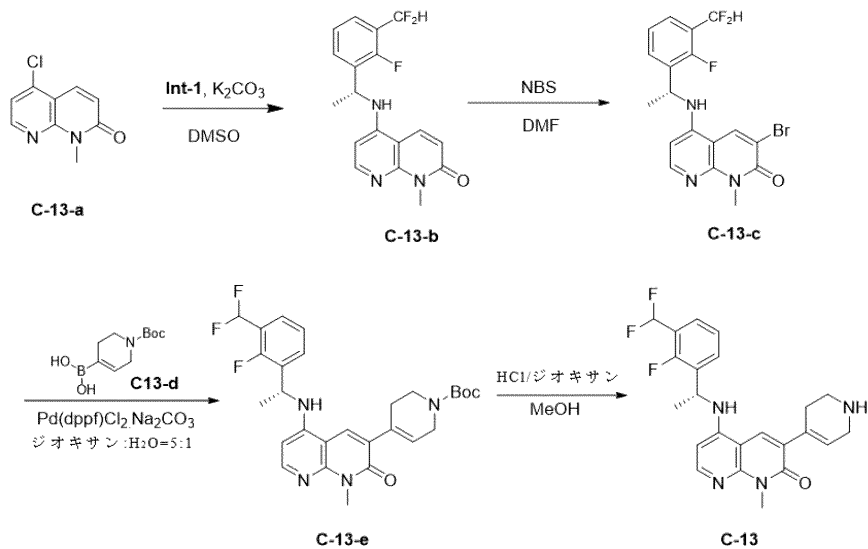
実施例 94 化合物 C-13 の合成

【0674】

合成経路：

【0675】

【化113】



30

40

【0676】

ステップ 1：

50

100 mLのフラスコに化合物 C - 13 - a (450 mg、2.31 mmol、1.0 eq)、化合物 Int - 1 (573 mg、2.54 mmol、1.1 eq)、ジメチルホルホキシド (5 mL) を添加し、攪拌して溶解した後に炭酸カリウム (956 mg、6.93 mmol、3.0 eq) を添加し、130 で8 h 攪拌した。LC - MS は、完全に反応したことを示し、反応液を50 mLの水に注いだ。50 mLの酢酸エチルで抽出し、3回抽出して有機相を合わせた。有機相を無水硫酸ナトリウムで半時間乾燥させ、スピン乾燥させてカラムクロマトグラフィーを行って化合物 C - 13 - b を得た。

【0677】

ステップ2:

100 mLのフラスコに化合物 C - 13 - b (1.0 g、2.88 mmol、1.0 eq)、化合物 NBS (512 mg、2.88 mmol、1.0 eq) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を添加した。50 で8 h 攪拌し、LC - MS は、完全に反応したことを示した。100 mLの水を添加し、20 mLの酢酸エチルで抽出し、3回抽出して有機相を合わせた。有機相を無水硫酸ナトリウムで半時間乾燥させ、スピン乾燥させてカラムクロマトグラフィーを行って化合物 C - 13 - c を得た。

【0678】

ステップ3:

C - 13 - c (50 mg、0.12 mmol) を入れたジオキサン (1 mL) 及び水 (0.2 mL) 溶液に C 13 - d (41 mg、0.18 mmol)、炭酸ナトリウム (38 mg、0.18 mmol) 及び 1, 1' - ビスジフェニルホスフィノ - フェロセン - ジクロロパラジウム (9 mg、0.012 mmol) を添加し、アルゴンガスで3回置換し、100 で12時間攪拌して反応させた。反応終了後、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出し、抽出液を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 20 / 1) により精製して化合物 C - 13 - e (60 mg、白色固体) を得て、収率は、95%であった。LCMS (ESI): m/z = 529.2 [M + H]⁺。

【0679】

ステップ4:

C - 13 - e (20 mg、0.04 mmol) を入れたメタノール (1 mL) に塩酸 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (1 mL、4 M) を添加し、室温で30分間攪拌した。反応終了後、減圧下で濃縮し、残留物を逆カラムクロマトグラフィー (水 / アセトニトリル = 1 / 1) により精製して化合物 C - 13 (10.9 mg、白色固体) を得て、収率は、64%であった。LCMS (ESI): m/z = 429.2 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 10.15 (s, 2H)、8.04 (s, 1H)、7.69 (d, J = 9.8 Hz、2H)、7.48 (t, J = 7.0 Hz、1H)、7.21 (t, J = 7.7 Hz、1H)、6.84 (t, J = 54.9 Hz、1H)、6.61 (d, J = 9.8 Hz、1H)、5.64 (s, 1H)、5.23 (s, 1H)、5.13 - 5.00 (m, 1H)、3.86 (s, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.48 (s, 2H)、2.71 (s, 2H)、1.70 (d, J = 6.5 Hz、3H)。

【0680】

実施例 95 化合物 C - 14 の合成

【0681】

合成経路:

【0682】

10

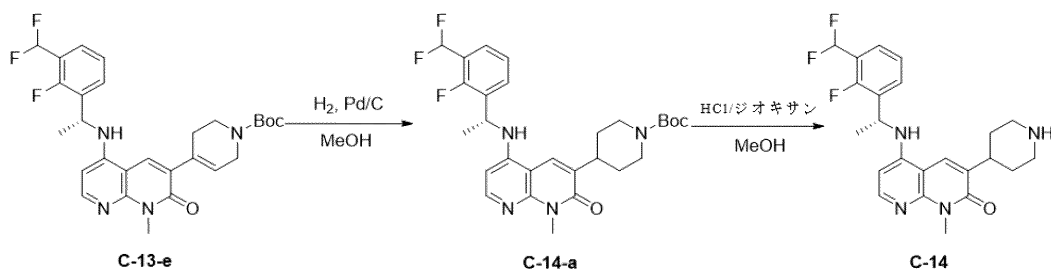
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

【0683】

ステップ 1:

C - 13 - e (40 mg、0.076 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、パラジウム / 炭素 (4 mg、10%) を添加し、水素ガスで 3 回置換し、水素ガス (15 psi) 雰囲気下で 65 °C で 12 時間攪拌して反応させた。反応終了後、触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1) により精製して化合物 C - 14 - a (30 mg、黄色固体) を得て、収率は、75% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 531.3 [M + H]^+$ 。

【0684】

ステップ 2:

C - 14 - a (30 mg、0.056 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、塩酸 / 1,4 - ジオキサソラン溶液 (1 mL、4 M) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で濃縮し、残留物を逆カラムクロマトグラフィー (水 / アセトニトリル = 1 / 3) により精製して化合物 C - 14 (8.01 mg、茶色固体) を得て、収率は、31% であった。LCMS (ESI) : $m/z = 431.2 [M + H]^+$ 、 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz、 CD_3OD) : 8.06 (s, 1H)、7.95 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.92 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.63 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.42 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.02 (t, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 1H)、6.62 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H)、5.40 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.54 (t, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 2H)、3.24 - 3.15 (m, 2H)、1.90 - 2.19 (m, 5H)、1.86 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H)。

20

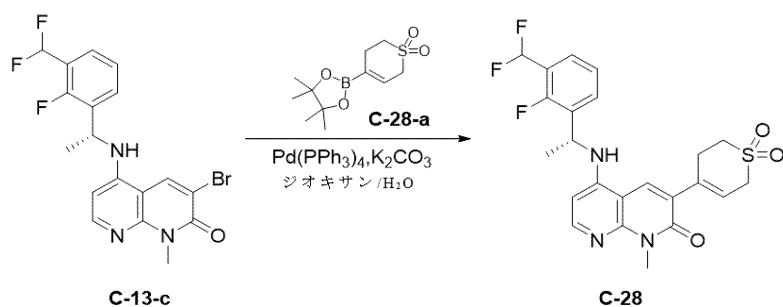
30

【0685】

実施例 96 化合物 C - 28 の合成

【0686】

【化 1 1 5】



40

【0687】

一口フラスコに C - 13 - c (128 mg、0.3 mmol)、C - 28 - a (155 mg、0.6 mmol) 及び炭酸カリウム (124 mg、0.9 mmol) を順次添加し、次に 1,4 - ジオキサソラン (5 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒を添加した。上記体系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (52 mg、0.045 mmol) を

50

添加し、アルゴンガスで3回置換し、100 で12時間攪拌して反応させた。反応終了後、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール = 10 / 1）により精製して粗生成物を得て、さらに逆カラムクロマトグラフィー（水/アセトニトリル = 1 / 0 - 1 / 3）により精製して化合物 C - 28（102 mg、白色固体）を得て、収率は、71%であった。LCMS（ESI）：m/z = 478 . 1 [M + H]⁺、¹H NMR（600 MHz、CDCl₃）： 8 . 08（s, 1H）、7 . 78（d, J = 9 . 9 Hz, 1H）、7 . 51（t, J = 7 . 0 Hz, 1H）、7 . 38（t, J = 7 . 2 Hz, 1H）、7 . 22（t, J = 7 . 7 Hz, 1H）、6 . 85（t, J = 54 . 9 Hz, 1H）、6 . 69（d, J = 9 . 8 Hz, 1H）、5 . 61（s, 1H）、5 . 09（dt, J = 13 . 5、6 . 7 Hz, 1H）、4 . 91（s, 1H）、3 . 82 - 3 . 73（m、5H）、3 . 15 - 3 . 27（m, 2H）、2 . 85 - 2 . 96（m, 2H）、1 . 65（d, J = 6 . 7 Hz, 3H）。

10

【0688】

実施例 97 化合物の KRAS - G12C / SOS1 に対する阻害作用の測定

【0689】

実験目的：被験化合物の KRAS - G12C / SOS1 に対する抑制作用を検出し、IC₅₀ を用いて KRAS - G12C / SOS1 に対する化合物の抑制能力を特徴付け、IC₅₀ 値が低ければ低いほど、その抑制能力が強い。BI - 3406 を陽性対照化合物とした。

【0690】

実験試薬：KRAS G12C / SOS Binding kit (Cisbio, cat. 63ADK000CB16PEG)、DMSO (Sigma, cat. D8418-1L)、384-well white plate (PerkinElmer, cat. 6007290)

20

【0691】

実験方法：

【0692】

化合物の調製：100% DMSO を 10 mM の保存液として溶解し、冷蔵庫で遮光保存した。

【0693】

キナーゼ反応過程：

【0694】

化合物の調製：被験化合物の濃度は、5000 nM であり、384 ウェルプレートにおいて最終濃度の 200 倍に希釈された 100% DMSO 溶液とし、化合物を 3 倍希釈し、10 個の濃度とした。ディスペンサ Echo 550 を用いて目標プレート 384-well-plate に 50 nL の最終濃度の 200 倍の化合物を移した。陰性対照ウェルと陽性対照ウェルにそれぞれ 50 nL の 100% DMSO を添加した。

30

【0695】

Diluent buffer で最終濃度の 4 倍の Tag1 - SOS1 溶液を調製した。

【0696】

384 ウェルプレートに 2 . 5 μL の最終濃度の 4 倍の Tag1 - SOS1 溶液を添加した。

40

【0697】

Diluent buffer で最終濃度の 4 倍の Tag2 - KRAS - G12C 溶液を調製した。

【0698】

化合物ウェルと陽性対照ウェルにそれぞれ 2 . 5 μL の最終濃度の 4 倍の Tag2 - KRAS - G12C 溶液を添加し、陰性対照ウェルに 2 . 5 μL の diluent buffer を添加した。

【0699】

50

384 ウェルプレート を 1000 rpm で 30 秒間遠心分離し、振とうして均一に混合した後に室温で15分間インキュベートした。

【0700】

Detection buffer で最終濃度の1倍のAnti-Tag1-TB3+ 溶液及び最終濃度の1倍のAnti-Tag2-XL665 溶液を調製し、2つの溶液を均一に混合してMix 溶液を得て、各ウェルに5 µl のMix 溶液を添加した。

【0701】

384 ウェルプレート を 1000 rpm で 30 秒間遠心分離し、振とうして均一に混合した後に4 で120分間インキュベートした。

【0702】

Envision プレートリーダーでEm665/620 と読み取った。

【0703】

データ解析

【0704】

計算式

$$\text{Inhibition \%} = \frac{(\text{Max signal} - \text{Compound signal})}{(\text{Max signal} - \text{Min signal})} \times 100$$

【0705】

Min signal は、陰性対照ウェル平均値であり、Max signal は、陽性対照ウェル平均値である。

【0706】

用量反応関係のフィッティング

【0707】

濃度の log 値を X 軸とし、パーセント阻害率を Y 軸とし、解析ソフトウェア GraphPad Prism5 の log (inhibitor) vs . response - Variable slope を用いて用量反応関係をフィッティングし、それによって酵素活性に対する各化合物の IC₅₀ 値を得た。

【0708】

フィッティング式は $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))})$ である。

【0709】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 1 実施例の化合物のKRAS-G12C/SOS1の相互作用に対する阻害活性

番号	IC ₅₀	番号	IC ₅₀
A-1	A	A-2	A
A-3	A	A-4	B
A-5	A	A-6	A
A-7	B	A-16	A
A-17	A	A-18	A
A-39	A	A-40	A
A-41	A	A-45	A
A-46	A	A-58	A
A-59	A		
A-99	A	A-100	A
A-101	A	A-102	A
B-1	A	B-3	A
B-4	A	B-17	A
B-21	A	B-22	A
B-23	A	B-24	A
B-31	A	B-32	A
B-33	A	B-34	A
B-35	A	B-36	A
B-37	A	B-38	A
B-41	A	B-43	A
B-44	A	B-45	A
B-47	A	B-48	A
B-49	A	B-50	A
B-51	A	B-52	A
B-53	A	B-54	A

10

20

30

40

50

B-55	A	B-56	A
B-57	B	B-58	A
B-59	A	B-60	A
B-61	A	B-62	A
B-63	A	B-64	A
B-65	A	B-66	A
B-67	A	B-68	A
B-69	A	B-70	A
B-71	A	B-72	A
B-73	A	B-74	A
B-75	A	B-76	A
B-77	A	B-78	A
B-79	A	B-80	P1:A; P2:A
B-81	P1:A。P2:A	B-82	A
B-83	P1:A。P2:A	B-84	P1:B。P2:B
B-85	P1:A。P2:A	B-86	P1:B。P2:B
B-87	P1:B。P2:B	B-88	P1:A。P2:A
B-89	P1:A。P2:A	B-90	P1:A。P2:A
B-91	A	B-94	P1:A。P2:A
B-95	P1:A。P2:A	B-96	P1:A。P2:A
B-97	P1:A。P2:A	B-99	A
B-100	P1:A。P2:A	B-101	P1:B。P2:A
B-102	P1:A。P2:A	B-103	A
B-104	A	B-105	A
B-106	A	B-107	A
B-108	A	B-109	A
B-110	A	B-111	A
B-112	A	B-113	A
B-114	A	B-115	P1:B。P2:A
B-116	A	B-117	A
B-118	A	B-119	A
B-121	A	B-122	A
B-123	A	B-124	A
B-125	A	B-126	A
B-127	A	B-128	A
B-129	A	B-130	A
B-131	A	B-132	A
B-133	A	B-134	A
B-135	A	B-136	A
B-137	A	B-138	A
B-139	A	B-140	A
B-141	A	B-144	A
B-145	A	B-147	A
B-148	A	B-149	A
B-150	A	B-151	A

10

20

30

40

50

B-152	A	B-153	A
B-156	A	B-159	A
B-160	A	B-161	A
B-162	A	B-163	A
B-164	A	B-165	A
B-167	A	B-168	B
B-169	A	B-170	A
B-171	A	B-172	B
B-173	A	B-174	B
B-175	A	B-176	A
B-177	A	B-178	P1 : A。 P2 : A

10

【0710】

注意：IC₅₀において、「A」は、IC₅₀ 100 nM、「B」は、100 nM < IC₅₀ 500 nM、「C」は、500 nM < IC₅₀ 5000 nM、「D」は、IC₅₀ > 5000 nM、「- - -」は、未測定を表す。

【0711】

実施例 98 p-ERK HTRF 実験により PC-9 細胞において化合物の IC₅₀ 値を測定した

20

【0712】

実験目的：当該実験は、ERKのリン酸化を検出することで被験化合物の細胞レベルでの肺癌細胞 PC-9 ERKのリン酸化に対する阻害作用を評価した。

【0713】

材料及び試薬：

PRMI 1640 培地 (Invitrogen - 11875093)

0.25%トリプシン (Invitrogen - 25200056)

リン酸緩衝塩溶液 (PBS、PH7.4) (Invitrogen - 10010023)

)

30

ペニシリン - ストレプトマイシン (PS) (Invitrogen - 15140122)

)

ウシ胎児血清 (FBS) (Gibco - 10091148)

トリャンブルー (Gibco - 15250061)

10 cmのシャーレ (Corning - 430167)

10 mLのピペット (Costar - 4488)

ピペット (Sartorius - 17009031)

15 mLの遠心分離チューブ (Corning - 430052)

50 mLの遠心分離チューブ (Corning - 430829)

クライオチューブ (Thermo - 377267)

40

1.5 mLのEPチューブ (Axygen - MCT - 150 - C - S)

細胞インキュベータ (Thermo - 371)

顕微鏡 (Olympus - CKX41)

遠心分離機 (飛鳥ブランド - TDL - 80 - 2B)

細胞カウンター (Countstar - IC - 1000)

Envision (Perkin Elmer)

Spark 10M (TECAN)

Phospho-ERK1/2 (ThR202/TyR204) 実験キット (Cisbio, Cat. No. 64AERPEG)

PC-9 細胞：RPMI 1640 + 10% FBS + 1% PS

50

【0714】

実験ステップ：

【0715】

1. プレーティング (Day 1)

【0716】

1) PBS、0.25%トリプシン及び細胞培地を37℃の水浴釜に入れて予熱した。

【0717】

2) 顕微鏡で細胞を観察し、融合程度を評価し、細菌や真菌汚染がないことを確認した。

【0718】

3) 培養液を除去し、5 mLのPBSで細胞を洗浄し、2 mLの0.25%トリプシンで消化し、10 mLの新鮮細胞培地で消化を終了し、シャーレを洗い流し、細胞を15 mLの遠心分離チューブに移した。

【0719】

4) 収集した細胞を1000 rpmで5分間遠心分離した。

【0720】

5) 遠心分離した後に上清を捨て、5 mLの細胞培地で再懸濁し、20 µLの再懸濁細胞を吸い出して生細胞の数量と活力を記録した。

【0721】

6) 細胞培地を用いて、細胞密度 (PC-9: 10000 細胞/ウェル、ウェル毎に45 µL) を調整した。

【0722】

7) 384 ウェルプレートにおいて、実験設計図に基づいて各ウェルに45 µLの細胞懸濁液を移した。

【0723】

8) 37℃ / 5% CO₂ の条件下で一晩インキュベートした。

【0724】

2. 化合物用量勾配溶液の調製 (Day 2)

【0725】

1) 化合物を保存濃度から100%のDMSOで10 mMに希釈 (Trametinibで1 mMに希釈) して3倍希釈し、10個の点 (LDVプレートにおいて希釈された濃度が10 mMの化合物5 µLを10 µLのDMSOに移し) で、1000 rpm/minで1分間遠心分離した。

【0726】

2) ステップ1) で希釈された化合物5 µLを45 µLの細胞培地を含有するinterplate 1に移した (化合物は、1000 Xから100 Xに希釈された)。

【0727】

3) ステップ2) で希釈された化合物5 µLを45 µLの細胞培養液を含有するinterplate 2に移した (化合物は100 Xから10 Xに希釈された)。

【0728】

4) interplate 2から5 µLの化合物を吸引して細胞培養プレートに添加し (化合物は10倍から1倍に希釈された)、測定対象の化合物の最終濃度は、10000 nM、3333.33 nM、1111.11 nM、370.37 nM、123.46 nM、41.15 nM、13.72 nM、4.57 nM、1.52 nM、0.21 nMであり、1000 rpm/minで1分間遠心分離し、最終的には、DMSOの含有量は、0.1%となった。

【0729】

5) 37℃のインキュベータで細胞を1時間処理した。

【0730】

3. 検出 (Day 2)

10

20

30

40

50

【0731】

1) 細胞プレートを37度のインキュベータから取り出した。

【0732】

2) 遠心分離機において逆に置いて遠心分離し、回転数は、450回転であり、時間は、25sであった。

【0733】

3) 直ちに事前に予熱したPBS(50μL/ウェル)に添加し、1000回転で半時間遠心分離した後、ステップ2)に応じて逆に置いて遠心分離した。

【0734】

4) 事前に準備した細胞溶解液30μLを添加した(事前に調製すれば、4度で放置する必要がある)。1000回転で1分間遠心分離した。 10

【0735】

5) 常温で1時間溶解した。

【0736】

6) Eu³⁺-Cryptate抗体(donor)とd2抗体(acceptor)の混合液を調製した。

【0737】

7) 384ウェルプレート(grenier-784075)にステップ6)の混合液を4μL添加した。

【0738】

8) 1時間溶解した後にbravoを用いて16μLの細胞溶解液を混合液を含有する784075に移した。 20

【0739】

9) プレートを密封し、常温で一晩経た後にEnvisionでデータ(665nm/615nm)を読み取った。

【0740】

データ解析

【0741】

計算式

$$\text{Inhibition \%} = (\text{Max signal} - \text{Compound signal}) / (\text{Max signal} - \text{Min signal}) \times 100$$
 30

【0742】

Min signalは、陰性対照ウェル平均値であり、Max signalは、陽性対照ウェル平均値である。

【0743】

用量反応関係のフィッティング

【0744】

濃度のlog値をX軸とし、パーセント阻害率をY軸とし、解析ソフトウェアGraphPadPrism5のlog(inhibitor) vs. response-Variable slopeを用いて用量反応関係をフィッティングし、それによってPC-9細胞p-ERK阻害活性に対する各化合物のIC₅₀値を得た。 40

【0745】

フィッティング式は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$ である。

【0746】

【表 3 7】

表 2 実施例の化合物の PC-9 細胞 p-ERK に対する阻害活性

番号	IC ₅₀	番号	IC ₅₀
A-99	A	A-100	A
A-101	B	A-102	A
B-1	B	B-3	A
B-4	A	B-17	A
B-21	B	B-22	B
B-23	A	B-24	A
B-25	A	B-26	A
B-27	A	B-28	B
B-29	B	B-30	A
B-31	B	B-32	A
B-33	B	B-34	A
B-35	C	B-36	A
B-37	C	B-38	A
B-41	A	B-44	A
B-45	A	B-47	A
B-48	A	B-49	A
B-50	A	B-51	A
B-52	A	B-53	B
B-54	B	B-56	A
B-60	A	B-62	A
B-63	A	B-64	B
B-65	B	B-67	B
B-68	C	B-69	C
B-70	B	B-71	A
B-72	B	B-73	A
B-74	A	B-75	B
B-76	A	B-78	A
B-79	A	B-80	P1 : A。 P2 : B
B-81	P1 : A。 P2 : --- -	B-82	A
B-83	P1 : B。 P2 : --- -	B-85	P1 : B。 P2 : A
B-87	P1 : C。 P2 : C	B-88	P1 : --- ; P2 : B
B-89	P1 : --- ; P2 : B	B-90	P1 : A。 P2 : ---
B-91	B	B-94	P1 : --- ; P2 : A

10

20

30

40

50

B-96	P1 : A。 P2 : -- -	B-97	P1 : --- ; P2 : B
B-100	P1 : --- ; P2 : A	B-101	P1 : ---。 P2 : A
B-102	P1 : B。 P2 : A	B-103	B
B-104	B	B-107	A
B-108	A	B-109	A
B-110	A	B-111	A
B-112	A	B-113	A
B-114	A	B-115	P1 : C。 P2 : A
B-116	A	B-117	B
B-118	A	B-119	A
B-120	A	B-121	A
B-122	C	B-123	A
B-124	A	B-125	A
B-126	A	B-127	A
B-128	A	B-129	B
B-130	B	B-131	A
B-132	A	B-133	A
B-134	A	B-135	B
B-136	C	B-137	C
B-138	A	B-139	A
B-140	A	B-141	A
B-142	C	B-143	C
B-144	C	B-145	C
B-147	C	B-148	A
B-149	C	B-150	C
B-151	C	B-152	B
B-153	B	B-156	A
B-159	B	B-160	A
B-161	B	B-162	B
B-163	A	B-164	A
B-165	B	B-166	A
B-167	C	B-168	C
B-169	A	B-170	A
B-171	A	B-172	B
B-173	A	B-174	B
B-175	A	B-176	B
B-177	A	B-178	P1 : C。 P2 : A

10

20

30

40

【0747】

注意：IC₅₀において、「A」は、IC₅₀ ≤ 300 nM、「B」は、300 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM、「C」は、IC₅₀ > 1000 nM、「-」は、未測定を表す。

50

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/122205
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 吡啶, SOS1, 抑制, 癌, 肿瘤, pyridine, inhibit, cancer, tumor, tumour		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HILLIG, Roman C. et al. "Discovery of Potent SOS1 Inhibitors that Block RAS Activation via Disruption of the RAS-SOS1 Interaction." <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , Vol. 116, No. 7, 12 February 2019 (2019-02-12), pages 2551-2560	1-15
X	DEGORCE, Sébastien L et al. "Discovery of Novel 3-Quinoline Carboxamides as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase." <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, No. 13, 03 June 2016 (2016-06-03), pages 6281-6292	1-8, 11
X	CN 1829695 A (SANOFI AVENTIS) 06 September 2006 (2006-09-06) description, page 17, embodiment 1, step f, and page 19, embodiment 2, step f	1, 3, 5-8
PX	CN 115043842 A (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 13 September 2022 (2022-09-13) claims 1, 6, and 8-9, and description, paragraphs [0109]-[0111]	1-15
PX	WO 2022156792 A1 (GUANGDONG NEWOPP BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 28 July 2022 (2022-07-28) claims 1 and 16-19	1-15
<input checked="" 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 01 December 2022		Date of mailing of the international search report 15 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

International application No.
PCT/CN2022/122205

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022161461 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 August 2022 (2022-08-04) claims 1 and 17-21	1-15
PX	LUXENBURGER, Andreas et al. "Discovery of AL-GDa62 as a Potential Synthetic Lethal Lead for the Treatment of Gastric Cancer." <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 24, 08 December 2021 (2021-12-08), pages 18114-18142	1, 3-10

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/122205

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1829695	A	06 September 2006	HU	0302440	D0	29 September 2003
				ZA	200600854	A	30 May 2007
				CN	101239945	A	13 August 2008
CN	115043842	A	13 September 2022	None			
WO	2022156792	A1	28 July 2022	None			
WO	2022161461	A1	04 August 2022	None			

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/122205

A. 主题的分类		
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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		10
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, CNKI, EPDOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 吡啶, SOS1, 抑制, 癌, 肿瘤, pyridine, inhibit, cancer, tumor, tumour		
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	HILLIG, Roman C.等. "Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 第116卷, 第7期, 2019年2月12日 (2019-02-12), 第2551-2560页	1-15
X	DEGORCE, Sébastien L.等. "Discovery of Novel 3-Quinoline Carboxamides as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase." Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 第13期, 2016年6月3日 (2016-06-03), 第6281-6292页	1-8, 11
X	CN 1829695 A (塞诺菲-安万特股份有限公司) 2006年9月6日 (2006-09-06) 说明书第17页实施例1步骤f, 第19页实施例2步骤f	1, 3, 5-8
PX	CN 115043842 A (苏州泽璟生物制药股份有限公司等) 2022年9月13日 (2022-09-13) 权利要求1、6、8-9, 说明书第[0109]-[0111]段	1-15
PX	WO 2022156792 A1 (GUANGDONG NEWOPP BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2022年7月28日 (2022-07-28) 权利要求1、16-19	1-15
<input checked="" 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1日		2022年12月15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		刘广宇
传真号 (86-10)62019451		电话号码 86-(010)-53962142

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/122205

G. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022161461 A1 (江苏先声药业有限公司) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 权利要求1、17-21	1-15
PX	LUXENBURGER, Andreas等. "Discovery of AL-GDa62 as a Potential Synthetic Le- thal Lead for the Treatment of Gastric Cancer." Journal of Medicinal Chemistry, 第64卷, 第24期, 2021年12月8日 (2021 - 12 - 08), 第18114-18142页	1, 3-10

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/CN2022/122205

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)
CN	1829695	A	2006年9月6日	HU 0302440 ZA 200600854 CN 101239945	DO 2003年9月29日 A 2007年5月30日 A 2008年8月13日
CN	115043842	A	2022年9月13日	无	
WO	2022156792	A1	2022年7月28日	无	
WO	2022161461	A1	2022年8月4日	无	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	215/48 (2006.01)	C 0 7 D	215/48	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D	409/04	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	31/438(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4995(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	35/02	

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
 ,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
 LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,W
 S,ZA,ZM,ZW

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

リウ , カイル

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

カイ , ヤレイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

ヤン , マオチ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

トゥ , ワンヤン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

ユウ , ピング

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

シェ , チン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション
 チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

チャン , イーシアン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , パイロット フリー トレード ゾーン , チューション

チー ロード ナンバー 8 6 5

(72)発明者

リー, レピン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, パイロット フリー トレード ゾーン, チューション

チー ロード ナンバー 8 6 5

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC36 BC50 CB05 CB06 CB09 CB14

CB15 CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01

MA04 NA14 ZB26 ZB27