

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6876875号
(P6876875)

(45) 発行日 令和3年5月26日(2021.5.26)

(24) 登録日 令和3年4月28日(2021.4.28)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	101
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	121
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/02	

請求項の数 18 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-529171 (P2020-529171)
(86) (22) 出願日	平成30年8月29日 (2018.8.29)
(65) 公表番号	特表2020-535215 (P2020-535215A)
(43) 公表日	令和2年12月3日 (2020.12.3)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2018/102833
(87) 国際公開番号	W02019/062435
(87) 国際公開日	平成31年4月4日 (2019.4.4)
審査請求日	令和2年5月26日 (2020.5.26)
(31) 優先権主張番号	201710898099.5
(32) 優先日	平成29年9月28日 (2017.9.28)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)
(31) 優先権主張番号	201711408714.6
(32) 優先日	平成29年12月22日 (2017.12.22)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)

(73) 特許権者	511076044
	中国科学院上海藥物研究所
	SHANGHAI INSTITUTE
	OF MATERIA MEDICA,
	CHINESE ACADEMY OF
	SCIENCES
	中国上海市 201203 浦東張江祖冲
	之路555号
	555 Zu Chong Zhi Ro
	ad Zhang Jiang Pudo
	ng Shanghai 201203
	China

最終頁に続く

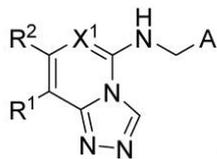
(54) 【発明の名称】 PRC2介在の疾患を治療するためのトリアゾピリミジン、トリアゾピリジン化合物及びその組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I で示される化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体であって、

【化1-1】

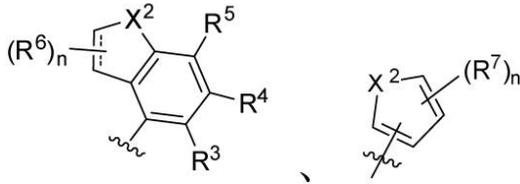


一般式 I

1) X¹ は、独立して、N 及び C - CN からなる群より選ばれ；2) R² は、独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₄ ハロアルキル基、及び C₁ - C₄ アルキル基からなる群より選ばれ；

3) A は、独立して、

【化1-2】



からなる群より選ばれ、

は、単結合又は二重結合であり；

R^3 、 R^4 と R^5 は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $-O - (C_1 - C_4$ アルキル基)、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^6 は、独立して、H、OH、 $=O$ 及び $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

R^7 は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN及び $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

n は、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

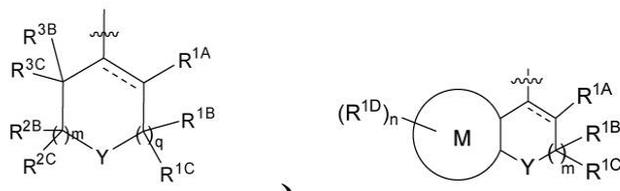
X^2 は、独立して、O、NR_a及びS(O)_pヘテロ原子からなる群より選ばれ；

R_aのそれぞれは、独立して、H、O、0～2個のR^bで置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル基)、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキル基)、 $-CO^2(C_1 - C_4$ アルキル基)、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

R^bは、独立して、ハロゲン、OH、NH₂、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4$ アルキル基)、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4$ アルキル基)、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；

4) R^1 は、独立して、

【化1-3】



からなる群より選ばれ、

は、単結合又は二重結合であり；

4a) R^{1A} は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、 $-(O)_z - (0 \sim 2$ 個のR^cで置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基)、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、SCF₃、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4$ アルキル基)、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4$ アルキル基)、アミノ、 $C_1 - C_6$ 直鎖状、分岐鎖状及び環状のアルキルアミン、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個のR¹

10

20

30

40

50

^xで置換されてもよく；

R^cは、独立して、OH、ハロゲン、CN、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基、-(OCH₂CH₂)_m₁OR^d、NHC(=O)NR^dR^e、NHC(=S)NR^dR^e、-NHC(=NH)NR^dR^e、(OCH₂CH₂)_m₁NR^dR^e、-C(=O)R^d、-S(=O)R^d、-C(=O)NR^dR^e、-S(=O)₂R^d、-NHC(=O)R^d、-NHC(=S)R^d、-NHS(=O)₂R^d、-S(=O)₂NHR^d、炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_pからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_pからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1x}で置換されてもよく；

10

R^dとR^eは、独立して、H、0~2個のR^bで置換されたC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基、-C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-CO₂(C₁-C₄アルキル基)、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)、0~2個のO、N、S(O)_pヘテロ原子を含む分岐鎖状又は環状のC₁-C₆ヘテロアルキル基、-C(=O)H、アリール基、及び炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_pからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1x}で置換されてもよく；

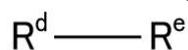
20

R^aは、独立して、H、O、0~2個のR^bで置換されたC₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、-O-(C₁-C₆アルキル基)、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、-C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-CO₂(C₁-C₄アルキル基)、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、-C(=O)H、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

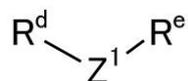
R^bは、独立して、ハロゲン、OH、NH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-NHS(=O)₂(C₁-C₄アルキル基)、=O、CN、C₁-C₄アルキル基、及びC₁-C₄アルコキシ基からなる群より選ばれ；

30

R^dとR^eは、



又は



の方式で連結されてもよく、ここで、Z¹は、0~2個のR^bで置換されたC₁-C₆アルキル基、0~2個のO、N、S(O)_pヘテロ原子を含むC₁-C₆ヘテロアルキル基、O、-N(C₁-C₆アルキル基)、-NH、-N(C=O)(C₁-C₆アルキル基)、-NS(=O)₂(C₁-C₆アルキル基)、S(O)_pからなる群より選ばれてもよく；R^bは、独立して、ハロゲン、OH、NH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-NHS(=O)₂(C₁-C₄アルキル基)、=O、CN、C₁-C₄アルキル基、及びC₁-C₄アルコキシ基からなる群より選ばれ；

40

R^{1x}は、独立して、ハロゲン、OH、CN、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1B}とR^{1C}は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、-(O)₂-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₁₀アルキル基を含む)、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃

50

- C₈シクロアルキル基、- C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、- C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、- C(=O)H、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1X}で置換されてもよく；

R^{2B}とR^{2C}は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、-(O)_z-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₁₀アルキル基を含む)、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃-C₈シクロアルキル基、- C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、- C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、- C(=O)H、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1X}で置換されてもよく；

R^{3B}とR^{3C}は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、-(O)_z-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₁₀アルキル基を含む)、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃-C₈シクロアルキル基、- C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、- C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、- C(=O)H、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1X}で置換されてもよく；

或いは、R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、R^{3B}とR^{3C}は、それらと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

R^{1D}は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、-C(=O)H、-(O)_z-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₆アルキル基を含む)、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、R^f、-OR^f、-C(=O)R^c、NR^dR^e、-C(=O)NR^dR^e、-NHC(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^dR^e、-NHS(=O)₂R^d、-(OCH₂CH₂)_{m1}OR^d、-(OCH₂CH₂)_{m1}NR^dR^eからなる群より選ばれ；

R^fは、独立して、C₃-C₈シクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_pからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個のR^{1X}で置換され；

Mは、独立して、3から7員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、R^{3B}とR^{3C}、R^{1D}とR^fの定義において、R^a、R^c、R^d、R^e、p、z、m1、R^{1X}の定義は、4a)部分におけるR^{1A}に対応する定義と同じであり；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m1は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m2は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0~2からなる群より選ばれ；

10

20

30

40

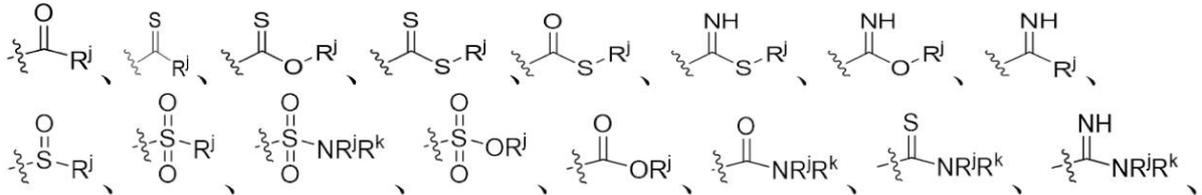
50

q は、それぞれ独立して、0 ~ 3 からなる群より選ばれ；
z は、それぞれ独立して、0 及び 1 からなる群より選ばれ；

4 b) Y は、独立して、O、NR^g、S(O)_p 及び CH₂、C=O、-CRⁱ(CH₂)_{m₂}NR^gR^h 及び -CRⁱ(CH₂)_{m₂}OR^g からなる群より選ばれ；

R^g と R^h は、独立して、H、O、0 ~ 3 つの R^s で置換された C₁ - C₁₀ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₃ - C₆ シクロアルキル基、

【化 1 - 5】



10

-C(=S)NHC(=O)-R^j、炭素原子と O、N、S(O)_p からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1x} で置換されてもよく；

20

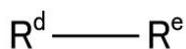
R^s は、独立して、OH、CN、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基、C₁ - C₆ ハロアルコキシ基、C₃ - C₈ シクロアルキル基、-(OCH₂CH₂)_{m₁}OR^d、NHC(=O)NR^dR^e、NHC(=S)NR^dR^e、-NHC(=NH)NR^dR^e、(OCH₂CH₂)_{m₁}NR^dR^e、-C(=O)R^d、-C(=S)R^d、-S(=O)R^d、-C(=O)NR^dR^e、-S(=O)₂R^d、-NHC(=O)R^d、-NHC(=S)R^d、-NHS(=O)₂R^d、-S(=O)₂NR^dR^e、-NHS(=O)₂NR^dR^e、-C(=S)NR^dR^e、NHC(=O)OR^d、NHC(=S)OR^d、-NHS(=O)₂OR^d、NHC(=O)SR^d、NHC(=S)SR^d、-NHC(=NH)OR^d、-C(=O)OR^d、-C(=O)SR^d、-S(=O)₂OR^d、炭素原子と N、NR^a、O 及び S(O)_p からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子と N、NR^a、O 及び S(O)_p からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1y} で置換されてもよく；

30

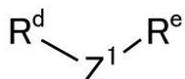
R^d と R^e は、独立して、H、0 ~ 2 個の R^b で置換された C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₃ - C₆ シクロアルキル基、-C(=O)(C₁ - C₄ アルキル基)、-CO₂(C₁ - C₄ アルキル基)、-C(=O)NH(C₁ - C₄ アルキル基)、0 ~ 2 個の O、N、S(O)_p ヘテロ原子を含む分岐鎖状又は環状の C₁ - C₆ ヘテロアルキル基、-C(=O)H、アリール基、及び炭素原子と N、NR^a、O 及び S(O)_p からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1x} で置換されてもよく；

40

R^d と R^e は、



又は



の方式で連結されて環を形成してもよく、ここで、Z¹ は、0 ~ 2 個の R^b で置換された

50

$C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく、

R^a は、独立して、H、O、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、炭素原子と O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ； R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；

10

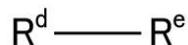
R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1Y} は、独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、ハロゲン、CN、 $-(O)_z - (0 \sim 2 \text{ 個の } R^c \text{ で置換された } C_1 - C_{10} \text{ アルキル基を含む})$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 NR^dR^e 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)R^d$ 、 $-NHC(=S)R^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=S)NR^dR^e$ 、 $-NHS(=O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(=S)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2NHR^d$ 、炭素原子と O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ からなる群より選ばれ；

20

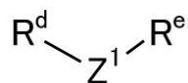
ここで、 R^c は、上記 4 a) 部分に限定された R^c の定義と同じであり；

ここで、 R^d と R^e は、



30

又は



の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく、

R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；

40

R^j と R^k は、独立して、H、CN、0 ~ 3 つの R^s で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子及び O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 R^y で置換されたアルケニル基又はアルキニル基



、6 から 10 員のアリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当

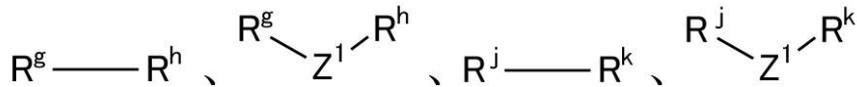
50

該アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個の R^{1Y} で置換されてもよく；
ここで、 R^{1Y} は、上記4b)部分における上記 R^S に限定された R^{1Y} の定義と同じであり；

R^Y は、独立して、H、0～3つの R^C で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 NR^d 、 OR^d 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個の R^{1X} で置換されてもよく； R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

ここで、 R^C は、上記4a)部分に限定された R^C の定義と同じであり； R^d と R^e は、上記4b)部分における上記 R^S に限定された R^d と R^e の定義と同じであり；

或いは、 R^g と R^h と R^j と R^k は、



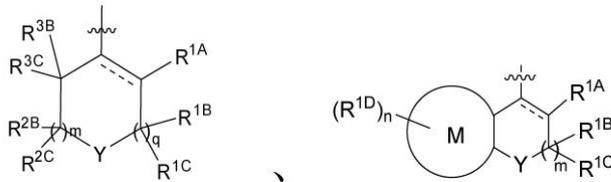
の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0～2個の R^C で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0～2個のO、N、S(O)_pヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、
-N($C_1 - C_6$ アルキル基)、-NH、-N(C=O)($C_1 - C_6$ アルキル基)、-NS(=O)₂($C_1 - C_6$ アルキル基)、S(O)_pからなる群より選ばれてもよく；
ここで、 R^C は、上記4a)部分に限定された R^C の定義と同じであり；

R^i は、独立して、H、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれる化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項2】

4a') R^1 は、独立して、

【化1-4】



からなる群より選ばれ、ここで、

は、単結合又は二重結合であり；

R^{1A} は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、-(O)₂-(0～2つの R^C で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基を含む)、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、SCF₃、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、-C(=O)($C_1 - C_4$ アルキル基)、-C(=O)NH($C_1 - C_4$ アルキル基)、-C(=O)Hからなる群より選ばれ；

R^C は、独立して、OH、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、カルボキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、と R^{3B} と R^{3C} は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、-(O)₂-(0～2つの R^C で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基を含む)、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、SCF₃、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、-C(=O)($C_1 - C_4$ アルキル基)、-C(=O)NH($C_1 - C_4$ アルキル基)からなる群より選ばれ；

或いは、 $R^1 B$ と $R^1 C$ 、 $R^2 B$ と $R^2 C$ 、 $R^3 B$ と $R^3 C$ は、それと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

$R^1 D$ は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、 $-C(=O)H$ 、 $-(O)_z-$ (0~2つの R^C で置換された C_1-C_6 アルキル基を含む)、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 C_3-C_8 シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^C は、独立して、OH、ハロゲン、CN、 C_1-C_6 アルキル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

Mは、独立して、3から7員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m1は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m2は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0~2からなる群より選ばれ；

qは、それぞれ独立して、0~3からなる群より選ばれ；

zは、それぞれ独立して、0及び1からなる群より選ばれる請求項1に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項3】

4a') R^1 では、

$R^1 A$ は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

$R^1 B$ と $R^1 C$ 、 $R^2 B$ と $R^2 C$ 、と $R^3 B$ と $R^3 C$ は、独立して、H、OH、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

或いは、 $R^1 B$ と $R^1 C$ 、 $R^2 B$ と $R^2 C$ 、 $R^3 B$ と $R^3 C$ は、それと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

$R^1 D$ は、独立して、H、-OH、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

Mは、独立して、5から6員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m1は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m2は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0~2からなる群より選ばれ；

qは、それぞれ独立して、0~3からなる群より選ばれ；

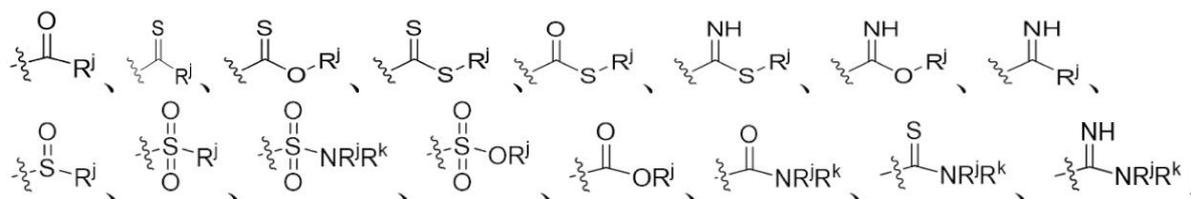
zは、それぞれ独立して、0及び1からなる群より選ばれる

請求項1に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項4】

4b') Yは、独立して、O、 NR^g 、 $S(O)_p$ 、 $-CR^i(CH_2)_{m_2}NR^gR^h$ 及び $-CR^i(CH_2)_{m_2}OR^g$ からなる群より選ばれ；

R^g と R^h は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、
【化 1 - 6】



- $C(=S)NHC(=O)-R^j$ 、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2つの R^{1X} で置換されてもよく；

10

R^j と R^k は、独立して、H、CN、0~3つの R^s で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル基又はアルキニル基、6から10員のアリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2つの R^{1Y} で置換されてもよく；

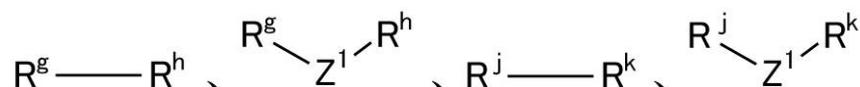
20

ここで、 R^s の定義は、上記4b)部分における R^s の定義と同じであり；

R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1Y} は、独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

或いは、 R^g と R^h と R^j と R^k は、



30

の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0~2つの R^c で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0~2個のO、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル基)、 $-NH$ 、 $-N(C=O)(C_1 - C_6$ アルキル基)、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6$ アルキル基)、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく；ここで、 R^c は、上記4a)部分に限定された R^c の定義と同じであり；

pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

R^i は、独立して、H、CN及び $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

40

m1は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

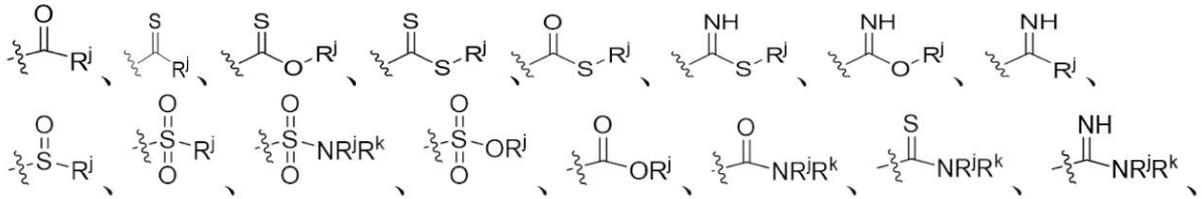
m2は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれる請求項1に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項5】

4b') Yは、独立して、O、 NR^g 、S、 $-CR^iNR^gR^h$ 及び $-CR^iOR^g$ からなる群より選ばれ；

R^g と R^h は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、

【化 1 - 7】



- C(=S)NHC(=O)-R^j、炭素原子とO、N、Sからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリー

10

ル基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリー

R^jとR^kは、独立して、H、CN、0~3つのR^sで置換されたC₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₃-C₁₀シクロアルキル基、炭素原子とO、N、Sからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、C₂-C₁₀アルケニル基又はアルキニル基、6から10員のアリー

20

ル基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリー

R^sは、独立して、OH、CN、ハロゲン、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基、-(OCH₂CH₂)_{m1}OR^d、(OCH₂CH₂)_{m1}NR^dR^e、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリー

ル基、及び炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアリー

ル基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリー

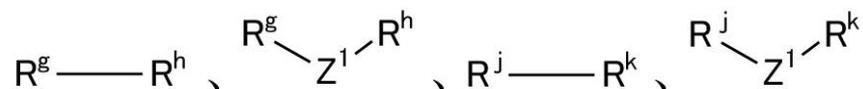
ここで、R^d、R^eは、上記4b)部分に限定されたR^d、R^eの定義と同じであり；

R^{1Y}は、独立して、C₁-C₁₀アルキル基、ハロゲン、CN、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ

30

；

或いは、R^gとR^hとR^jとR^kは、



の方式で連結されてもよく、ここで、Z¹は、0~2つのR^cで置換されたC₁-C₆アルキル基、0~2個のO、N、S(O)_pヘテロ原子を含むC₁-C₆アルキル基、O、-N(C₁-C₆アルキル基)、-NH、-N(C=O)C₁-C₆アルキル基、NS(=O)₂(C₁-C₆アルキル基)、S(O)_pからなる群より選ばれてもよく；

ここで、R^cは、上記4a)部分に限定されたR^cの定義と同じであり；

40

pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

Rⁱは、独立して、H、CN及びC₁-C₄アルキル基からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

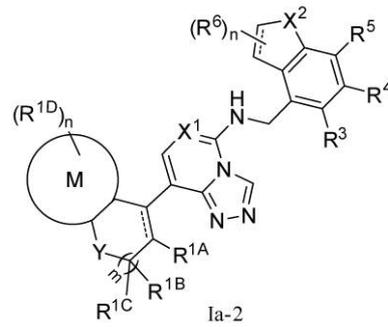
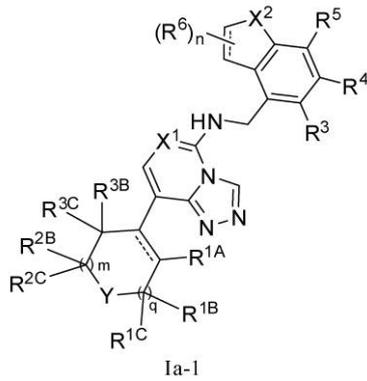
m₁は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

m₂は、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれる請求項1に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項6】

前記一般式Iに記載の化合物は、式Ia-1又はIa-2で示され

【化 2】



10

ここで、 X^1 は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

X^2 、 $R^3 - R^5$ 、 R^6 及び n は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 3) 部分における定義と同じであり；

R^{1A} 、 R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} 、 R^{1D} 、 n 、 m 、 m_1 、 m_2 、 q 、 Y 、 M の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである

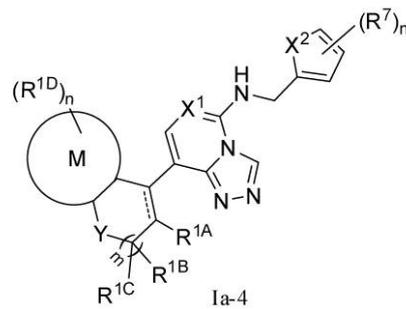
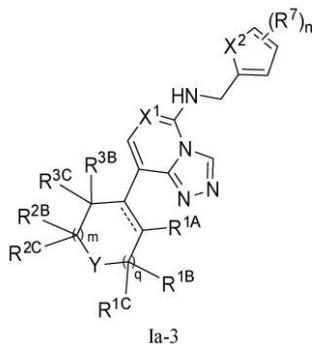
20

請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項 7】

前記一般式 I に記載の化合物は、式 Ia - 3 又は Ia - 4 で示され

【化 3】



30

ここで、

X^1 は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

X^2 、 R^7 及び n は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 3) 部分における定義と同じであり；

R^{1A} 、 R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} 、 R^{1D} 、 n 、 m 、 m_1 、 m_2 、 q 、 Y 、 M の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである

40

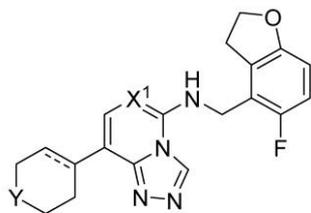
請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項 8】

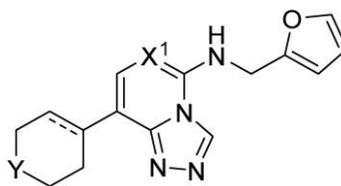
前記一般式 I に記載の化合物は、式 Ia - 5 又は Ia - 6 で示され

50

【化 4】



Ia-5



Ia-6

ここで、

X^1 は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

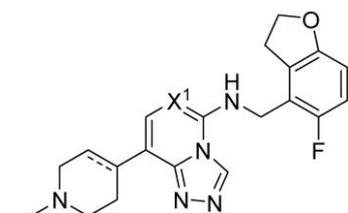
は、単結合又は二重結合であり；

Y の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

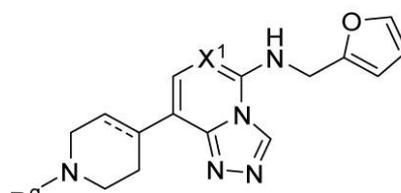
【請求項 9】

前記一般式 I に記載の化合物は、式 I a - 7 又は I a - 8 で示され

【化 5】



Ia-7



Ia-8

ここで、

X^1 は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

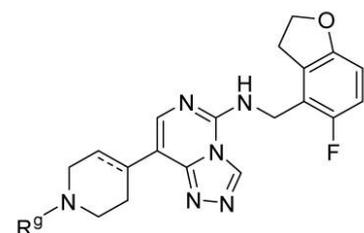
R^9 の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである

請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項 10】

前記一般式 I に記載の化合物は、式 I a - 9 で示され

【化 6】



Ia-9

ここで、

10

20

30

40

50

は、単結合又は二重結合であり；

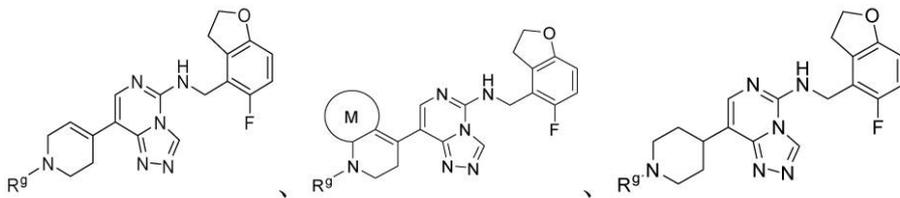
R⁸ の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである

請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項 1 1】

前記一般式 I に記載の化合物は、以下の構造式のいずれかで示され

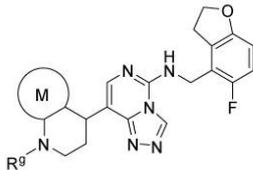
【化 7】



10

又は

【化 8】



20

、ここで、

M の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じであり；

R⁸ の定義は、請求項 1 に記載の一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである

請求項 1 に記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

30

【請求項 1 2】

前記一般式 I に記載の化合物は、以下の化合物からなる群より選ばれる、

【化 9】

E-Y 1	E-Y 2	E-Y 3
E-Y 4	E-Y 5	E-Y 6

40

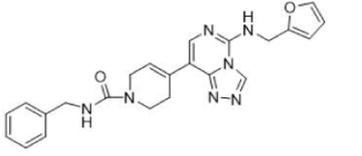
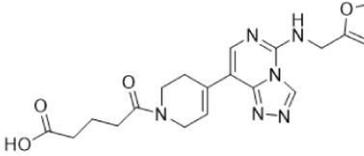
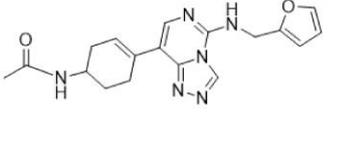
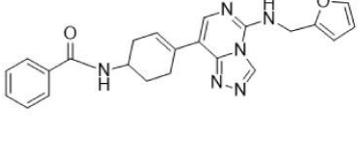
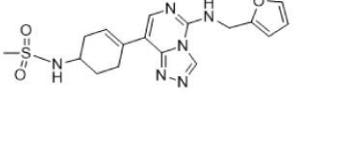
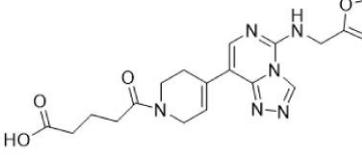
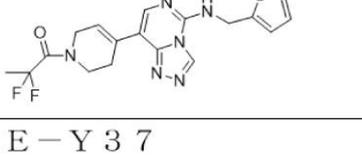
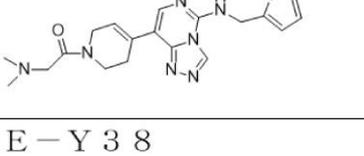
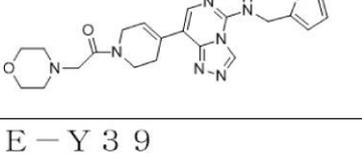
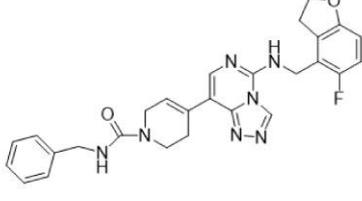
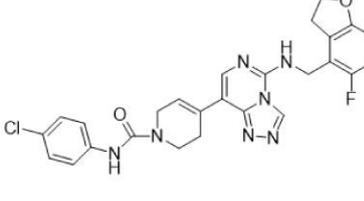
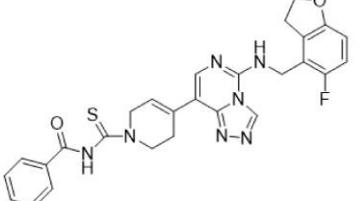
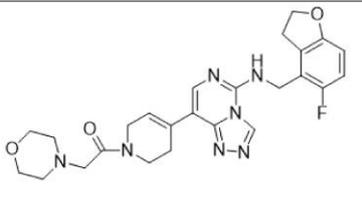
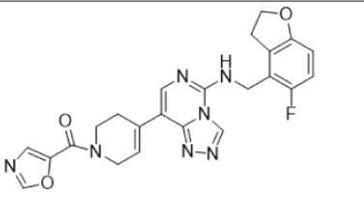
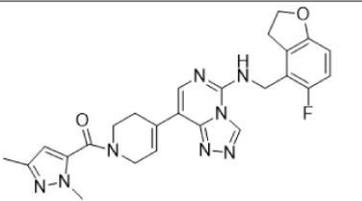
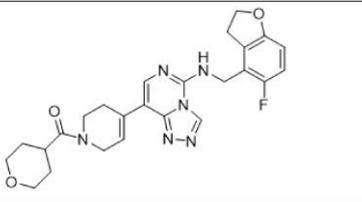
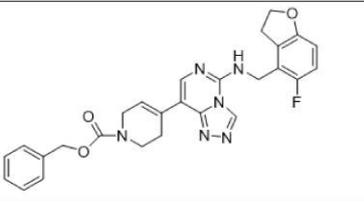
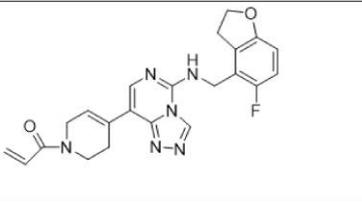
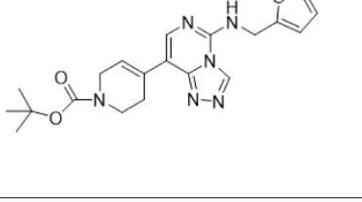
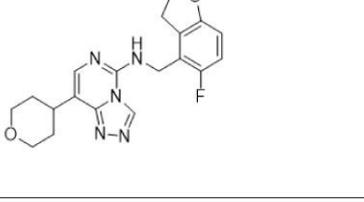
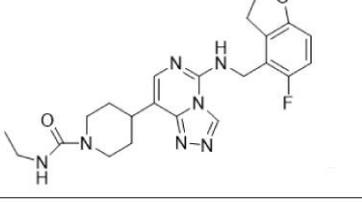
E - Y 7	E - Y 8	E - Y 9
E - Y 1 0	E - Y 1 1	E - Y 1 2
E - Y 1 3	E - Y 1 4	E - Y 1 5
E - Y 1 6	E - Y 1 7	E - Y 1 8
E - Y 1 9	E - Y 2 0	E - Y 2 1
E - Y 2 2	E - Y 2 3	E - Y 2 4
E - Y 2 5	E - Y 2 6	E - Y 2 7
E - Y 2 8	E - Y 2 9	E - Y 3 0

10

20

30

40

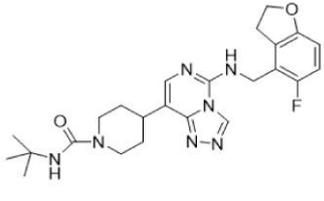
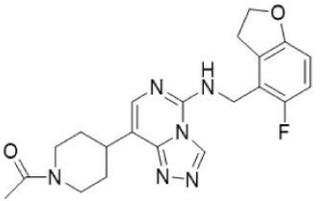
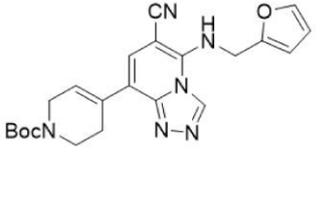
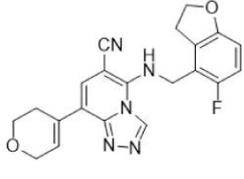
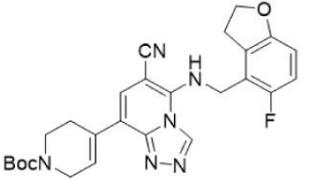
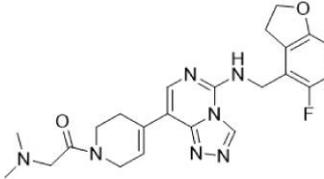
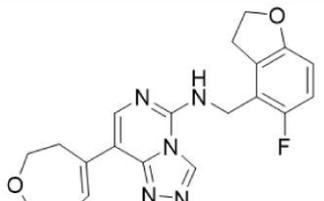
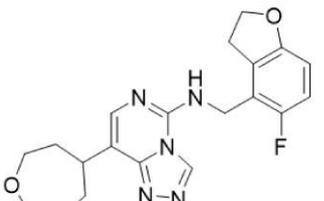
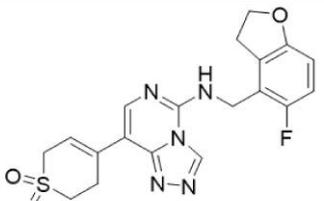
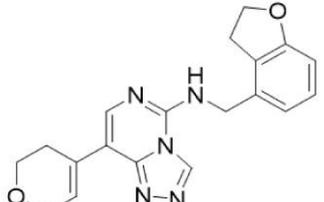
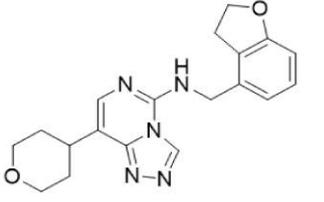
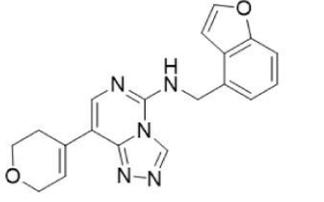
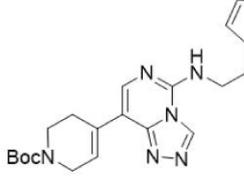
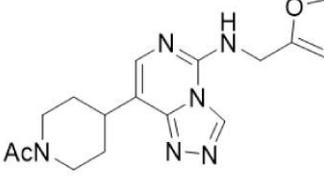
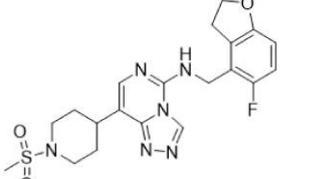
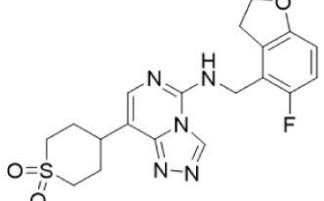
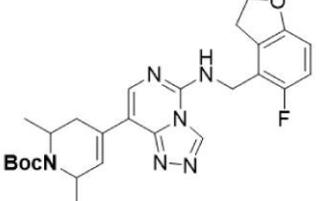
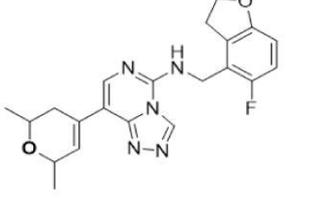
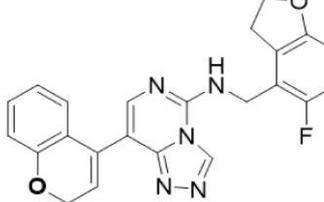
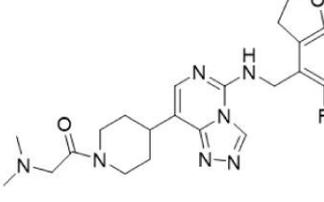
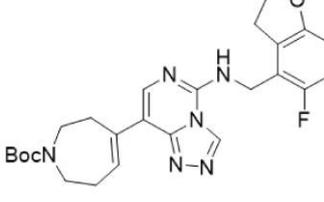
		
E-Y31	E-Y32	E-Y33
		
E-Y34	E-Y35	E-Y36
		
E-Y37	E-Y38	E-Y39
		
E-Y40	E-Y41	E-Y42
		
E-Y43	E-Y44	E-Y45
		
E-Y46	E-Y47	E-Y48
		
E-Y49	E-Y50	E-Y51

10

20

30

40

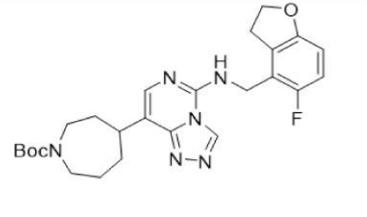
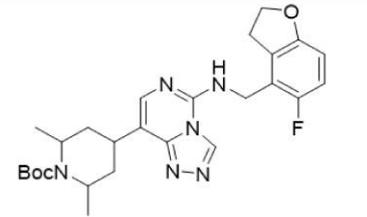
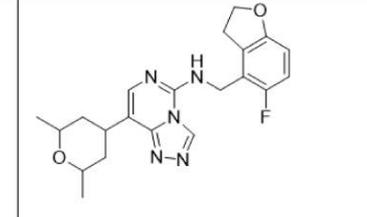
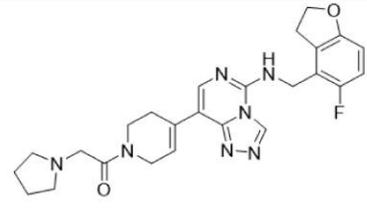
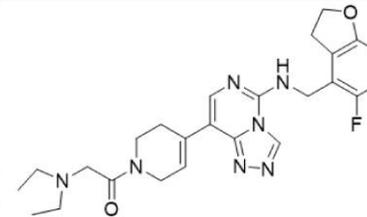
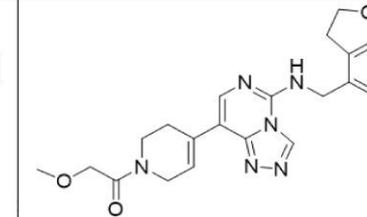
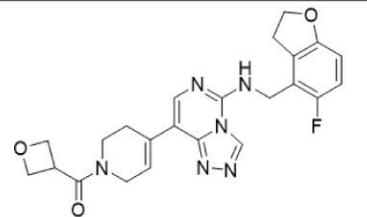
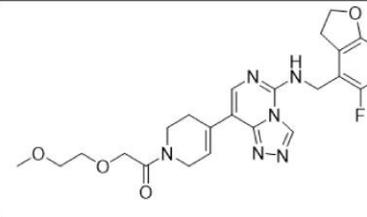
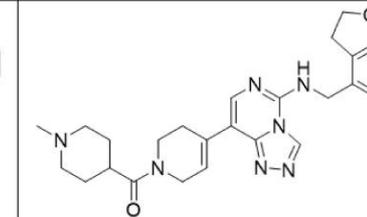
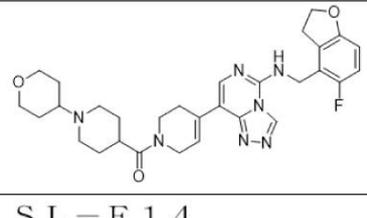
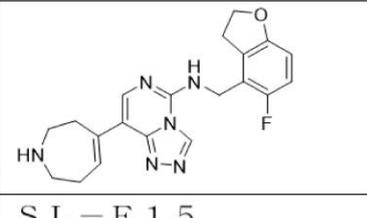
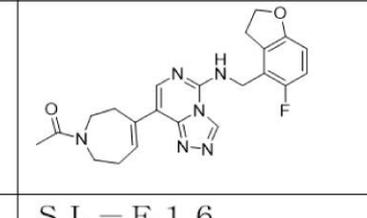
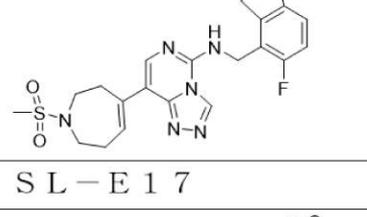
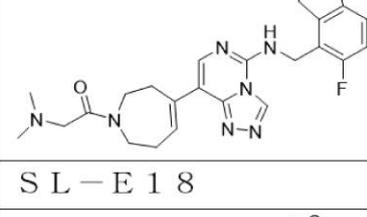
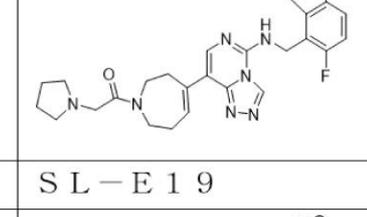
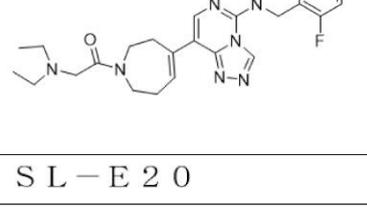
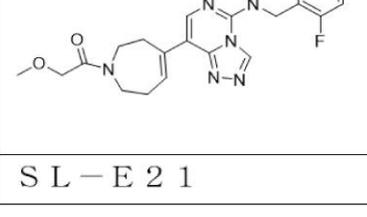
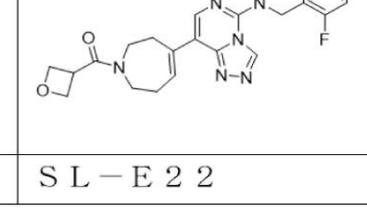
		
E-Y52	E-Y53	E-Y54
		
SL-ZYE-07	SL-ZYE-08	SL-ZYE-09
		
SL-ZYE-11	SL-ZYE-14	SL-ZYE-17
		
SL-ZYE-18	E-Y20-H	E-Y13-H
		
SL-ZYE-34	SL-ZYE-23	SL-ZYE-24
		
SL-ZYE-28	E-Y54-H	SL-E1
		

10

20

30

40

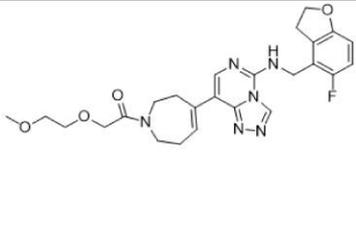
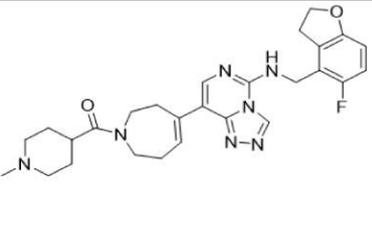
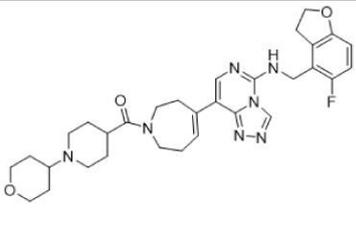
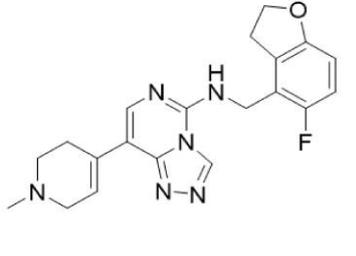
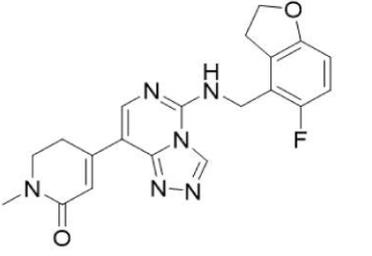
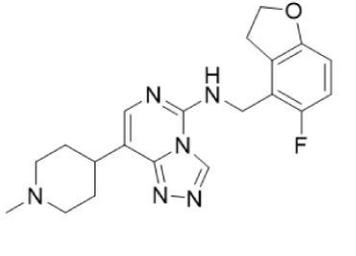
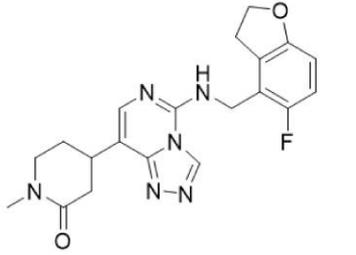
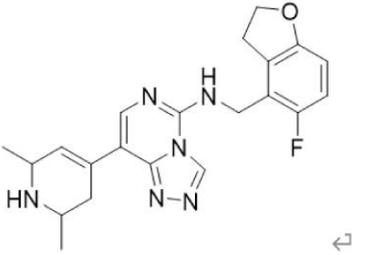
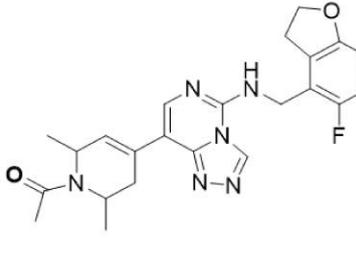
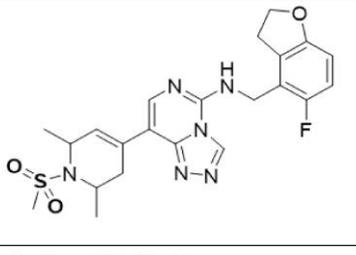
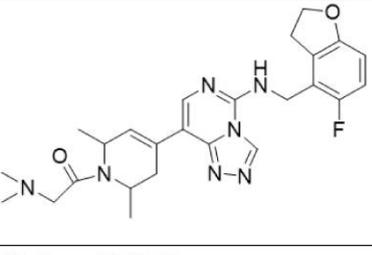
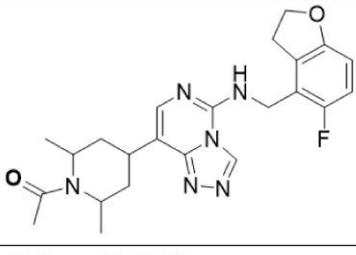
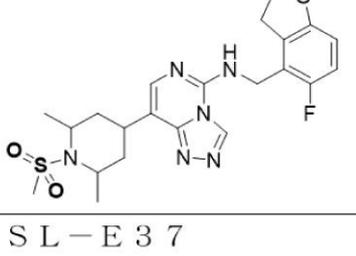
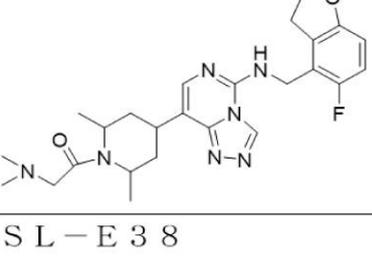
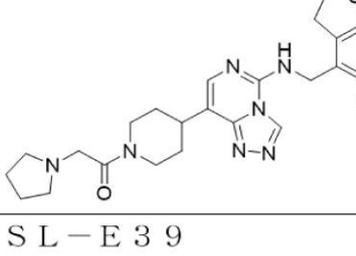
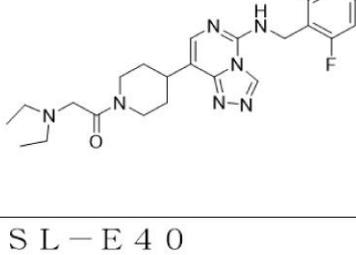
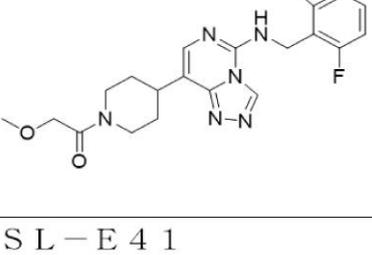
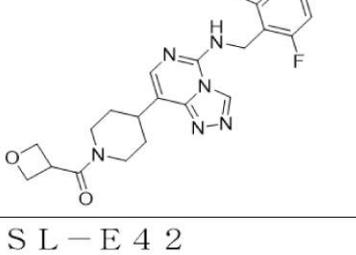
SL-E 2	SL-E 3	SL-E 4
		
SL-E 5	SL-E 6	SL-E 7
		
SL-E 8	SL-E 9	SL-E 10
		
SL-E 11	SL-E 12	SL-E 13
		
SL-E 14	SL-E 15	SL-E 16
		
SL-E 17	SL-E 18	SL-E 19
		
SL-E 20	SL-E 21	SL-E 22

10

20

30

40

		
SL-E23	SL-E24	SL-E25
		
SL-E26	SL-E29	SL-E30
		
SL-E31	SL-E32	SL-E33
		
SL-E34	SL-E35	SL-E36
		
SL-E37	SL-E38	SL-E39
		
SL-E40	SL-E41	SL-E42

10

20

30

40

SL-E43	SL-E44	SL-E45
SL-E46	SL-E47	SL-E48
SL-E49	SL-E50	SL-E51
SL-E52	SL-E53	E-Y2-H
SL-ZYE-08-S	SL-ZYE-08-R	SL-E43-S
SL-E43-R	SL-E44-S	SL-E44-R

10

20

30

40

SL-E45-S	SL-E45-R	SL-E46-S
SL-E46-R	SL-E47-S	SL-E47-R
SL-E48-S	SL-E48-R	SL-E49-S
SL-E49-R	SL-E50-S	SL-E50-R
SL-E51-S	SL-E51-R	SL-E52-S
SL-E52-R	SL-E2-S	SL-E2-R
SL-ZYE-120	SL-ZYE-119	SL-ZYE-144
SL-ZYE-146	SL-ZYE-147	SL-ZYE-148

10

20

30

40

SL-ZYE-161	SL-ZYE-162	SL-ZYE-145
SL-ZYE-121	SL-ZYE-183	SL-ZYE-195
SL-ZYE-196	SL-ZYE-197	

10

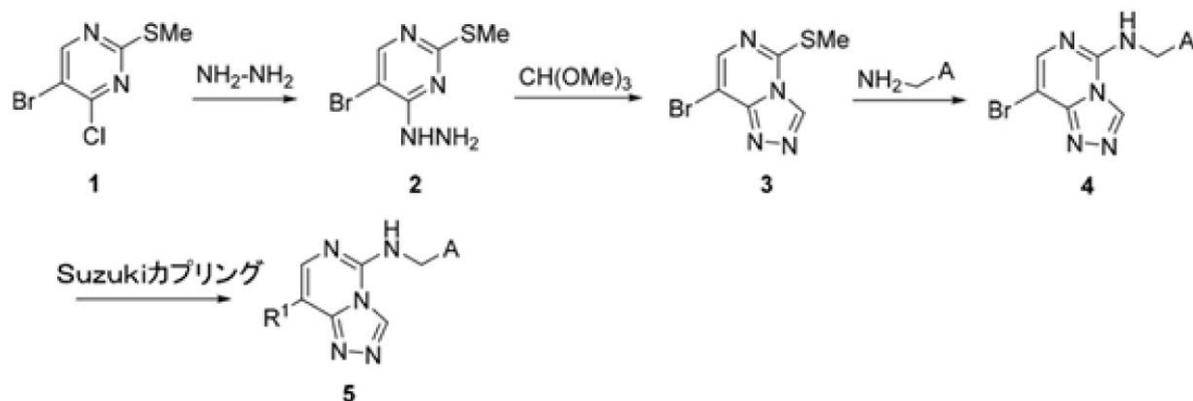
20

請求項 1 記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の一般式 I で示される化合物の製造方法であって、前記方法は、以下の工程を含み、

スキーム 1



30

(1 a) 水和ヒドラジンで 5 - プロモ - 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 1 を処理することにより、5 - プロモ - 4 - ヒドラジノ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 2 を生成し、

40

(1 b) さらに、オルトギ酸トリメチルで 5 - プロモ - 4 - ヒドラジノ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 2 をトリアゾール生成物 3 に変換し、

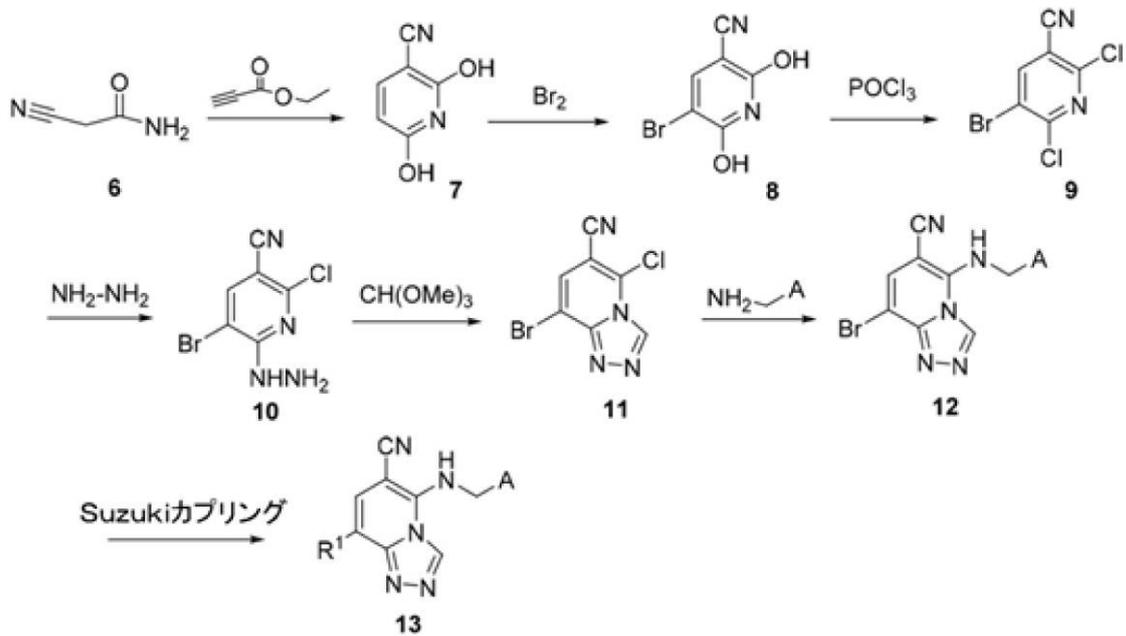
(1 c) トリアゾール生成物 3 が、アミン $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{A}$ との置換反応により、化合物 4 を生成し、

(1 d) 化合物 4 が、パラジウムの触媒作用で様々な R^1 基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木 (Suzuki) カップリング反応により、生成物 5 が得られ、

ここで、A、 R^1 の定義は、請求項 1 における定義と同じであり、

スキーム 2

50



10

(2 a) シアノアセトアミド 6 が、プロピオール酸エチルとの反応により、中間体 7 を生成し、

(2 b) 中間体 7 が、臭素で処理して、臭素化反応により、臭素化物 8 が得られ、

20

(2 c) 臭素化物 8 が、塩化ホスホリルとの反応により、中間体 9 が得られ、

(2 d) 中間体 9 が、水和ヒドラジンで処理し、中間体 10 を生成し、

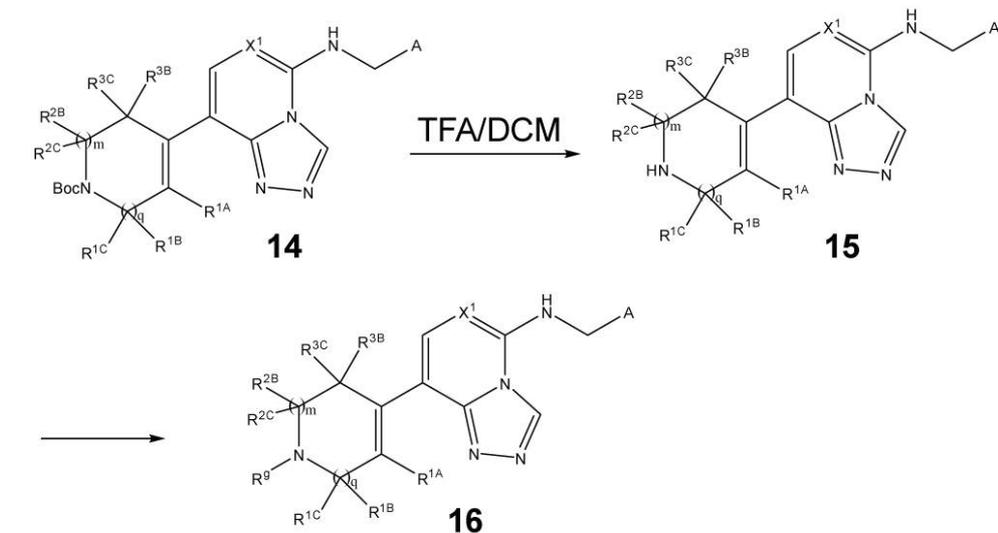
(2 e) 中間体 10 を、オルトギ酸トリメチルで、トリアゾール中間体 11 に変換し、

(2 f) トリアゾール中間体 11 が、様々なアミンとの置換反応により、化合物 12 を生成し、

(2 g) 最後に、化合物 12 が、パラジウムの触媒作用で様々な R¹ 基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木 (Suzuki) カップリング反応により、生成物 13 が得られ、

ここで、A、R¹ の定義は、請求項 1 における定義と同じであり、

30



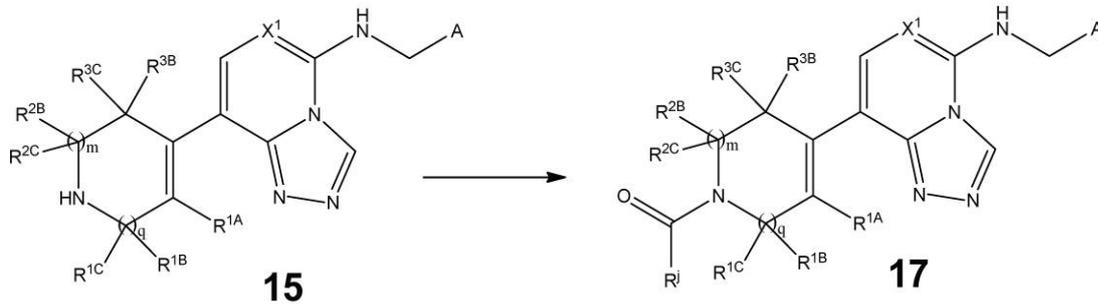
40

(3 a) 14 が、ジクロロメタンを溶媒として、トリフルオロ酢酸の作用で、Boc 保護基を去除し、アミノ化合物 15 が得られ、

(3 b) アミノ化合物 15 が、塩基性条件で、さらに、R⁸ 基を有する試薬又は化合物との反応により、16 が得られ、前記試薬又は化合物は、例えば、酸無水物、スルホン酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、アシルクロリド、スルホニルクロリド、炭

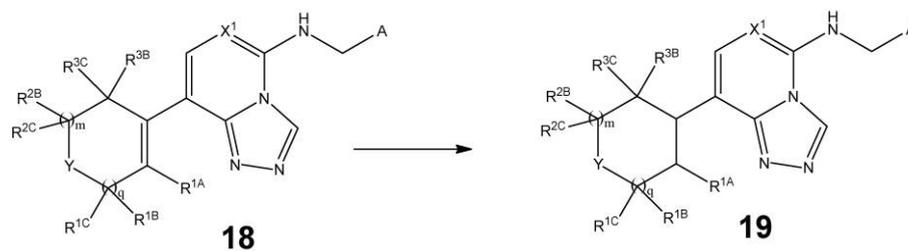
50

酸エステル、クロロギ酸エステル、アミノギ酸エステルであるが、これらに限定されなく、
ここで、 A 、 X^1 、 R^g 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じであり、
スキーム4



10

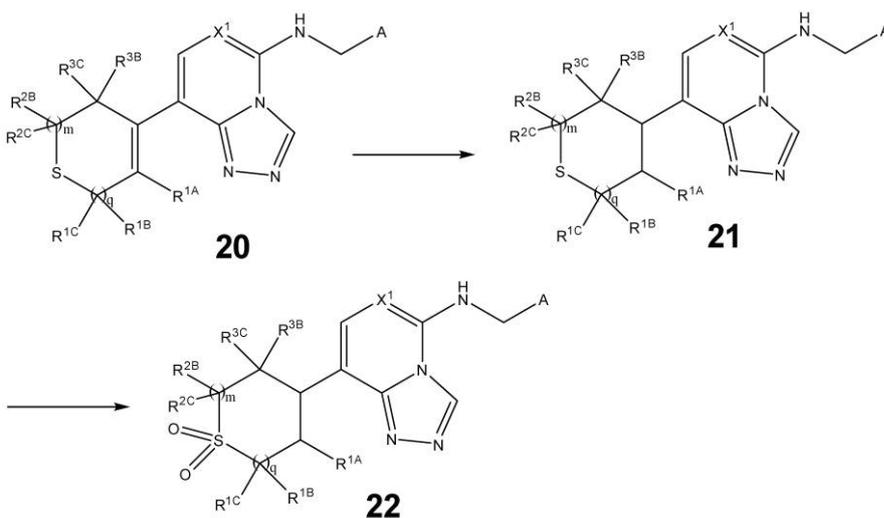
(4a) スキーム3の工程(3a)で保護基が去除された生成物15が、縮合剤の作用で R^j 基を含むカルボン酸との縮合反応により、アミド化合物17が得られ、
ここで、 A 、 X^1 、 R^j 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じであり、
スキーム5



20

(5a) 18を溶媒に溶解し、金属触媒を添加し、水素ガスを導入して、室温で反応して、二重結合が還元された化合物19が得られ、前記溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランであるが、これらに限定されなく、前記金属触媒は、例えば、10%パラジウム炭素、 $Pd(OH)_2$ 、ラネーニッケル、 $RhCl(PPh_3)_3$ であるが、これらに限定されなく、
ここで、 A 、 X^1 、 Y 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じであり、
スキーム6

30

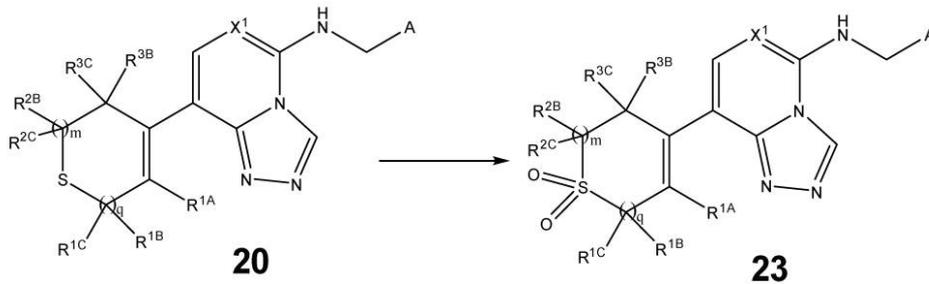


40

(6a) 20が、還元反応により化合物21が得られ、その後mCPBA(メタクロロ過安息香酸)又は過酸化水素水との酸化反応により化合物22が得られ、

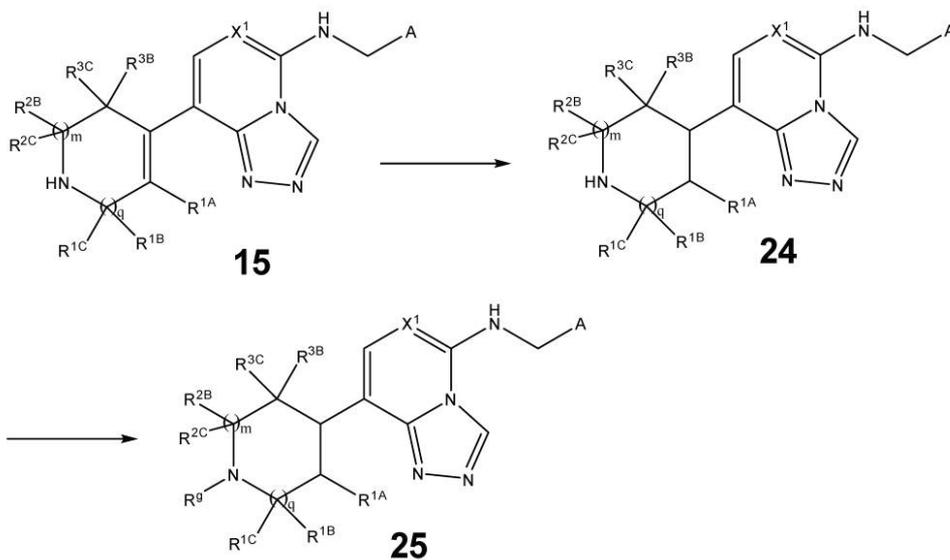
50

ここで、 A 、 X^1 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じであり、スキーム7



10

(7a) 20が⁶、 m CPBA又は過酸化水素水との酸化反応により化合物23が得られ、ここで、 A 、 X^1 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じであり、スキーム8



20

30

15は、二重結合を還元することにより24が得られ、その後、塩基の存在下で R^8 基を有する試薬又は化合物との反応により25が得られ、前記試薬又は化合物は、例えば、酸無水物、スルホン酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、アシルクロリド、スルホニルクロリド、炭酸エステル、クロロギ酸エステル、アミノギ酸エステルであるが、これらに限定されず；或いは、24が、縮合剤の存在下で様々なカルボン酸との縮合反応によりアミド化合物25が得られ、ここで、 A 、 X^1 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 q 、 m 、 m_1 、 m_2 の定義は、請求項1における定義と同じである請求項1に記載の一般式Iで示される化合物の製造方法。

【請求項14】

請求項1～12のいずれかに記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体のうち一つ又は複数と、少なくとも1つの薬理的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項15】

さらに、少なくとも1つの他の治療剤を含む請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記医薬組成物に含まれる前記少なくとも1つの他の治療剤は、他の抗癌剤、免疫調整剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、細胞保護剤及びそれらの組み合わせからなる群より選ばれる、

40

50

請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体、又は請求項 14 ~ 16 のいずれかに記載の医薬組成物の、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する医薬の製造における使用。

【請求項 18】

前記EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管及び胆嚢癌、膀胱癌；神経芽腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫及び星細胞腫を含む脳腫瘍；子宮頸癌、結腸癌、メラニン腫瘍、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫を含む、

請求項 17 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬化学及び医薬治療学分野に関し、全体的に、トリアゾロピリミジン、トリアゾロピリジン化合物及び医薬組成物、並びにそれらの腫瘍疾患治療における使用に関する。特に、このような化合物は、PRC2介在の疾患又は障害を治療する医薬の製造に用いられる。

【背景技術】

【0002】

ポリコーム抑制複合体PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) は、ポリコームグループタンパク質 (Polycomb Group) の中核メンバーであり、ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を有し、ヒストンH3の27位にあるリジンのトリメチル化修飾 (H3K27me3) を特異的に触媒することができ、これにより特定の遺伝子の発現が阻害される。PRC2のメチルトランスフェラーゼ活性は、その触媒メンバーであるEZH2に由来するが、EZH2は、単独で存在する場合に触媒活性がなく、メチル化修飾を触媒するには、少なくともPRC2の他の2つのメンバーであるEED及びSUZ12と複合体を形成する必要がある。そのため、EZH2、EED及びSUZ12は、PRC2複合体の中核成分とみられる。最近の研究により、PRC2の中核成分は、様々な腫瘍細胞に過剰発現しており、その異常な活性は、様々な悪性腫瘍の発症と悪化の直接的な要因となることが分かった。それと共に、最近のリンパ腫患者に対する遺伝子シーケンシングの結果により、EZH2は、胚中心B細胞リンパ腫 (GCB-DLBCL) 患者に活性化変異を持つことを示し、変異したEZH2はPRC2の基質特異性を変化させることにより、細胞内のH3K27me3レベルを向上させることが分かった。siRNA方法によりEZH2又は他の中核成分の発現をダウンレギュレーションすることは、リンパ腫細胞の増殖を著しく抑制し、これにより、GCB-DLBCLの発生と発達は、PRC2の過剰活性化に密接に関連していることを示す。そのため、PRC2は、非常に有望な抗癌医薬開発標的となり、PRC2を標的とする阻害剤の発現は、現在製薬工業での注目の研究となる。最近、NovartisとAbbVieの両製薬会社は、EEDを標的することによりPRC2活性を阻害する一連の小分子を開発した (参考文献: NovartisのEED226、US 2016/0176682、J. Med. Chem. 2017, 60, 2215-2226, J. Med. Chem. 2017, 60, 415-427, Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388; AbbVieのA-395、Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 389-395)。このような化合物は、分子レベル、細胞レベル及び動物実験で、いずれも極めて強力な阻害活性を示した。以上をまとめると、PRC2複合体は、様々な悪性腫瘍の発生と発達につながる重要な駆動因子と見られ、EEDを標的することによりPRC2活性を阻害する阻害剤の開発は、産業界に多くの注目を集め、それに関連する新薬開発に

10

20

30

40

50

も有利となる。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、一般式 I で示されるトリアゾロピリミジン、トリアゾロピリジン化合物、及びその組成物に関し、そして活性評価と関連の生物学的実験に合わせて、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する医薬の製造に用いられる。

本発明の一の目的は、トリアゾロピリミジン、トリアゾロピリジン化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体を提供することにある。

本発明の他の目的は、上記化合物の製造方法を提供することにある。

本発明の又は他の目的は、治療有効量の一つ又は複数の上記化合物又はその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物を提供することにある。

10

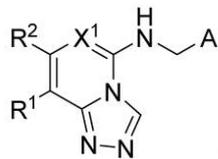
本発明のさらなる他の目的は、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する医薬の製造における上記化合物の使用を提供することにある。

本発明のさらなる他の目的は、対象に治療有効量の一つ又は複数の上記化合物又はその薬理的に許容される塩を投与することを特徴とする、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する方法を提供することにある。

具体的に、本発明の一態様によれば、一般式 I の化合物を提供する。

【0004】

【化1-1】



一般式 I

20

【0005】

ここで、

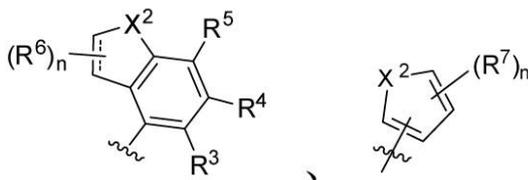
1) X¹ は、独立して、N及びC-CNからなる群より選ばれ；

2) R² は、独立して、H、ハロゲン、C₁-C₄ハロアルキル基、及びC₁-C₄アルキル基からなる群より選ばれ；

30

3) A は、独立して、

【化1-2】



からなる群より選ばれ、

40

は、単結合又は二重結合であり；

R³、R⁴とR⁵は、独立して、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、-O-(C₁-C₄アルキル基)、C₁-C₄ハロアルコキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R⁶は、独立して、H、OH、=O及びC₁-C₄アルキル基からなる群より選ばれ；

R⁷は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN及びC₁-C₄アルキル基からなる群より選ばれ；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

X²は、独立して、O、NR^a及びS(O)_pヘテロ原子からなる群より選ばれ；

50

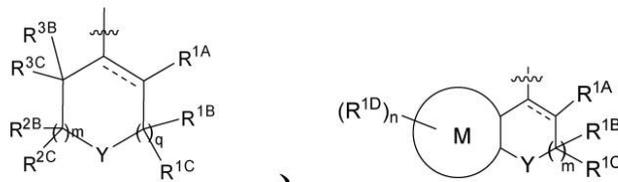
R^a のそれぞれは、独立して、H、O、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む5 から6 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $NHC(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $NHS(=O)_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；

p は、それぞれ独立して、0、1 及び2 からなる群より選ばれ；

10

4) R^1 は、独立して、
【化1 - 3】



20

からなる群より選ばれ、

は、単結合又は二重結合であり；

4 a) R^{1A} は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、 $-(O)_2-$ (0 ~ 2 個の R^c で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基を含む)、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4)$ アルキル基)、アミノ、 $C_1 - C_6$ 直鎖状、分岐鎖状及び環状のアルキルアミン、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む5 から6 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1X} で置換されてもよく；

30

p は、それぞれ独立して、0、1 及び2 からなる群より選ばれ；

R^c は、独立して、OH、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-(OCH_2CH_2)_mOR^d$ 、 $NHC(=O)NR^dR^e$ 、 $NHC(=S)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=NH)NR^dR^e$ 、 $(OCH_2CH_2)_mNR^dR^e$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-S(=O)R^d$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)R^d$ 、 $-NHC(=S)R^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-S(=O)_2NHR^d$ 、炭素原子とN、 NR^a 、O及び $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子とN、 NR^a 、O及び $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1X} で置換されてもよく；

40

R^d と R^e は、独立して、H、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4)$ アルキル基)、0 ~ 2 個のO、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む分岐鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ ヘテ

50

ロアルキル基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、及び炭素原子とN、 NR^a 、O及び $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個の R^{1X} で置換されてもよく；

R^a は、独立して、H、O、0~2個の R^b で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル基)、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

10

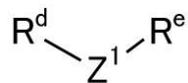
R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

R^d と R^e は、



又は



20

の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0~2個の R^b で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0~2個のO、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6)$ アルキル基)、 $-NH$ 、 $-N(C=O)C_1 - C_6$ アルキル基)、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6)$ アルキル基)、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく； R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

30

R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1B} と R^{1C} は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、 $-(O)_2 - (0 \sim 2 \text{ 個の } R^c \text{ で置換された } C_1 - C_{10} \text{ アルキル基を含む})$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4)$ アルキル基)、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個の R^{1X} で置換されてもよく；pは、それぞれ独立して、0、1及び2であり；

40

R^{2B} と R^{2C} は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、 $-(O)_2 - (0 \sim 2 \text{ 個の } R^c \text{ で置換された } C_1 - C_{10} \text{ アルキル基を含む})$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4)$ アルキル基)、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4)$ アルキル基)、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員の

50

ヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個の R^{1X} で置換されてもよく；pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

R^{3B} と R^{3C} は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、 $-(O)_z-$ （0～2個の R^c で置換された C_1-C_{10} アルキル基を含む）、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1-C_4)$ アルキル基）、 $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ アルキル基）、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個の R^{1X} で置換されてもよく；pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

10

或いは、 R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} は、それと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

R^{1D} は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、 $-C(=O)H$ 、 $-(O)_z-$ （0～2個の R^c で置換された C_1-C_6 アルキル基を含む）、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 R^f 、 $-OR^f$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 NR^dR^e 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-S(=O)_2NR^dR^e$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mOR^d$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mNR^dR^e$ からなる群より選ばれ；

20

R^f は、独立して、 C_3-C_8 シクロアルキル基、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子とN、 NR^a 、O及び $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、アリール基、及びヘテロアリール基は、0～2個の R^{1X} で置換され；

Mは、独立して、3から7員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1～2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

30

R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} 、 R^{1D} と R^f の定義において、 R^a 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、p、z、m、 R^{1X} の定義は、4a)部分における R^{1A} に対応する定義と同じであり；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0～4からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0～2からなる群より選ばれ；

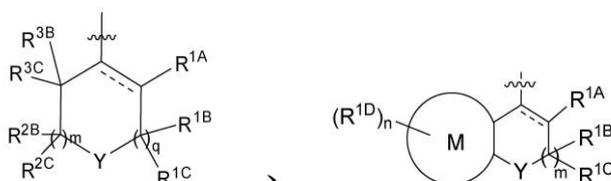
qは、それぞれ独立して、0～3からなる群より選ばれ；

zは、それぞれ独立して、0及び1からなる群より選ばれ；

4a')好ましくは、 R^{1A} は、独立して、

40

【化1-4】



からなる群より選ばれ、ここで、

は、単結合又は二重結合であり；

R^{1A} は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、 $-(O)_z-$ （0～2個のR

50

^cで置換されたC₁-C₁₀アルキル基を含む)、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃-C₈シクロアルキル基、-C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)、-C(=O)Hからなる群より選ばれ；

R^cは、独立して、OH、ハロゲン、CN、C₁-C₆アルキル基、カルボキシル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、とR^{3B}とR^{3C}は、独立して、H、OH、ハロゲン、CN、-(O)_z-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₁₀アルキル基を含む)、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃-C₈シクロアルキル基、-C(=O)(C₁-C₄アルキル基)、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル基)からなる群より選ばれ；

或いは、R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、R^{3B}とR^{3C}は、それと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

R^{1D}は、独立して、H、-OH、ハロゲン、CN、-C(=O)H、-(O)_z-(0~2個のR^cで置換されたC₁-C₆アルキル基を含む)、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、SCF₃、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^cは、独立して、OH、ハロゲン、CN、C₁-C₆アルキル基、カルボキシル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

Mは、独立して、3から7員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

pは、それぞれ独立して、0~2からなる群より選ばれ；

qは、それぞれ独立して、0~3からなる群より選ばれ；

zは、それぞれ独立して、0及び1からなる群より選ばれ；

4 a ' ')より好ましくは、R¹では、

R^{1A}は、独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、とR^{3B}とR^{3C}は、独立して、H、OH、ハロゲン、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

或いは、R^{1B}とR^{1C}、R^{2B}とR^{2C}、R^{3B}とR^{3C}は、それと連結する炭素原子と一緒にカルボニル基(=O)又はチオカルボニル基(=S)を形成してもよく；

R^{1D}は、独立して、H、-OH、ハロゲン、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

Mは、独立して、5から6員の飽和又は不飽和のシクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；

nは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

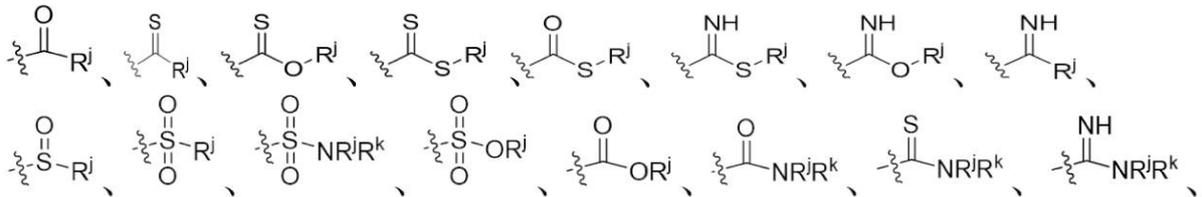
pは、それぞれ独立して、0~2からなる群より選ばれ；

q は、それぞれ独立して、0 ~ 3 からなる群より選ばれ；
z は、それぞれ独立して、0 及び 1 からなる群より選ばれ；

4 b) Y は、独立して、O、NR^g、S(O)_p 等のヘテロ原子及び CH₂、C=O、-CRⁱ(CH₂)_mNR^gR^h 及び -CRⁱ(CH₂)_mOR^g からなる群より選ばれ；
R^g と R^h は、独立して、H、O、0 ~ 3 つの R^s で置換された C₁ - C₁₀ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₃ - C₆ シクロアルキル基、

【0006】

【化1-5】



10

-C(=S)NHC(=O)-R^j、炭素原子とO、N、S(O)_p からなる群より選ばれる1 ~ 4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1 ~ 2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2個のR^{1x}で置換されてもよく；

20

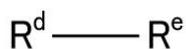
R^s は、独立して、OH、CN、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基、C₁ - C₆ ハロアルコキシ基、C₃ - C₈ シクロアルキル基、-(OCH₂CH₂)_mOR^d、NHC(=O)NR^dR^e、NHC(=S)NR^dR^e、-NHC(=NH)NR^dR^e、(OCH₂CH₂)_mNR^dR^e、-C(=O)R^d、-C(=S)R^d、-S(=O)R^d、-C(=O)NR^dR^e、-S(=O)₂R^d、-NHC(=O)R^d、-NHC(=S)R^d、-NHS(=O)₂R^d、-S(=O)₂NR^dR^e、-NHS(=O)₂NR^dR^e、-C(=S)NR^dR^e、NHC(=O)OR^d、NHC(=S)OR^d、-NHS(=O)₂OR^d、NHC(=O)SR^d、NHC(=S)SR^d、-NHC(=NH)OR^d、-C(=O)OR^d、-C(=O)SR^d、-S(=O)₂OR^d、炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_p からなる群より選ばれる1 ~ 2個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_p からなる群より選ばれる1 ~ 2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2個のR^{1y}で置換されてもよく；

30

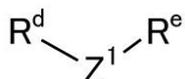
R^d と R^e は、独立して、H、0 ~ 2個のR^bで置換されたC₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ ハロアルキル基、C₃ - C₆ シクロアルキル基、-C(=O)(C₁ - C₄ アルキル基)、-CO₂(C₁ - C₄ アルキル基)、-C(=O)NH(C₁ - C₄ アルキル基)、0 ~ 2個のO、N、S(O)_p ヘテロ原子を含む分岐鎖状又は環状のC₁ - C₆ ヘテロアルキル基、-C(=O)H、アリール基、及び炭素原子とN、NR^a、O及びS(O)_p からなる群より選ばれる1 ~ 2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2個のR^{1x}で置換されてもよく；

40

R^d と R^e は、



又は



の方式で連結されて環を形成してもよく、ここで、Z¹ は、0 ~ 2個のR^bで置換された

50

$C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)C_1 - C_6$ アルキル基、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく、

R^a は、独立して、H、O、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、炭素原子と O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ 、アリアル基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員のヘテロアリアル基からなる群より選ばれ；

10

R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群より選ばれ；

R^{1x} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

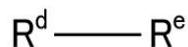
R^{1y} は、独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、ハロゲン、CN、 $-(O)_z - (0 \sim 2 \text{ 個の } R^c \text{ で置換された } C_1 - C_{10} \text{ アルキル基を含む})$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 SCF_3 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 NR^dR^e 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)R^d$ 、 $-NHC(=S)R^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=S)NR^dR^e$ 、 $-NHS(=O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(=S)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2NHR^d$ 、炭素原子と O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $-C(=O)H$ からなる群より選ばれ、p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 であり；

20

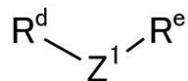
ここで、 R^c は、上記 4 a) 部分に限定された R^c の定義と同じであり；

ここで、 R^d と R^e は、

30



又は

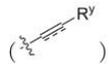


の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0 ~ 2 個の R^b で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、 $S(O)_p$ ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)C_1 - C_6$ アルキル基、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル基})$ 、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれてもよく、

40

R^b は、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル基})$ 、 $=O$ 、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基からなる群より選ばれ；p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群より選ばれ；

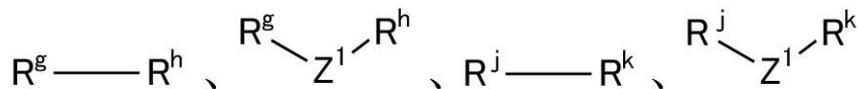
R^j と R^k は、独立して、H、CN、0 ~ 3 つの R^s で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子及び O、N、 $S(O)_p$ からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 R^y で置換されたアルケニル基又はアルキニル基



、6から10員のアリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個の R^{1Y} で置換されてもよく；ここで、 R^{1Y} は、上記4b)部分における上記 R^S に限定された R^{1Y} の定義と同じであり；

R^Y は、独立して、H、0~3つの R^C で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 NR^d 、 R^e 、 OR^d 、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個の R^{1X} で置換されてもよく； R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

ここで、 R^C は、上記4a)部分に限定された R^C の定義と同じであり； R^d と R^e は、上記4b)部分における上記 R^S に限定された R^d と R^e の定義と同じであり；特に、 R^g と R^h と R^j と R^k は、



の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0~2個の R^C で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0~2個のO、N、S(O)_pヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、-N($C_1 - C_6$ アルキル基)、-NH、-N(C=O) $C_1 - C_6$ アルキル基、-NS(=O)₂($C_1 - C_6$ アルキル基)、S(O)_pからなる群より選ばれてもよく；pは、それぞれ独立して、0、1及び2からなる群より選ばれ；

ここで、 R^C は、上記4a)部分に限定された R^C の定義と同じであり；

R^i は、独立して、H、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

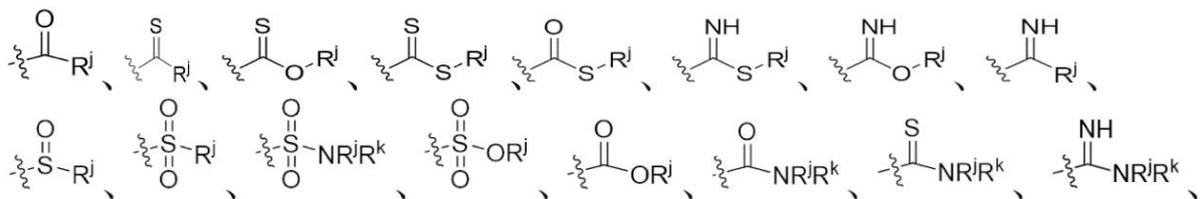
mは、それぞれ独立して、0~4からなる群より選ばれ；

4b')好ましくは、Yは、独立して、O、 NR^g 、S(O)_p、- $CR^i(CH_2)_m$ 、 NR^gR^h 及び- $CR^i(CH_2)_mOR^g$ からなる群より選ばれ；

R^g と R^h は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、

【0007】

【化1-6】



-C(=S)NHC(=O)- R^j 、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子とN、O及びSからなる群より選ばれる1~2個のヘテロ原子を含む5から6員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0~2個の R^{1X} で置換されてもよく；

R^j と R^k は、独立して、H、CN、0~3つの R^S で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子とO、N、S(O)_pからなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素

10

20

30

40

50

環基、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル基又はアルキニル基、6 から 10 員のアリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1Y} で置換されてもよく；

ここで、 R^s の定義は、上記 4 b) 部分における R^s の定義と同じであり；

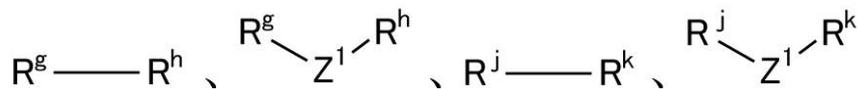
p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群より選ばれ；

R^{1X} は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基からなる群より選ばれ；

R^{1Y} は、独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 であり；

特に、 R^g と R^h と R^j と R^k は、



の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0 ~ 2 個の R^c で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、S(O)_p ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、-N($C_1 - C_6$ アルキル基)、-NH、-N(C=O) $C_1 - C_6$ アルキル基、-NS(=O)₂($C_1 - C_6$ アルキル基)、S(O)_p からなる群より選ばれてもよく；

ここで、 R^c は、上記 4 a) 部分に限定された R^c の定義と同じであり；

p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群より選ばれ；

R^i は、独立して、H、CN 及び $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

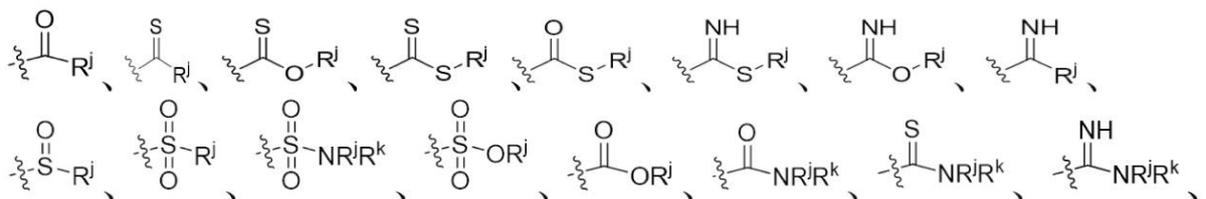
m は、それぞれ独立して、0 ~ 4 からなる群より選ばれ；

4 b'') より好ましくは、Y は、独立して、O、 NR^g 、S、- $CR^iNR^gR^h$ 及び - CR^iOR^g からなる群より選ばれ；

R^g と R^h は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、

【0008】

【化1-7】



-C(=S)NHC(=O)- R^j 、炭素原子と O、N、S からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 6 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1X} で置換されてもよく；

R^j と R^k は、独立して、H、CN、0 ~ 3 つの R^s で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、炭素原子と O、N、S からなる群より選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル基又はアルキニル基、6 から 10 員のアリール基、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロアリール基からなる群より選ばれ；ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1Y} で置換されてもよく；

R^s は、独立して、OH、CN、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアル

10

20

30

40

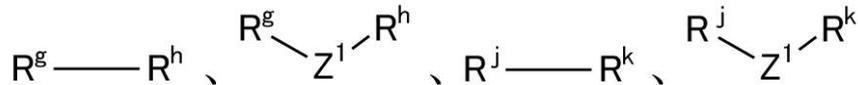
50

キル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $-(OCH_2CH_2)_mOR^d$ 、 $(OCH_2CH_2)_mNR^dR^e$ 、炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル基及び複素環基、アリール基、及び炭素原子と N、O 及び S からなる群より選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ここで、当該アリール基、及びヘテロアリール基は、0 ~ 2 個の R^{1Y} で置換されてもよく；

ここで、 R^d 、 R^e は、上記 4 b) 部分に限定された R^d 、 R^e の定義と同じであり；

R^{1Y} は、独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基からなる群より選ばれ；

特に、 R^g と R^h と R^j と R^k は、



の方式で連結されてもよく、ここで、 Z^1 は、0 ~ 2 個の R^c で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、0 ~ 2 個の O、N、S (O)_p ヘテロ原子を含む $C_1 - C_6$ アルキル基、O、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル基)、 $-NH$ 、 $-N(C=O)C_1 - C_6$ アルキル基、 $-NS(=O)_2(C_1 - C_6$ アルキル基)、S (O)_p からなる群より選ばれてもよく；

ここで、 R^c は、上記 4 a) 部分に限定された R^c の定義と同じであり；

p は、それぞれ独立して、0、1 及び 2 からなる群より選ばれ；

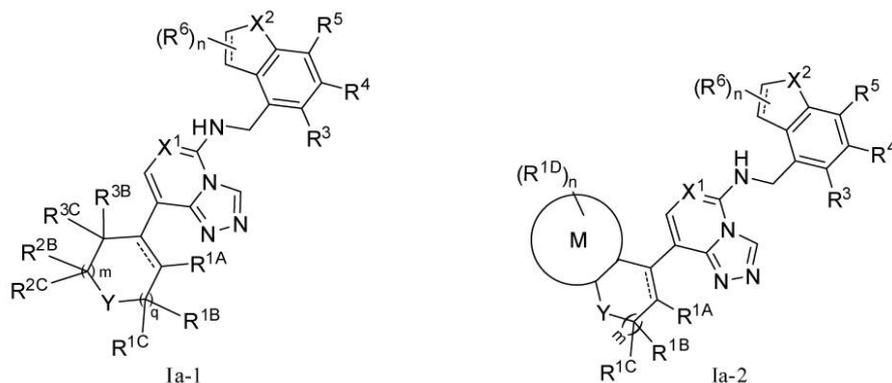
R^i は、独立して、H、CN 及び $C_1 - C_4$ アルキル基からなる群より選ばれ；

m は、それぞれ独立して、0 ~ 4 からなる群より選ばれる。

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、式 I a - 1 又は I a - 2 で示される。

【0009】

【化2】



ここで、 X^1 は、一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

X^2 、 $R^3 - R^5$ 、 R^6 及び n は、一般式 I 中の 3) 部分における定義と同じであり；

R^{1A} 、 R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} 、 R^{1D} 、n、m、q、Y、M の定義は、一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである。

【0010】

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、式 I a - 3 又は I a - 4 で示される。

【0011】

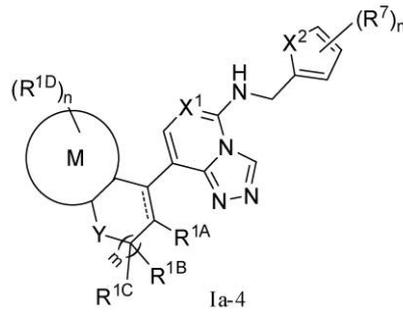
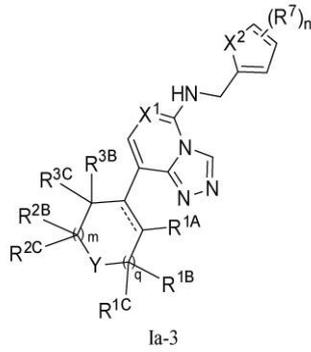
10

20

30

40

【化3】



10

ここで、 X^1 は、一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

X^2 、 R^7 及び n は、一般式 I 中の 3) 部分における定義と同じであり；

R^{1A} 、 R^{1B} と R^{1C} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{3B} と R^{3C} 、 R^{1D} 、 n 、 m 、 q 、 Y 、 M の定義は、一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである。

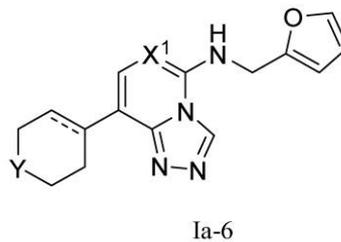
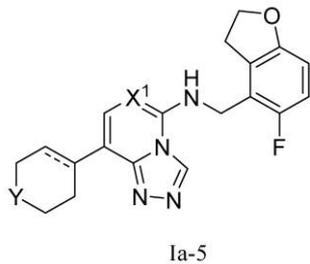
【0012】

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、式 Ia - 5 又は Ia - 6 で示される。

20

【0013】

【化4】



30

ここで、 X^1 は、一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

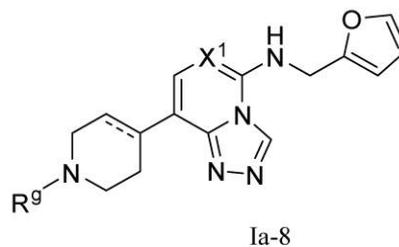
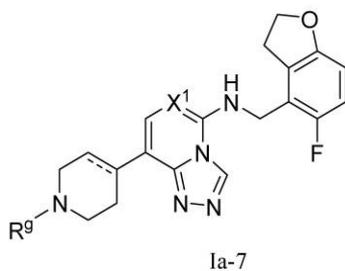
Y の定義は、一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じである。

【0014】

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、式 Ia - 7 又は Ia - 8 で示される。

【0015】

【化5】



40

ここで、 X^1 は、一般式 I 中の 1) 部分における定義と同じであり；

は、単結合又は二重結合であり；

R^8 の定義は、一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである。

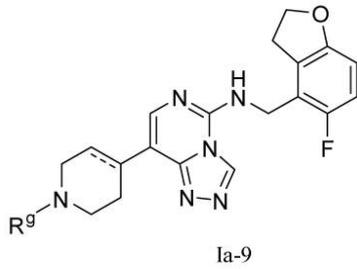
50

【 0 0 1 6 】

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、式 I a - 9 で示される。

【 0 0 1 7 】

【 化 6 】



10

ここで、

は、単結合又は二重結合であり；

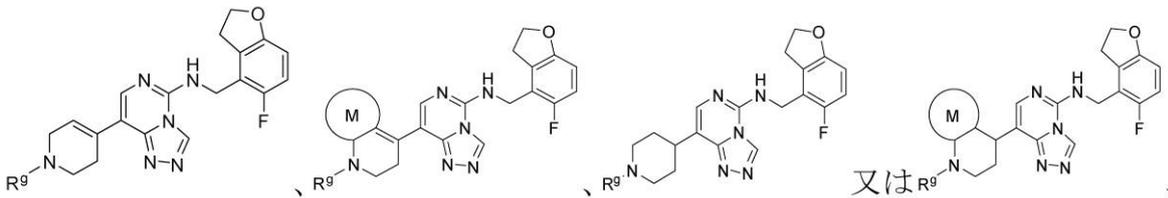
R^g の定義は、一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、以下の構造式のいずれかで示される。

【 0 0 1 9 】

【 化 7 】



20

ここで、

M の定義は、一般式 I 中の 4) 部分に対応する定義と同じであり；

R^g の定義は、一般式 I 中の 4) 部分における 4 b) 部分に対応する定義と同じである。

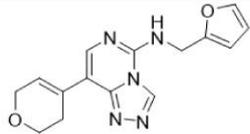
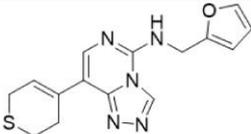
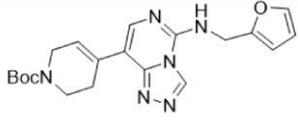
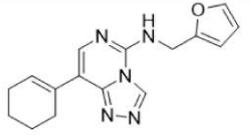
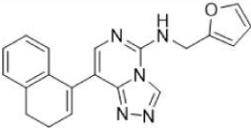
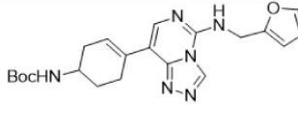
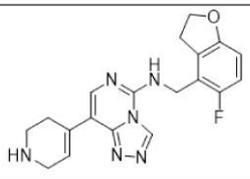
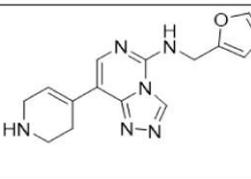
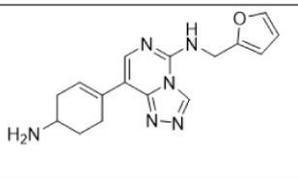
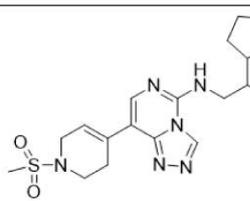
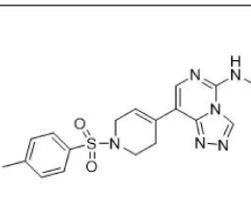
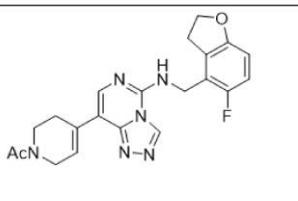
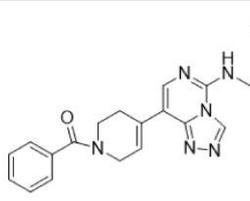
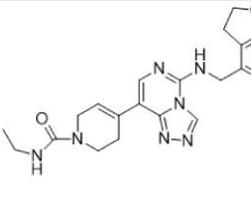
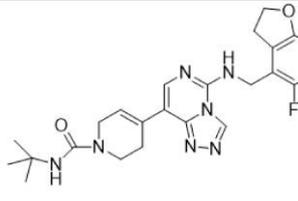
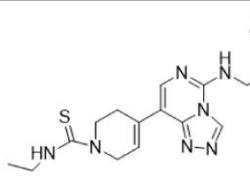
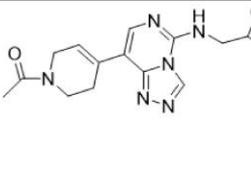
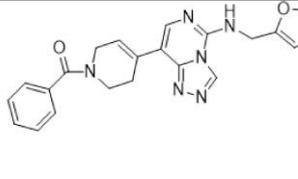
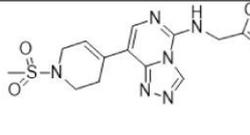
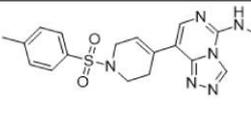
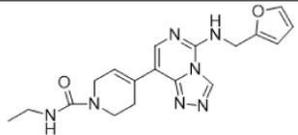
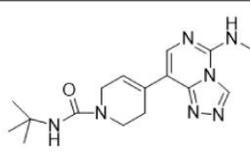
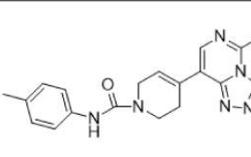
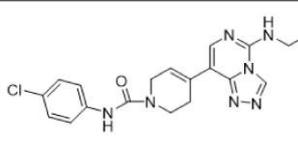
好ましくは、前記一般式 I 記載の化合物は、以下の化合物からなる群より選ばれる。

【 0 0 2 0 】

【 化 7 - 2 】

E - Y 1	E - Y 2	E - Y 3
E - Y 4	E - Y 5	E - Y 6

40

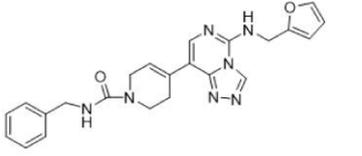
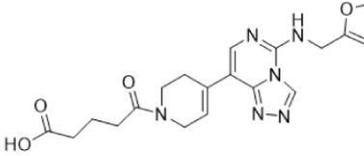
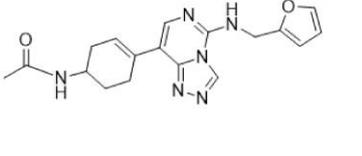
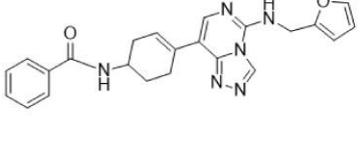
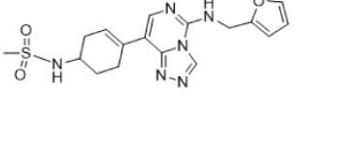
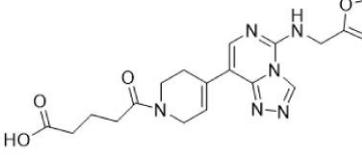
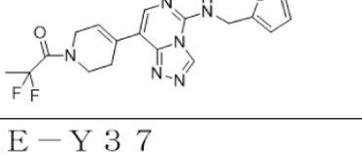
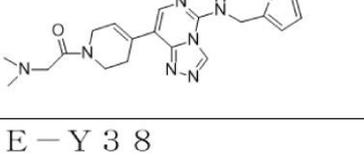
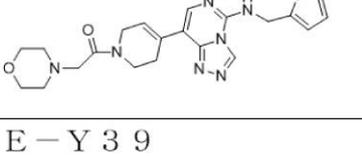
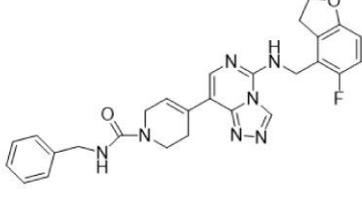
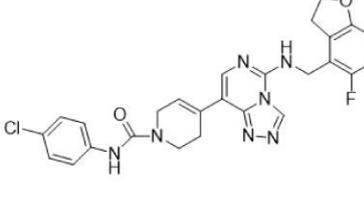
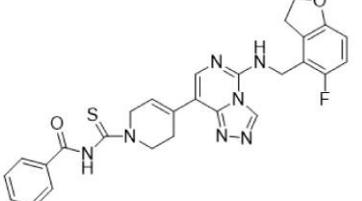
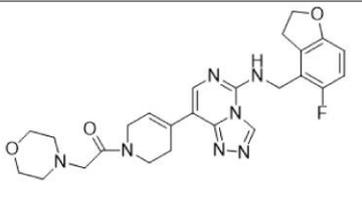
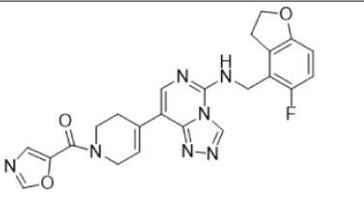
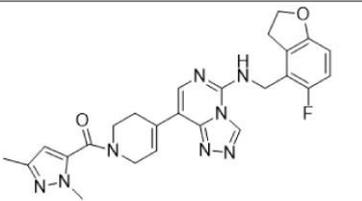
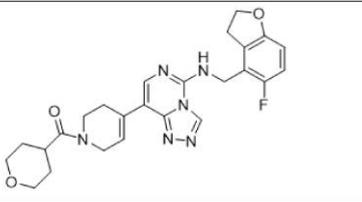
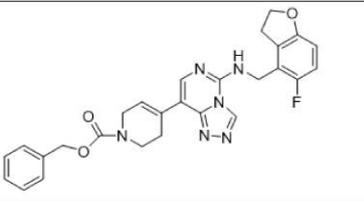
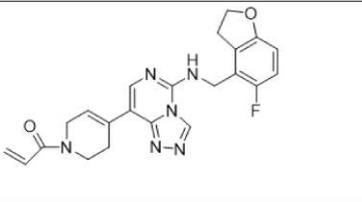
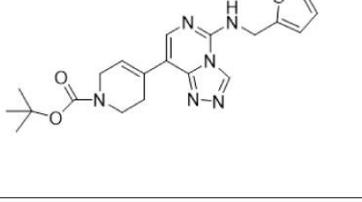
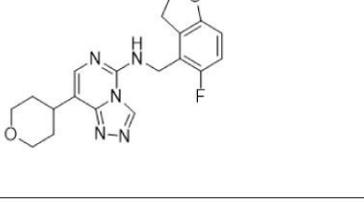
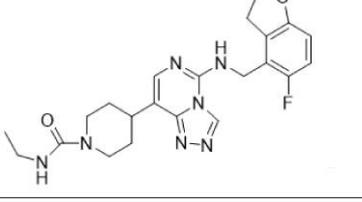
		
E - Y 7	E - Y 8	E - Y 9
		
E - Y 1 0	E - Y 1 1	E - Y 1 2
		
E - Y 1 3	E - Y 1 4	E - Y 1 5
		
E - Y 1 6	E - Y 1 7	E - Y 1 8
		
E - Y 1 9	E - Y 2 0	E - Y 2 1
		
E - Y 2 2	E - Y 2 3	E - Y 2 4
		
E - Y 2 5	E - Y 2 6	E - Y 2 7
		
E - Y 2 8	E - Y 2 9	E - Y 3 0

10

20

30

40

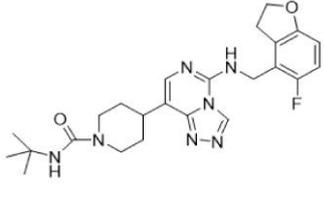
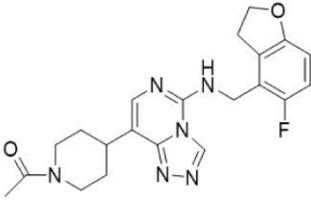
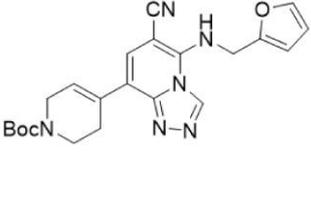
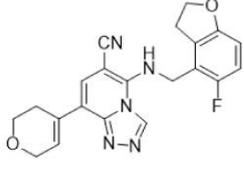
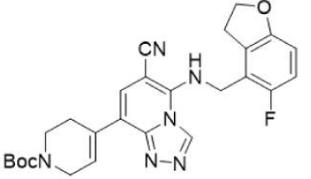
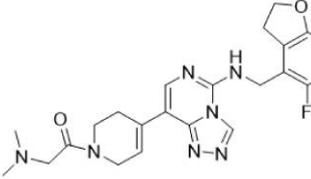
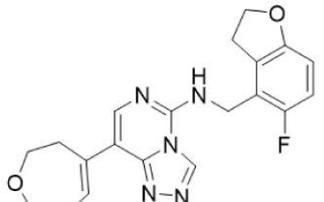
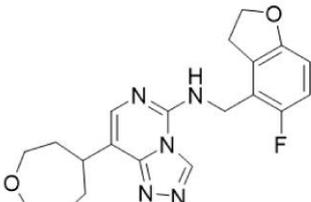
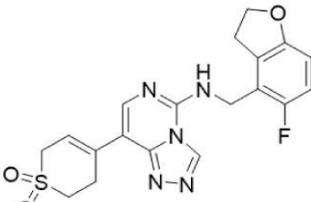
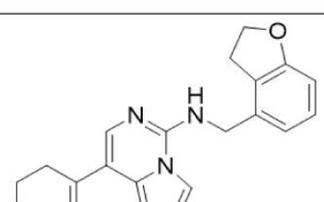
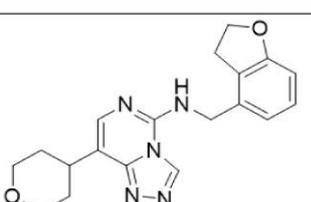
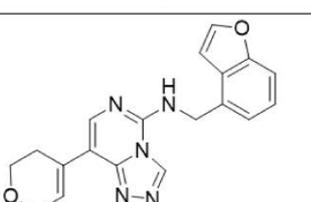
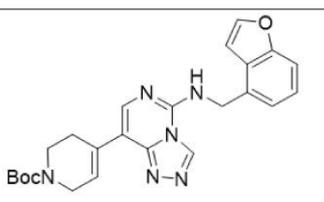
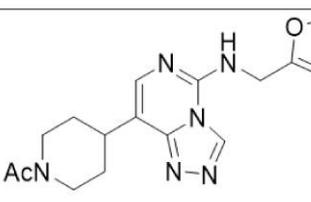
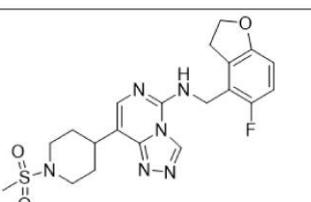
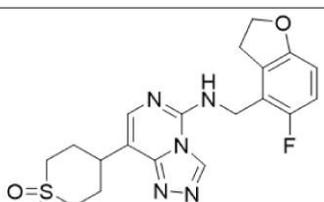
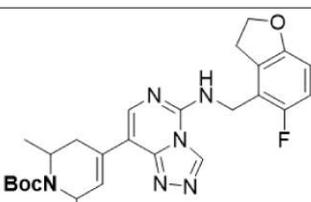
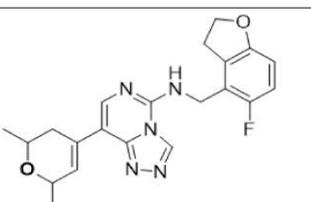
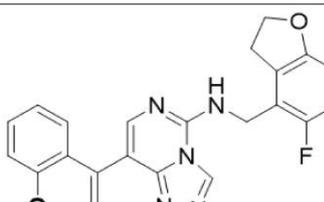
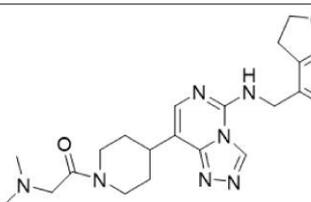
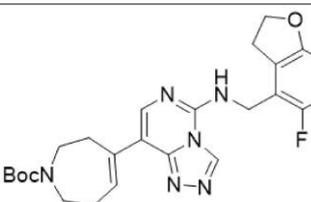
		
E-Y31	E-Y32	E-Y33
		
E-Y34	E-Y35	E-Y36
		
E-Y37	E-Y38	E-Y39
		
E-Y40	E-Y41	E-Y42
		
E-Y43	E-Y44	E-Y45
		
E-Y46	E-Y47	E-Y48
		
E-Y49	E-Y50	E-Y51

10

20

30

40

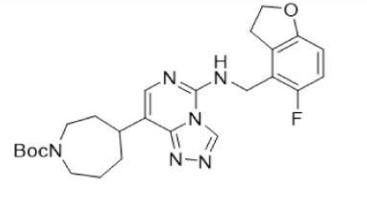
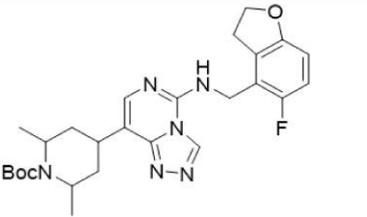
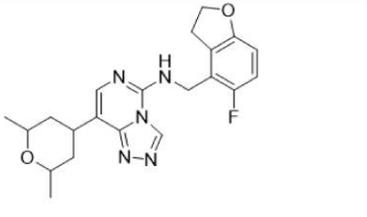
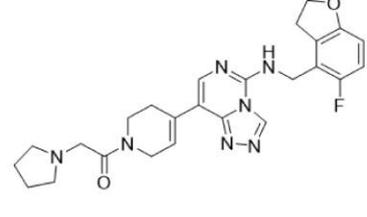
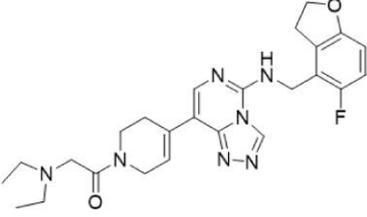
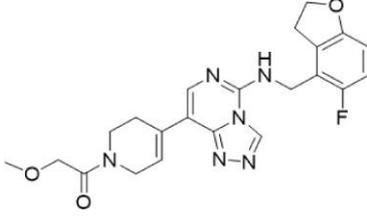
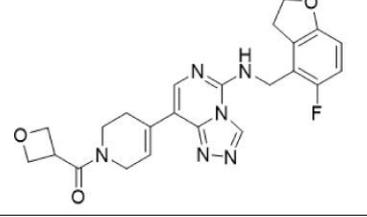
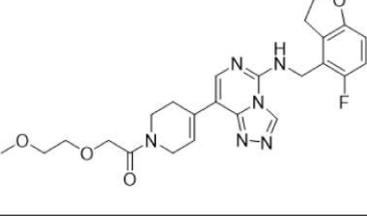
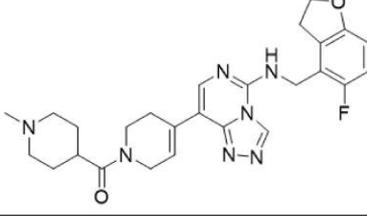
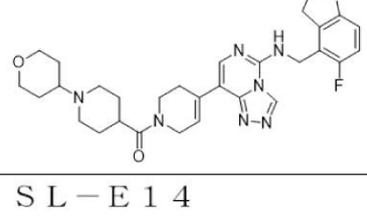
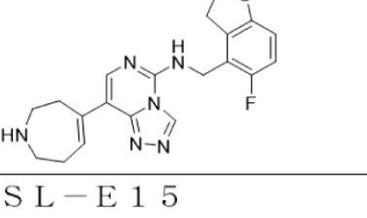
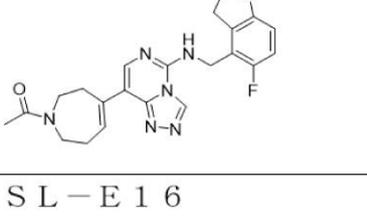
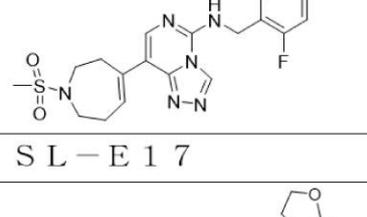
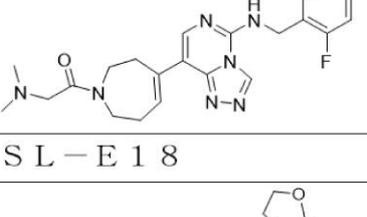
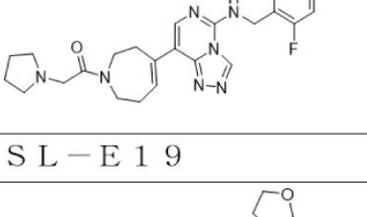
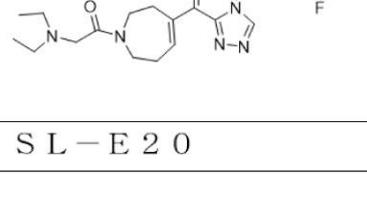
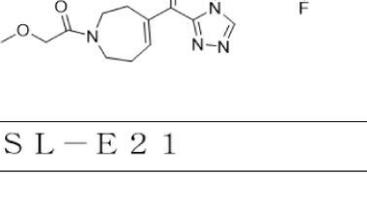
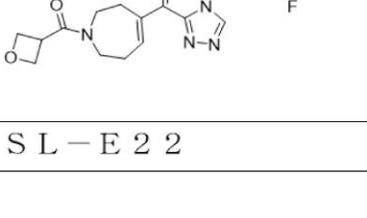
		
E-Y52	E-Y53	E-Y54
		
SL-ZYE-07	SL-ZYE-08	SL-ZYE-09
		
SL-ZYE-11	SL-ZYE-14	SL-ZYE-17
		
SL-ZYE-18	E-Y20-H	E-Y13-H
		
SL-ZYE-34	SL-ZYE-23	SL-ZYE-24
		
SL-ZYE-28	E-Y54-H	SL-E1
		

10

20

30

40

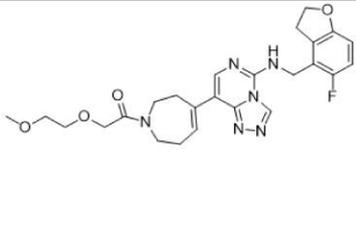
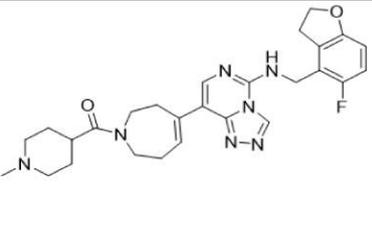
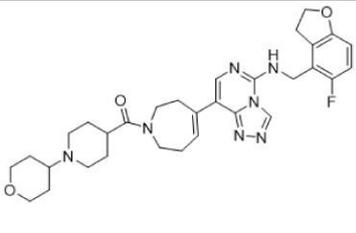
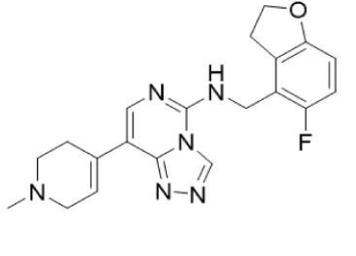
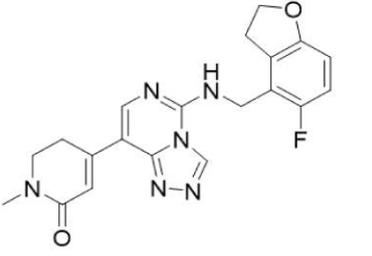
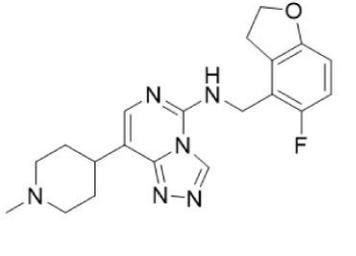
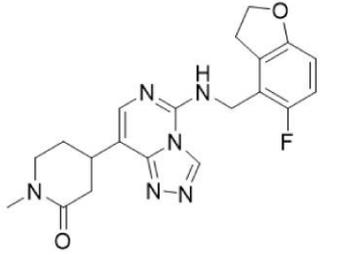
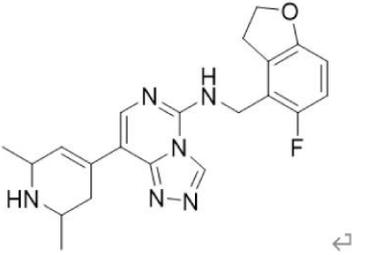
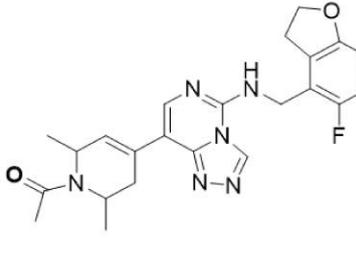
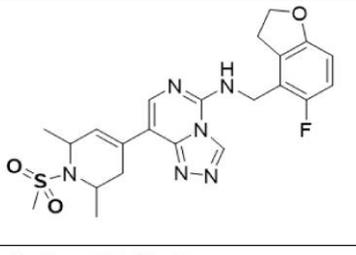
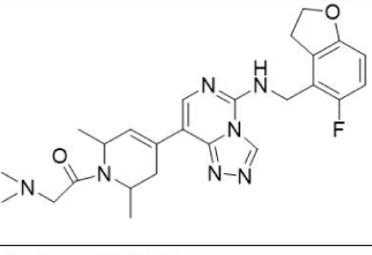
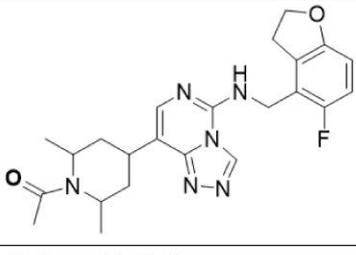
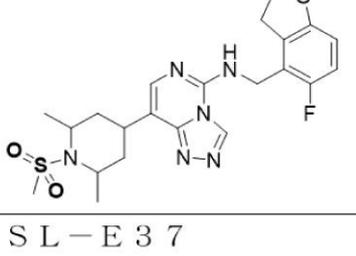
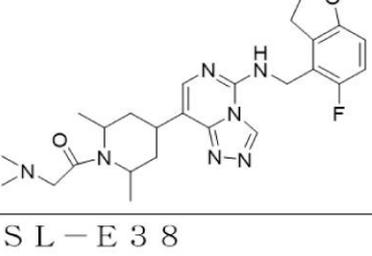
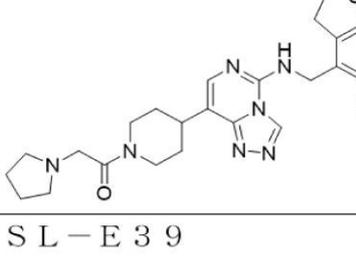
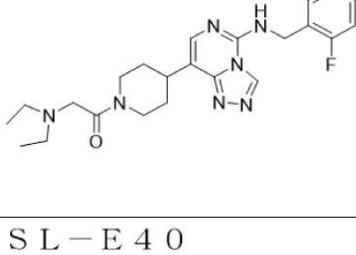
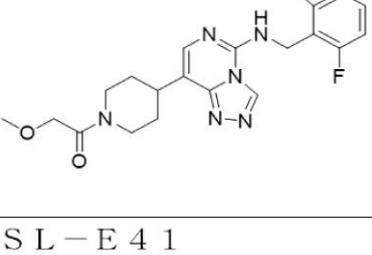
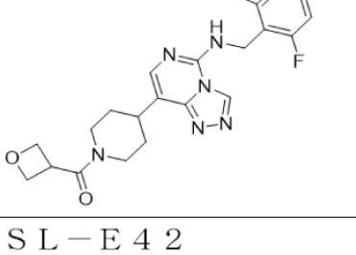
SL-E 2	SL-E 3	SL-E 4
		
SL-E 5	SL-E 6	SL-E 7
		
SL-E 8	SL-E 9	SL-E 10
		
SL-E 11	SL-E 12	SL-E 13
		
SL-E 14	SL-E 15	SL-E 16
		
SL-E 17	SL-E 18	SL-E 19
		
SL-E 20	SL-E 21	SL-E 22

10

20

30

40

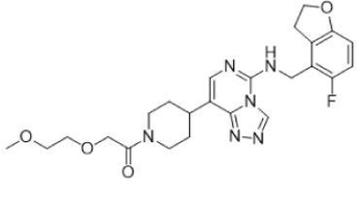
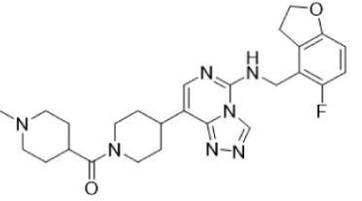
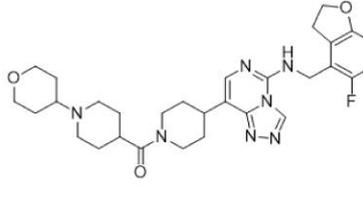
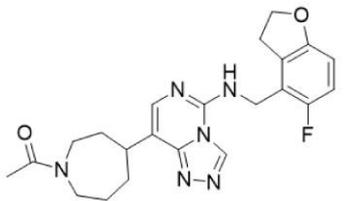
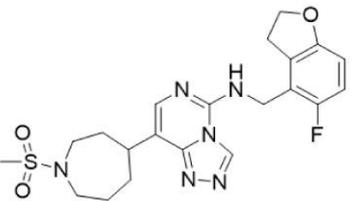
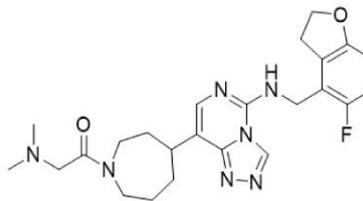
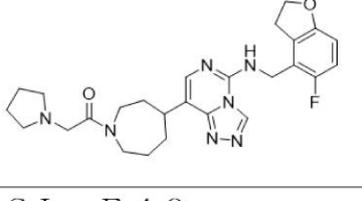
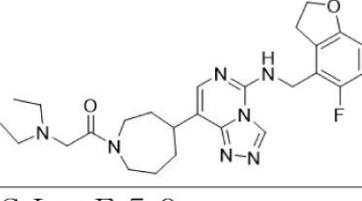
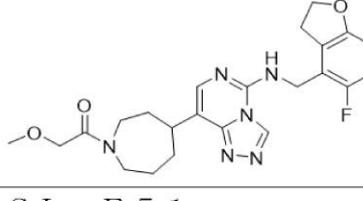
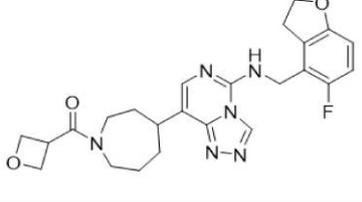
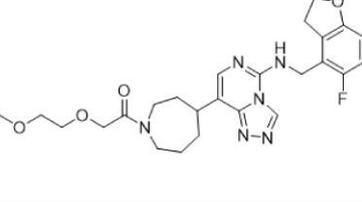
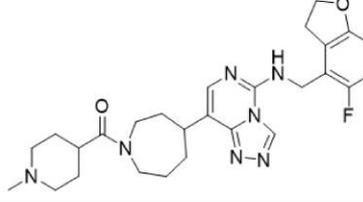
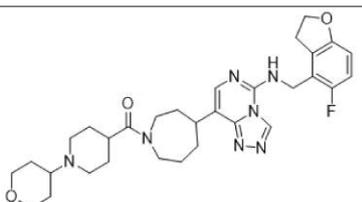
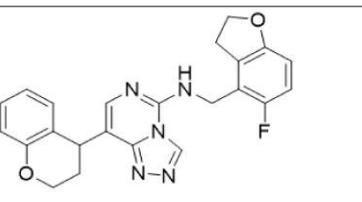
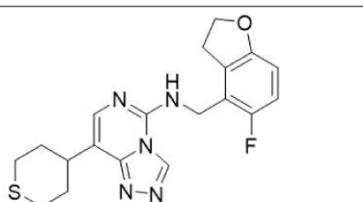
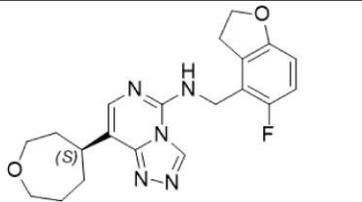
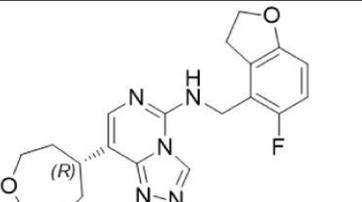
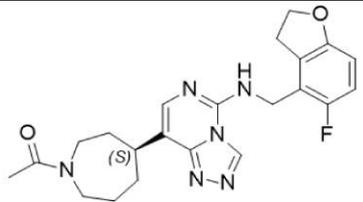
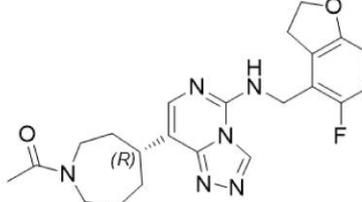
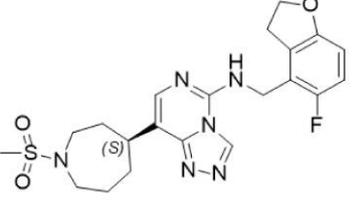
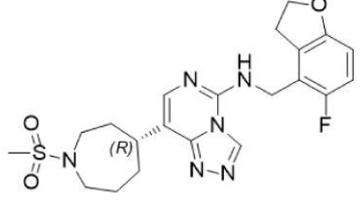
		
SL-E 2 3	SL-E 2 4	SL-E 2 5
		
SL-E 2 6	SL-E 2 9	SL-E 3 0
		
SL-E 3 1	SL-E 3 2	SL-E 3 3
		
SL-E 3 4	SL-E 3 5	SL-E 3 6
		
SL-E 3 7	SL-E 3 8	SL-E 3 9
		
SL-E 4 0	SL-E 4 1	SL-E 4 2

10

20

30

40

		
SL-E43	SL-E44	SL-E45
		
SL-E46	SL-E47	SL-E48
		
SL-E49	SL-E50	SL-E51
		
SL-E52	SL-E53	E-Y2-H
		
SL-ZYE-08-S	SL-ZYE-08-R	SL-E43-S
		
SL-E43-R	SL-E44-S	SL-E44-R
		
SL-E43-R	SL-E44-S	SL-E44-R

10

20

30

40

SL-E45-S	SL-E45-R	SL-E46-S
SL-E46-R	SL-E47-S	SL-E47-R
SL-E48-S	SL-E48-R	SL-E49-S
SL-E49-R	SL-E50-S	SL-E50-R
SL-E51-S	SL-E51-R	SL-E52-S
SL-E52-R	SL-E2-S	SL-E2-R
SL-ZYE-120	SL-ZYE-119	SL-ZYE-144
SL-ZYE-146	SL-ZYE-147	SL-ZYE-148

10

20

30

40

SL-ZYE-161	SL-ZYE-162	SL-ZYE-145
SL-ZYE-121	SL-ZYE-183	SL-ZYE-195
SL-ZYE-196	SL-ZYE-197	

10

20

【0021】

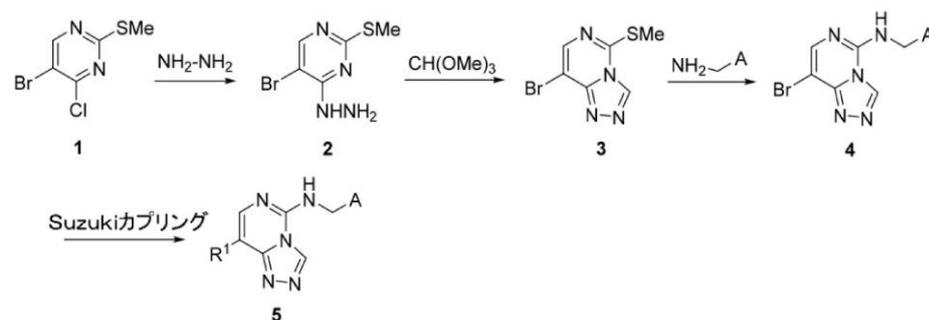
好ましくは、前記化合物は、さらに、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害の治療のための、その立体異性体、互変異性体、アトロプ異性体、同位体により標識された化合物（重水素置換を含む）、薬理的に許容される塩、結晶多型、溶媒和物を含む。

本発明の他の態様によれば、本発明の化合物を製造するための方法及び中間体を提供する。

ここで、前記方法は、以下の工程を含む。

【0022】

スキーム1



30

40

【0023】

(1a) 水和ヒドラジンで5-ブromo-4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン1を処理することにより、5-ブromo-4-ヒドラジノ-2-(メチルチオ)ピリミジン2を生成し、

(1b) さらに、オルトギ酸トリメチルで5-ブromo-4-ヒドラジノ-2-(メチルチオ)ピリミジン2をトリアゾール生成物3に変換し、

(1c) トリアゾール生成物3が、アミンNH₂CH₂Aとの置換反応により、化合物4を生成し、

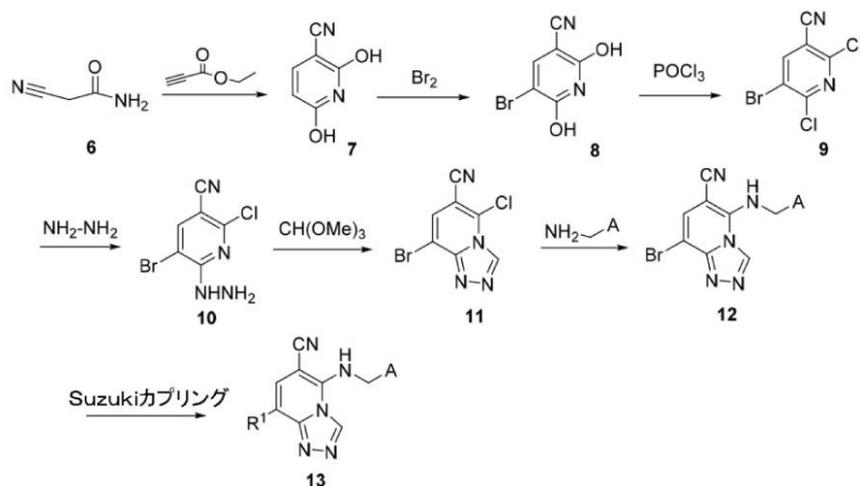
(1d) 化合物4が、パラジウムの触媒作用で様々なR¹基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木(Suzuki)カップリング反応により、生成物5が得られ、

50

ここで、A、R¹の定義は、以上の定義と同じである。

【0024】

スキーム2



10

【0025】

(2a) シアノアセトアミド6が、プロピオール酸エチルとの反応により、中間体7を生成し、

20

(2b) 中間体7が、臭素で処理して、臭素化反応により、臭素化物8が得られ、

(2c) 臭素化物8が、塩化ホスホリルとの反応により、中間体9が得られ、

(2d) 中間体9が、水和ヒドラジンで処理し、中間体10を生成し、

(2e) 中間体10を、オルトギ酸トリメチルで、トリアゾール中間体11に変換し、

(2f) トリアゾール中間体11が、様々なアミンとの置換反応により、化合物12を生成し、

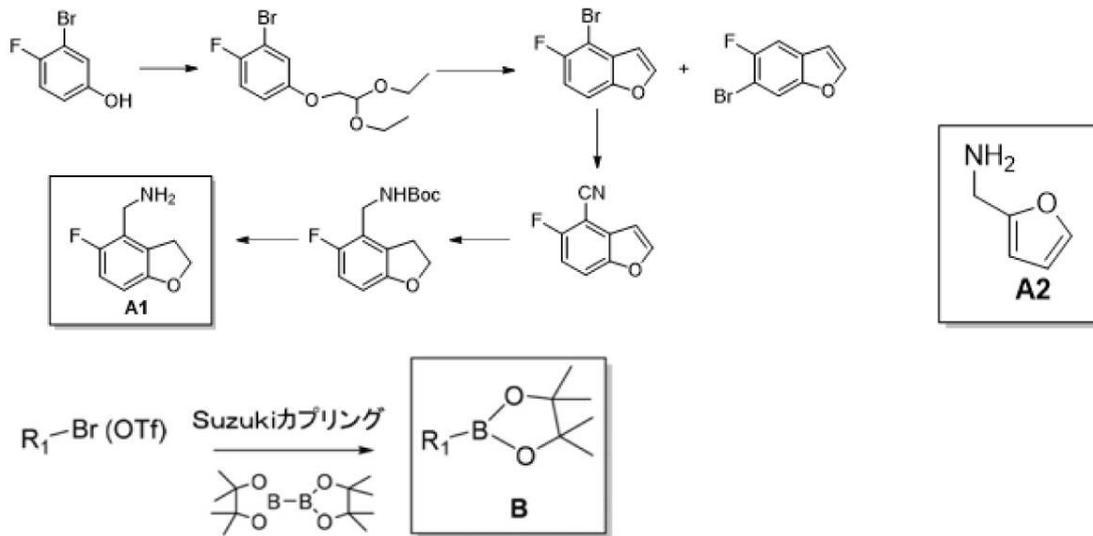
(2g) 最後に、化合物12が、パラジウムの触媒作用で様々なR¹基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木(Suzuki)カップリング反応により、生成物13が得られる。

ここで、A、R¹の定義は、以上の定義と同じである。

30

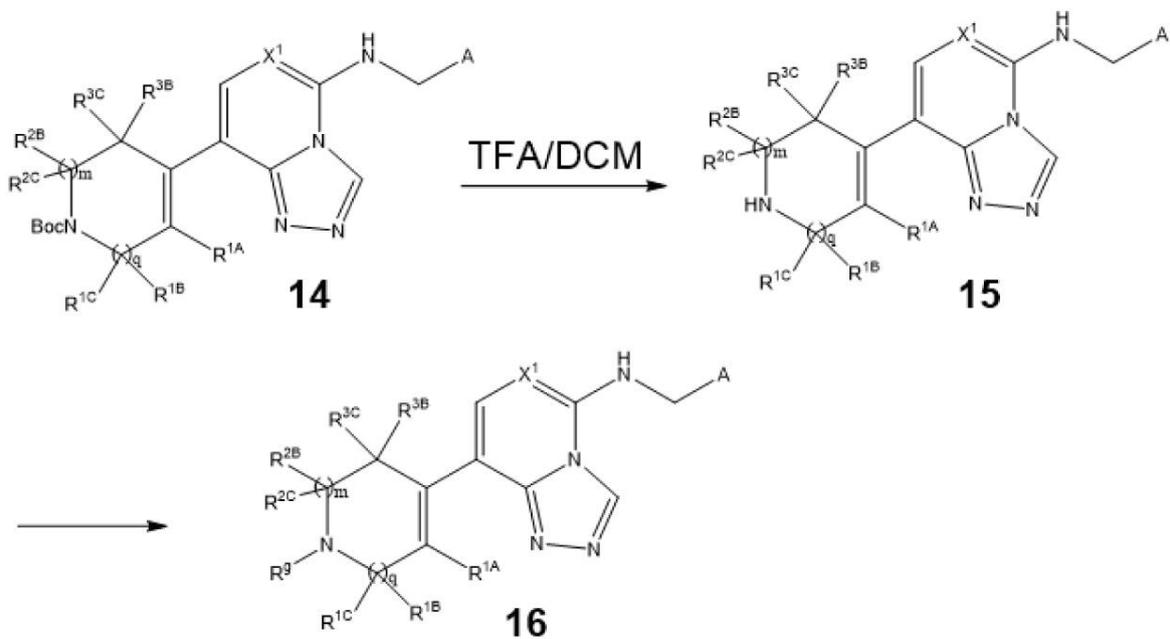
スキーム1とスキーム2に記載のアミンは、特許US2016/0176682A1を参照しながら製造されたり(例えば、以下の反応式におけるA1の製造)、又は試薬会社から購入されたり(以下の反応式、フルフリルアミンA2、百靈威科技有限公司から購入される)ことができ、前記ボロン酸又はその同等物Bは、試薬会社から購入されたり、一般的な文献に従って製造されたりすることができる。

【0026】



10

スキーム 3



20

30

【 0 0 2 7 】

(3 a) 1 4 が、ジクロロメタンを溶媒として、トリフルオロ酢酸の作用で、B o c 保護基を去除し、アミノ化合物 1 5 が得られ、

(3 b) アミノ化合物 1 5 が、塩基性条件で、R^g 基を有する試薬又は化合物との反応により、1 6 が得られ、前記試薬又は化合物は、例えば、酸無水物、スルホン酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、アシルクロリド、スルホニルクロリド、炭酸エステル、クロロギ酸エステル、アミノギ酸エステル等であるが、これらに限定されず、前記塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、D M A P、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム t e r t - ブトキシド、N a H であるが、これらに限定されず、前記有機溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1 , 4 - ジオキサンであるが、これらに限定されなく、ここで、A、X¹、R^g、R^{1 A}、R^{1 B}、R^{1 C}、R^{2 B}、R^{2 C}、R^{3 B}、R^{3 C}、q、m の定義は、以上の定義と同じである。

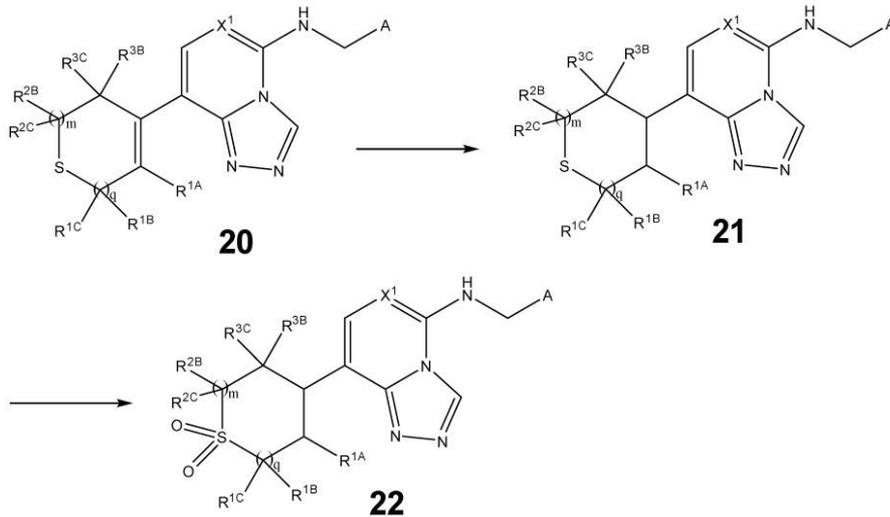
40

【 0 0 2 8 】

スキーム 4

50

スキーム 6



10

【0033】

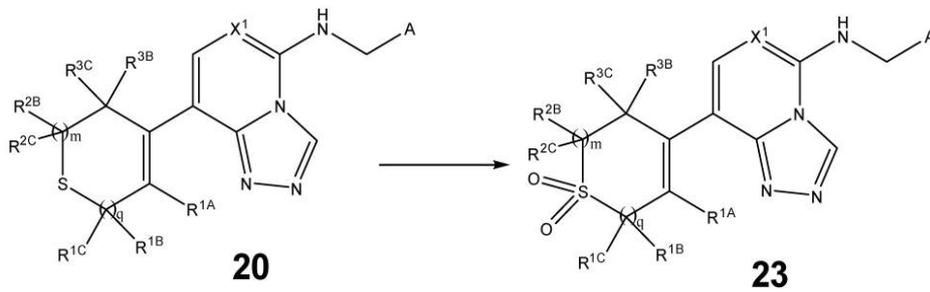
(6a) 20が、還元反応により化合物21が得られ、その後にmCPBA(メタクロロ過安息香酸)又は過酸化水素水との酸化反応により化合物22が得られる。

ここで、A、X¹、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、q、mの定義は、以上の定義と同じである。

20

【0034】

スキーム 7



30

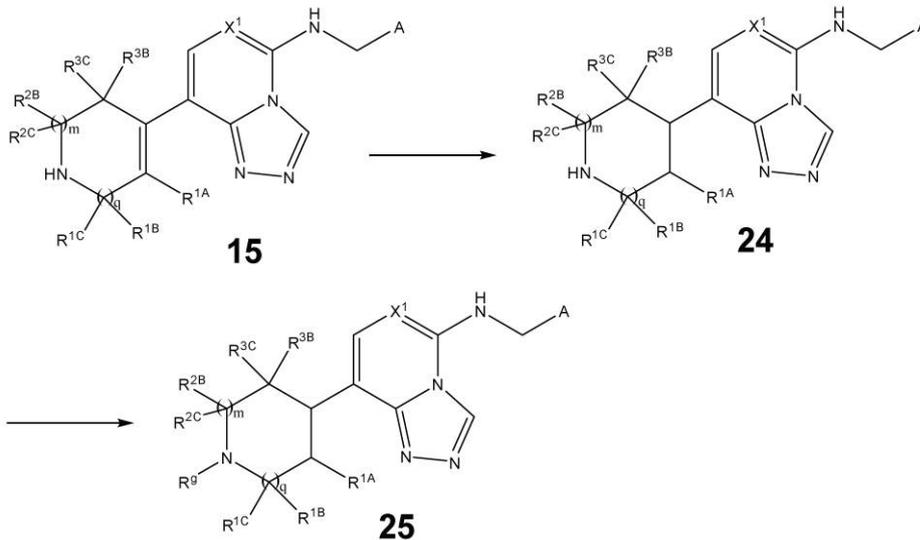
【0035】

(7a) 20が、mCPBA又は過酸化水素水との酸化反応により化合物23が得られる。

ここで、A、X¹、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、q、mの定義は、以上の定義と同じである。

【0036】

スキーム 8



10

【 0 0 3 7 】

15は、二重結合を還元する（例えば、水素化還元で還元するが、これらに限定されない）ことにより24が得られ、その後、塩基の存在下でR^g基を有する試薬又は化合物との反応により25が得られ、前記試薬又は化合物は、例えば、酸無水物、スルホン酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、アシルクロリド、スルホニルクロリド、炭酸エステル、クロロギ酸エステル、アミノギ酸エステルであるが、これらに限定されず、前記塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DMA P、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムtert-ブトキシド、NaHであるが、これらに限定されず、前記反応は、有機溶媒に行ってもよく、前記有機溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサンであるが、これらに限定されず；或いは、24が、縮合剤の存在下で様々なカルボン酸との縮合反応によりアミド化合物25が得られてもよく、前記縮合剤は、例えば、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、2-(7-アゾ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ァート、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ァート、6-クロロベンゾトリアゾール-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート、6-クロロベンゾトリアゾール-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート、2-スクシンイミノ-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート及び2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボイミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトロフルオロホウ酸第4級アンモニウム塩であるが、これらに限定されず、前記縮合反応は、塩基の存在下で有機溶媒に行ってもよく、前記塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エンであり、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランであり、ここで、A、X¹、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、q、mの定義は、以上の定義と同じである。

20

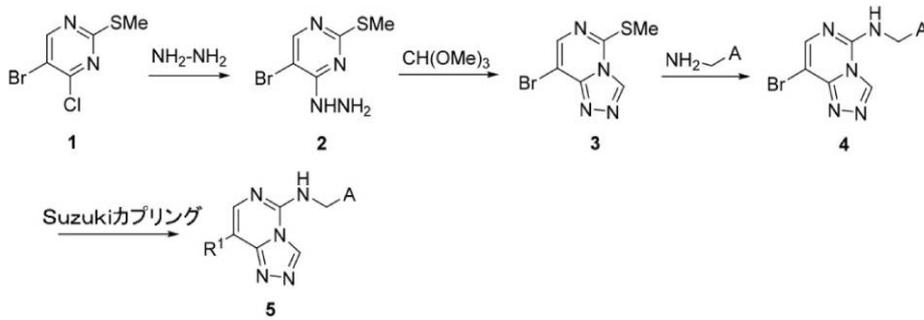
30

40

好ましくは、当該方法は、以下の工程を含む。

【 0 0 3 8 】

スキーム1



10

【 0 0 3 9 】

(1 a) 水和ヒドラジンで 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 1 を処理することにより、5 - ブロモ - 4 - ヒドラジノ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 2 を生成し、

(1 b) さらに、オルトギ酸トリメチルで 5 - ブロモ - 4 - ヒドラジノ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン 2 をトリアゾール生成物 3 に変換し、

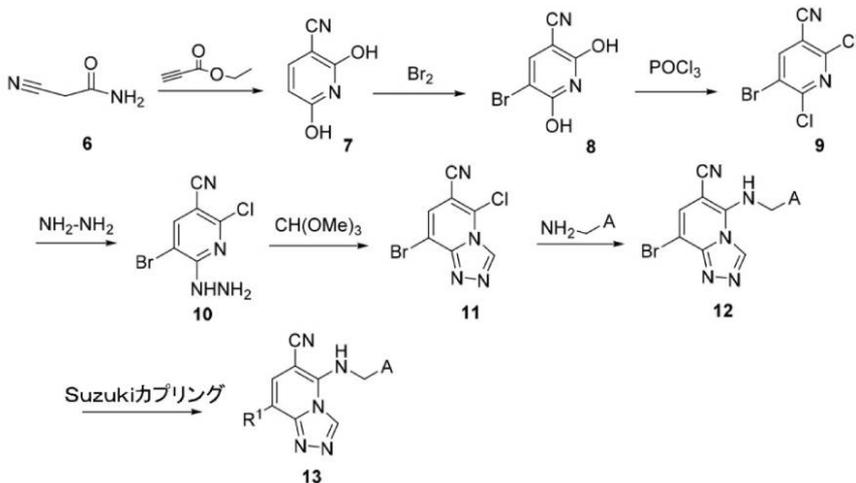
(1 c) トリアゾール生成物 3 が、アミン $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{A}$ との置換反応により化合物 4 を生成し、

(1 d) 化合物 4 が、パラジウムの触媒作用で様々な R^1 基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木 (S u z u k i) カップリング反応により、生成物 5 が得られ、ここで、A、 R^1 の定義は、以上の定義と同じであり、

20

【 0 0 4 0 】

スキーム 2



30

【 0 0 4 1 】

(2 a) シアノアセトアミド 6 が、プロピオール酸エチルとの反応により、中間体 7 を生成し、

(2 b) 中間体 7 が、臭素で処理して、臭素化反応により、臭素化物 8 が得られ、

(2 c) 臭素化物 8 が、塩化ホスホリルとの反応により、中間体 9 が得られ、

(2 d) 中間体 9 が、水和ヒドラジンで処理し、中間体 1 0 を生成し、

(2 e) 中間体 1 0 を、オルトギ酸トリメチルで、トリアゾール生成物 1 1 に変換し、

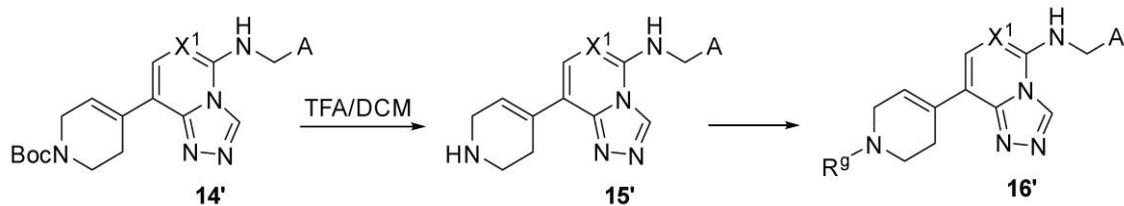
(2 f) トリアゾール生成物 1 1 が、様々なアミンとの置換反応により、化合物 1 2 を生成し、

(2 g) 最後に、化合物 1 2 が、パラジウムの触媒作用で様々な R^1 基を有するボロン酸又はその同等物との鈴木 (S u z u k i) カップリング反応により、生成物 1 3 が得られ、

ここで、A、 R^1 の定義は、以上の定義と同じであり、

50

【 0 0 4 2 】
スキーム 3



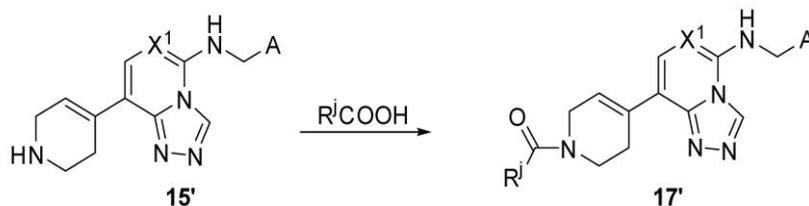
【 0 0 4 3 】

(3 a) 1 4 ' が、ジクロロメタンを溶媒として、トリフルオロ酢酸の作用で、B o c 保護基を去除し、アミノ化合物 1 5 ' が得られ、

(3 b) アミノ化合物 1 5 ' が、塩基性条件で、さらに R⁸ 基を有する酸無水物、スルホン酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネートとの反応により化合物 1 6 ' が得られ、前記塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであり、前記反応は、有機溶媒において行ってもよく、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサンであり、

ここで、A、X¹、R⁸ の定義は、以上の定義と同じであり；

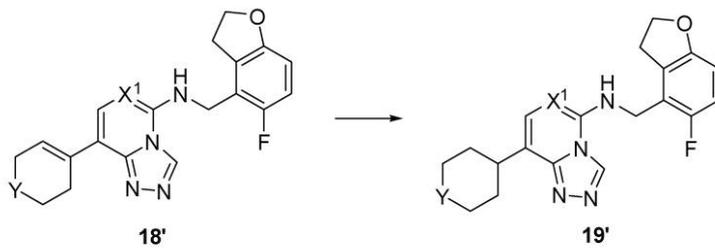
【 0 0 4 4 】
スキーム 4



【 0 0 4 5 】

(4 a) スキーム 3 の工程 (3 b) で保護基が去除された生成物 1 5 ' が、縮合剤の作用で R^j 基を含むカルボン酸との縮合反応により、アミド化合物 1 7 ' が得られ、前記縮合剤は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1 - (- 3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、2 - (7 - アゾ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ァート、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ァート、6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート、6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート、2 - スクシンイミノ - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトロフルオロボラート及び 2 - (5 - ノルボルネン - 2 , 3 - ジカルボイミド) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトロフルオロホウ酸第 4 級アンモニウム塩からなる群より選ばれ、前記縮合反応は、塩基の存在下で有機溶媒において行ってもよく、前記塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 5 - エンであり、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、N , N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランであり、

ここで、A、X¹、R^j の定義は、以上の定義と同じであり；
【 0 0 4 6 】
スキーム 5



【 0 0 4 7 】

(5a) 18' が、メタノールを溶媒として、10%パラジウム炭素の触媒下で、水素ガスを導入して、室温で6時間反応して、二重結合が還元された化合物19'が得られ、ここで、X¹、Yの定義は、以上の定義と同じである。上記の化合物14、14'、18、18'及び20は、スキーム1又はスキーム2における工程(1d)又は工程(2g)に準じて、鈴木カップリング(Suzuki)反応により得られる。

本発明の化合物の光学的活性形式が必要である場合、光学的活性の出発材料を使用して得られてもよく、又は当業者既知の標準工程(例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる単離)を採用することにより化合物又は中間体の立体異性体の混合物を分割して得られてもよい。

同じように、本発明の化合物の純粋な幾何異性体が必要である場合、純粋な幾何異性体を出発材料として使用して得られてもよく、又はクロマトグラフィー単離のような標準工程を採用することにより化合物又は中間体の幾何異性体の混合物を分割して得られてもよい。

本発明の他の態様によれば、前記のようなトリアゾロピリミジン、トリアゾロピリジン化合物、その薬理的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体のうち一つ又は複数を含む、医薬組成物を提供する。

好ましくは、前記医薬組成物は、さらに、少なくとも1つの他の治療剤を含む。

好ましくは、前記医薬組成物に含まれる前記少なくとも1つの他の治療剤は、他の抗癌剤、免疫調整剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、細胞保護剤及びそれらの組み合わせからなる群より選ばれる。

好ましくは、前記医薬組成物は、少なくとも1つの本発明の化合物及び少なくとも1つの薬理的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む。

本発明の他の態様によれば、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する医薬の製造における前記化合物又は医薬組成物の使用を提供する。

好ましくは、前記疾患又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管及び胆嚢癌、膀胱癌；神経芽腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫及び星細胞腫を含む脳腫瘍；子宮頸癌、結腸癌、メラニン腫瘍、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫を含む。

本発明の他の態様によれば、必要とする対象に治療有効量の一般式I記載の化合物又はその医薬組成物を提供することを含む、EED及び/又はPRC2介在の疾患又は障害を治療する方法を提供する。

好ましくは、前記疾患又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管及び胆嚢癌、膀胱癌；神経芽腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫及び星細胞腫を含む脳腫瘍；子宮頸癌、結腸癌、メラニン腫瘍、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫からなる群より選ばれる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

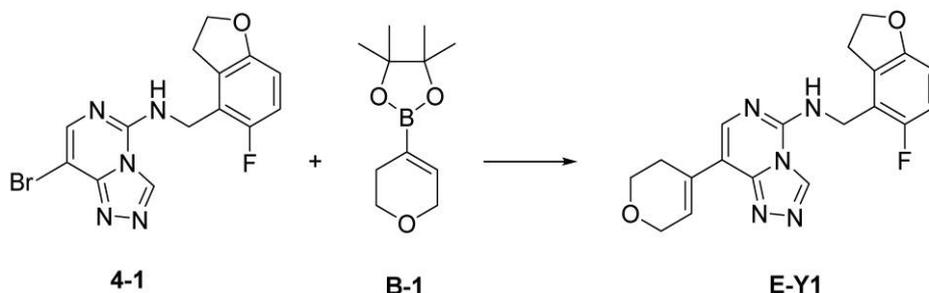
50

本明細書に開示される全ての特徴、又は開示される全ての方法又はプロセスにおける工程は、互いに阻害する特徴及び/又は工程を除き、いずれも任意の方式で組み合わせることができる。以下の実施例は、本発明の一部の範囲を実証するものであり、本発明の保護範囲を特に制限するためのものではない。

実施例 1：化合物 E - Y 1 の合成

【 0 0 4 9 】

【 化 8 】



10

【 0 0 5 0 】

臭素化物 4 - 1 (7 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を 6 m L の 1 , 4 - ジオキサン及び 2 m L の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 1 (8 4 m g 、 0 . 4 m m o l) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 1 0 分間攪拌した。1 0 % 塩化アリルパラジウム (I I) 二量体 (7 . 3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 2 0 % 2 ' - ジシクロ

20

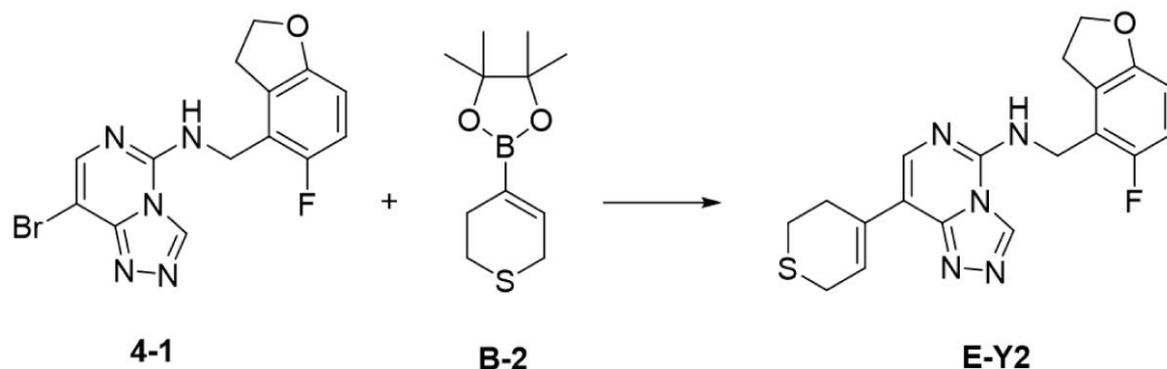
ロヘキシルホスフィノ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - スルホン酸ナトリウム水和物 (2 1 . 2 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を添加し、Ar の保護下、9 0 ° で 4 0 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 2 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 を得た (4 1 m g 、 5 7 %) 。

30

実施例 2：化合物 E - Y 2 の合成

【 0 0 5 1 】

【 化 9 】



40

【 0 0 5 2 】

臭素化物 4 - 1 (7 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を 6 m L の 1 , 4 - ジオキサン及び 2 m L の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 2 (9 0 m g 、 0 . 4 m m o l) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 1 0 分間攪拌した。1 0 % 塩化アリルパラジウム (I I) 二量体 (7 . 3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 2 0 % 2 ' - ジシクロ

50

40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 2 を得た (34 mg、45%)。

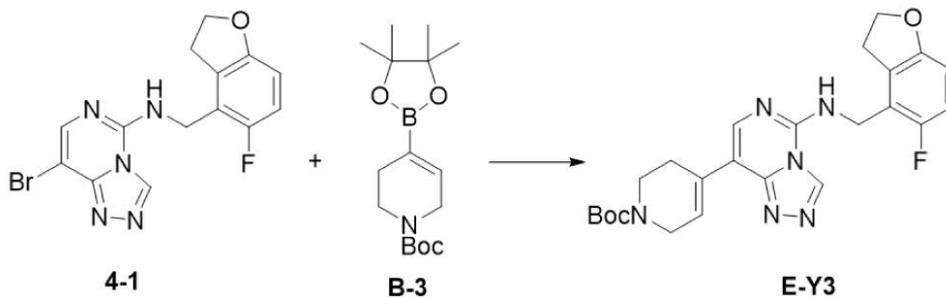
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.49 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.74 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 384.1$.

10

実施例 3 : 化合物 E - Y 3 の合成

【0053】

【化10】



20

【0054】

臭素化物 4 - 1 (72 mg、0.2 mmol) を 6 mL の 1,4 - ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 3 (123 mg、0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間撹拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20% 2' - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2,6 - ジメトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 3 を得た (67 mg、72%)。

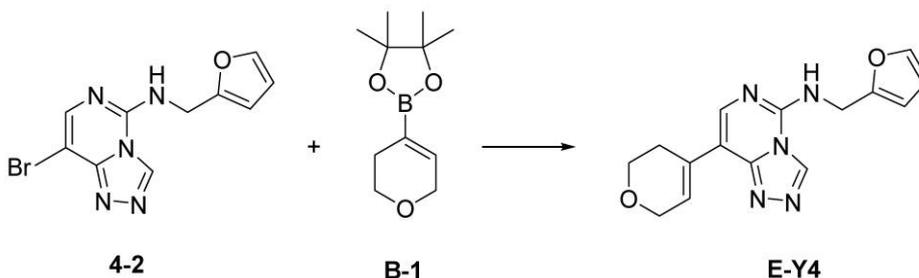
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.52 (s, 9H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.2$.

実施例 4 : 化合物 E - Y 4 の合成

【0055】

【化11】



40

【0056】

臭素化物 4 - 2 (58 mg、0.2 mmol) を 6 mL の 1,4 - ジオキサン及び 2 mL

50

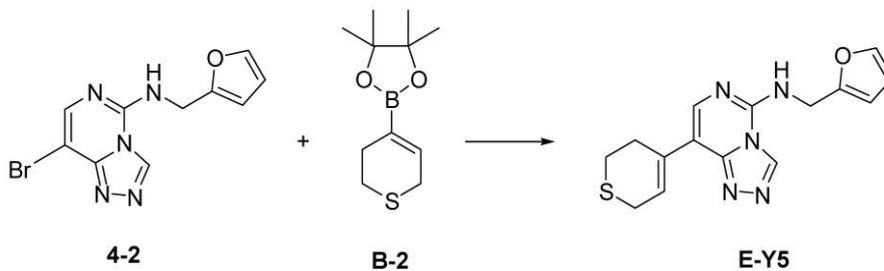
の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 1 (84 mg、0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20% 2' - ジシクロロヘキシルホスフィノ - 2, 6 - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y4 を得た (37 mg、64%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) 9.24 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.44 - 6.31 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 3.96 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 2.60 (m, 2 H). LC - MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 298.1$.

実施例 5 : 化合物 E - Y5 の合成

【 0057 】

【 化 12 】



【 0058 】

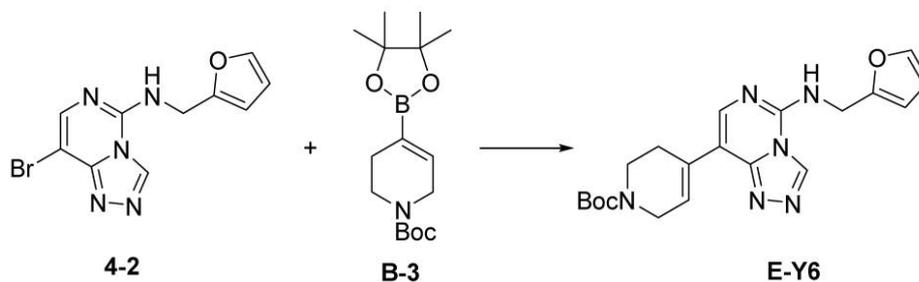
臭素化物 4 - 2 (58 mg、0.2 mmol) を 6 mL の 1, 4 - ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 2 (90 mg、0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20% 2' - ジシクロロヘキシルホスフィノ - 2, 6 - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y5 を得た (37 mg、60%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) 9.25 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.81 (m, 1 H), 6.42 - 6.36 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 3.43 - 3.37 (m, 2 H), 2.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.81 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 2 H). LC - MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 314.1$.

実施例 6 : 化合物 E - Y6 の合成

【 0059 】

【 化 13 】



10

20

30

40

50

【0060】

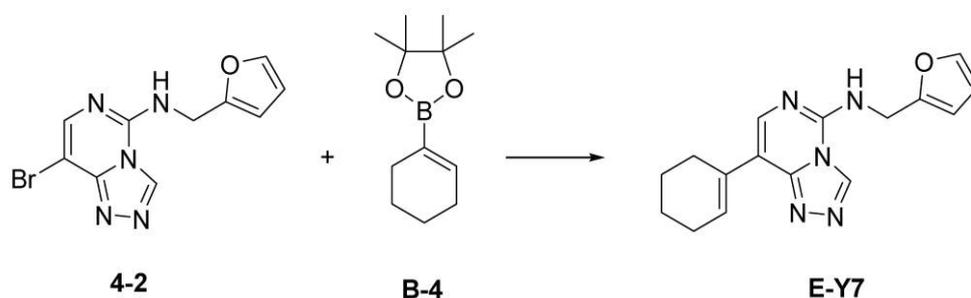
臭素化物4-2 (58 mg、0.2 mmol) を6 mLの1,4-ジオキサン及び2 mLの濃度2 MのNa₂CO₃水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-3 (123 mg、0.4 mmol) を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3 mg、0.02 mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2 mg、0.04 mmol)を添加し、Arの保護下、90で40分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、白色固体として標的化合物E-Y6を得た(55 mg、70%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.24 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.40 (ddd, J = 5.1, 3.2, 2.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 397.1。

実施例7: 化合物E-Y7の合成

【0061】

【化14】



【0062】

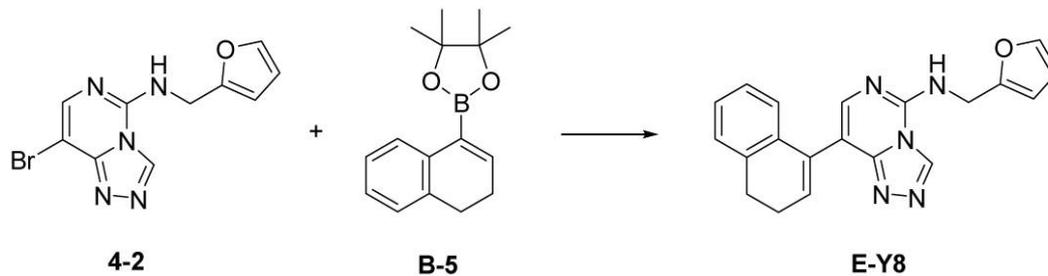
臭素化物4-2 (58 mg、0.2 mmol) を6 mLの1,4-ジオキサン及び2 mLの濃度2 MのNa₂CO₃水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-4 (83 mg、0.4 mmol) を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3 mg、0.02 mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2 mg、0.04 mmol)を添加し、Arの保護下、90で40分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、白色固体として標的化合物E-Y7を得た(38 mg、64%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.87 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 296.1。

実施例8: 化合物E-Y8の合成

【0063】

【化15】



【0064】

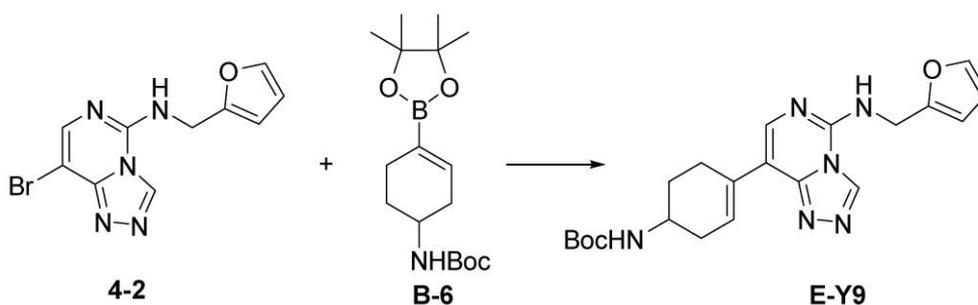
臭素化物4-2 (58 mg、0.2 mmol) を6 mLの1,4-ジオキサン及び2 mLの濃度2 Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-5 (102 mg、0.4 mmol) を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間攪拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3 mg、0.02 mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2 mg、0.04 mmol)を添加し、Arの保護下、90で40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、白色固体として標的化合物E-Y8を得た(39 mg、57%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 6.34 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.46 (td, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 344.1$ 。

実施例9：化合物E-Y9の合成

【0065】

【化16】



【0066】

臭素化物4-2 (58 mg、0.2 mmol) を6 mLの1,4-ジオキサン及び2 mLの濃度2 Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-6 (129 mg、0.4 mmol) を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間攪拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3 mg、0.02 mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2 mg、0.04 mmol)を添加し、Arの保護下、90で40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、白色固体として標的化合物E-Y9を得た(42 mg、51%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (ddd, $J = 5.1, 3.2, 1.3$ Hz, 2H), 4.77 (s, 2

10

20

30

40

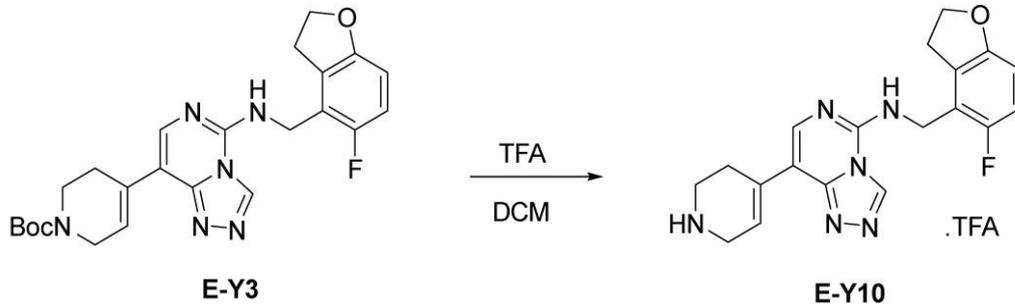
50

H), 3.75 (m, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411.2$.

実施例 10: 化合物 E-Y10 の合成

【0067】

【化17】



10

【0068】

化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、濃縮後にそのまま HPLC により単離し、移動相: 40% アセトニトリル / 60% 水 (0.1% TFA 含有)、保持時間 4.7 分間であった。収率 70% であった。

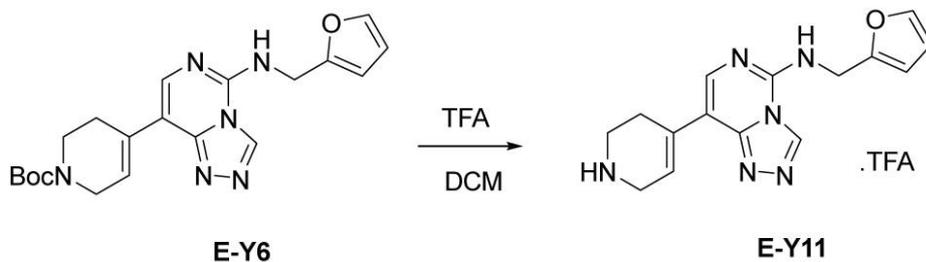
20

LC-MS: $[M+H]^+ = 367.1$.

実施例 11: 化合物 E-Y11 の合成

【0069】

【化18】



30

【0070】

化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、濃縮後にそのまま HPLC により単離し、移動相: 40% アセトニトリル / 60% 水 (0.1% TFA 含有)、保持時間 5.4 分間であった。収率 82% であった。

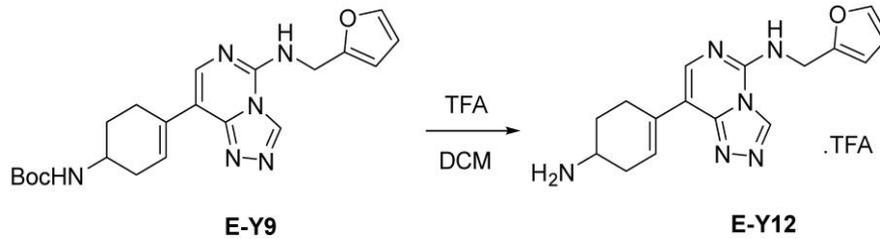
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.38 (dt, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 297.1$.

40

実施例 12: 化合物 E-Y12 の合成

【0071】

【化19】



【0072】

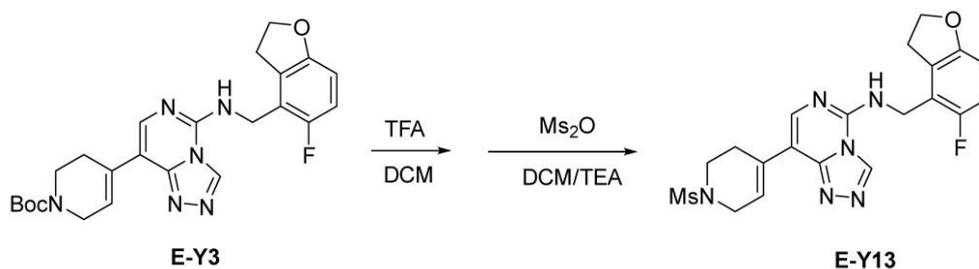
化合物 E - Y 9 (4 1 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、濃縮後にそのまま H P L C により単離し、移動相：4 0 % アセトニトリル / 6 0 % 水 (0 . 1 % T F A 含有) 、保持時間 5 . 4 分間であった。収率 6 9 % であった。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) , 6 . 6 1 (s , 1 H) , 6 . 4 5 - 6 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 7 9 (s , 2 H) , 3 . 5 1 (m , 1 H) , 2 . 7 0 (m , 2 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 2 0 (m , 1 H) , 1 . 9 1 (m , 2 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 3 1 1 . 1 .

実施例 1 3 : 化合物 E - Y 1 3 の合成

【0073】

【化20】



【0074】

化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でメタンスルホン酸無水物 (M s ₂ O 、 2 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1 時間反応し続き、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 3 を得た (2 4 m g 、 2 工程収率 5 1 %) 。

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

実施例 1 4 : 化合物 E - Y 1 4 の合成

【0075】

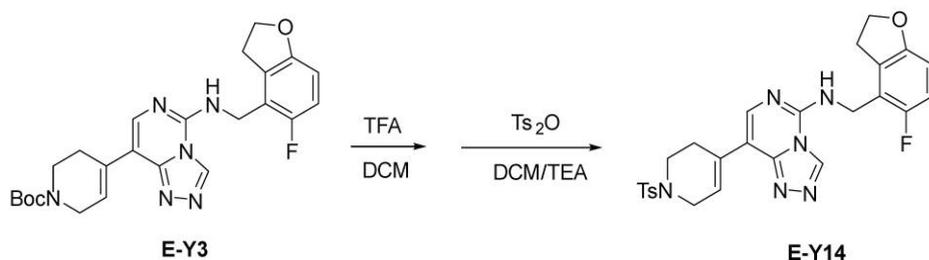
10

20

30

40

【化21】



【0076】

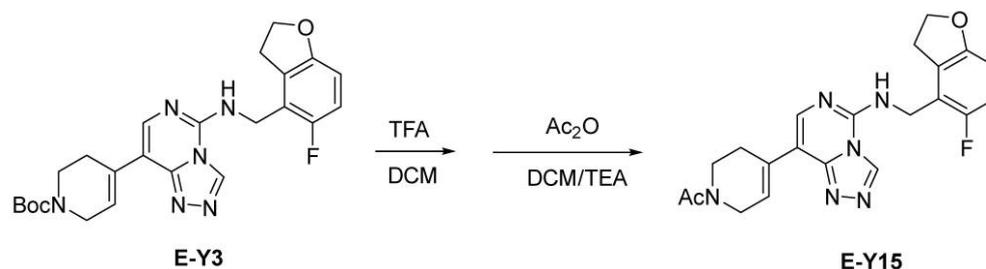
化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で p - トルエンスルホン酸無水物 (T s ₂ O 、 4 8 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1時間反応し続き、TLCにより反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 4 を得た (1 6 m g 、 2 工程収率 3 2 %) 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 8 9 - 7 . 6 4 (m , 3 H) , 7 . 4 4 (d , J = 7 . 9 H z , 2 H) , 6 . 8 5 (t , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (s , 1 H) , 6 . 6 4 (d d , J = 8 . 5 , 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 4 . 5 7 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 3 (m , 4 H) , 2 . 6 7 (s , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 5 2 1 . 2 。

実施例 1 5 : 化合物 E - Y 1 5 の合成

【0077】

【化22】



【0078】

化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で酢酸無水物 (A c ₂ O 、 1 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1時間反応し続き、TLCにより反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 5 を得た (1 4 m g 、 2 工程収率 3 5 %) 。

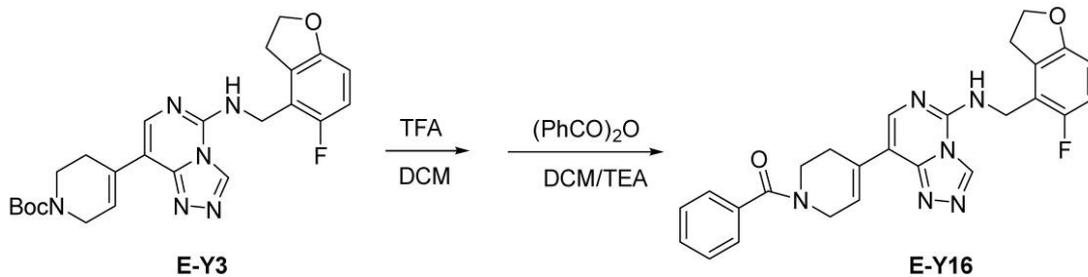
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 6 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 2 1 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 7 - 6 . 8 9 (m , 1 H) , 6 . 7 1 (d d , J = 8 . 7 , 3 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 9 (d , J = 4 . 2 H z , 2 H) , 4 . 5 4 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 4 . 1 9 (d , J = 2 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 6 7 (d t , J = 1 1 . 2 , 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 2 8 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 2 . 6 4 (s , 1 H) , 2 . 5 2 (s , 1 H) , 2 . 0 6 (d , J = 1 5 . 7

H z , 3 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 0 9 . 1 .

実施例 1 6 : 化合物 E - Y 1 6 の合成

【 0 0 7 9 】

【 化 2 3 】



10

【 0 0 8 0 】

化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で安息香酸無水物 ((P h C O) ₂ O 、 3 4 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1 時間反応し続き、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 6 を得た (1 4 m g 、 2 工程収率 3 0 %) 。

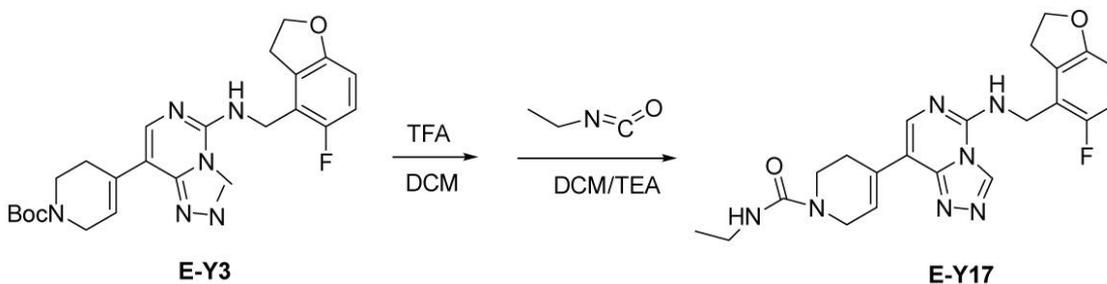
20

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 4 7 (d , J = 3 . 9 H z , 5 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 7 1 (d d , J = 8 . 7 , 3 . 9 H z , 1 H) , 4 . 6 9 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 4 . 5 4 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 4 . 3 5 (s , 1 H) , 4 . 1 5 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 1 H) , 3 . 5 6 (s , 1 H) , 3 . 2 8 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 2 . 6 4 (s , 2 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 7 1 . 1 .

実施例 1 7 : 化合物 E - Y 1 7 の合成

【 0 0 8 1 】

【 化 2 4 】



30

【 0 0 8 2 】

化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でエチルイソシアネート (1 1 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1 時間反応し続き、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 1 7 を得た (1 7 m g 、 2 工程収率 4 0 %) 。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 2 7 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (t , J = 9 . 2

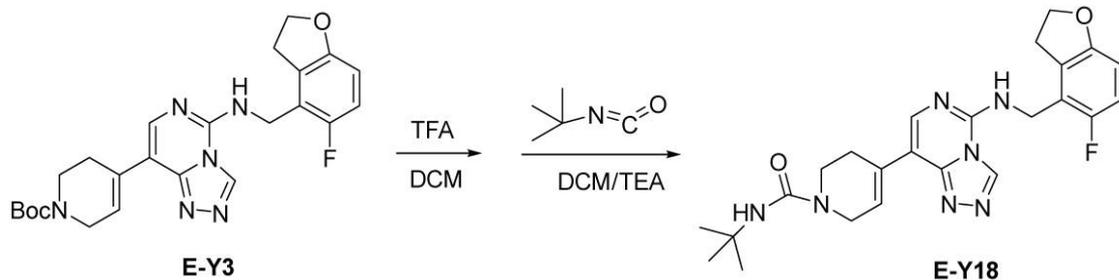
50

Hz, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 438.2.

実施例 18: 化合物 E - Y 18 の合成

【0083】

【化25】



10

【0084】

化合物 E - Y 3 (46 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で tert - ブチルイソシアネート (11 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、Rf = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 18 を得た (15 mg、2 工程収率 33%)。

20

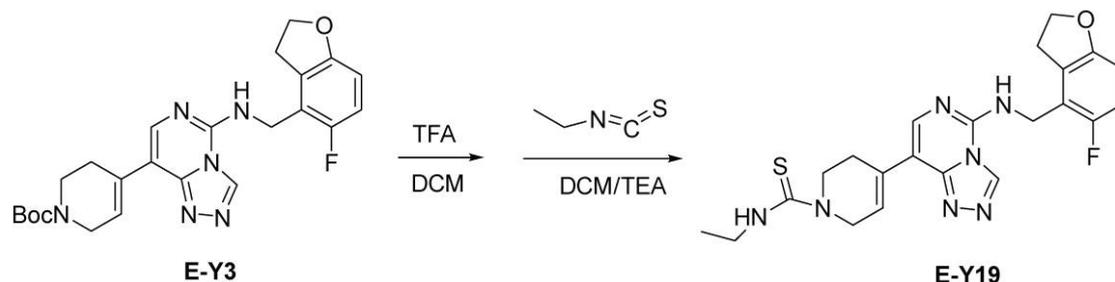
¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) 9.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 466.2.

30

実施例 19: 化合物 E - Y 19 の合成

【0085】

【化26】



40

【0086】

化合物 E - Y 3 (46 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でエチルイソチオシアネート (13 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、Rf = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 19 を得た (14 mg、2 工程収率 31%)。

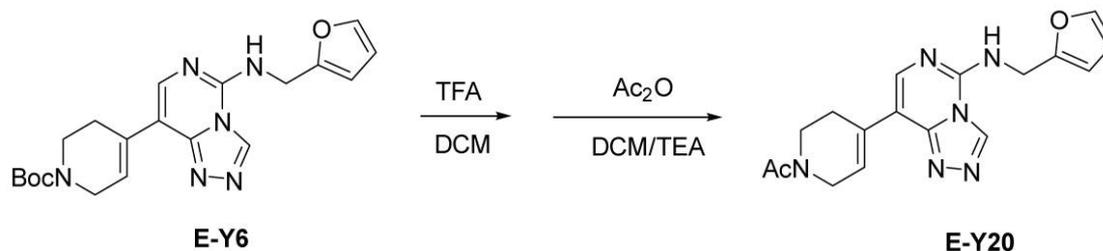
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.46 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 12.3, 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454.1$.

実施例 20: 化合物 E-Y20 の合成

【0087】

【化27】



【0088】

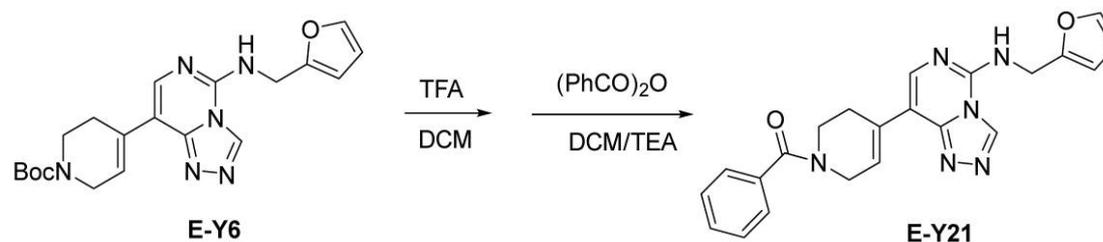
化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で酢酸無水物 (Ac_2O , 15 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, $R_f = 0.5$)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y20 を得た (14 mg, 2 工程収率 42%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 9.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 339.1$.

実施例 21: 化合物 E-Y21 の合成

【0089】

【化28】



【0090】

化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で安息香酸無水物 ($(\text{PhCO})_2\text{O}$, 15 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, $R_f = 0.5$)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y21 を得た (13 mg, 2 工程収率 32%)。

10

20

30

40

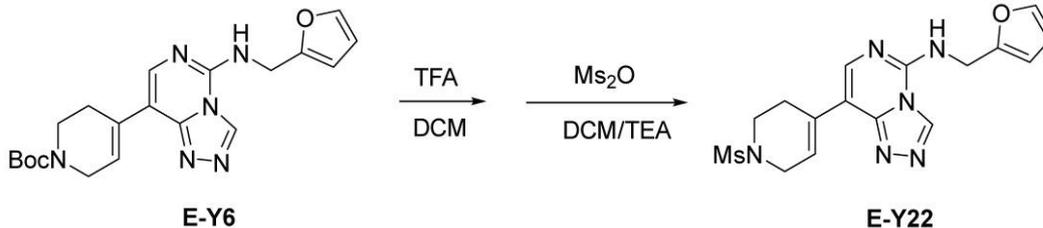
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.74 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 401.1$

実施例 22: 化合物 E - Y 22 の合成

【0091】

【化29】



10

【0092】

化合物 E - Y 6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でメタンスルホン酸無水物 (Ms_2O , 26 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、 $R_f = 0.5$)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 22 を得た (18 mg、2 工程収率 47%)。

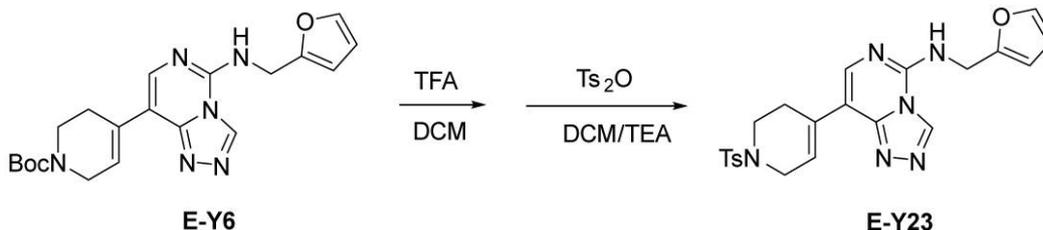
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.69 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 375.1$ 。

実施例 23: 化合物 E - Y 23 の合成

【0093】

【化30】



30

【0094】

化合物 E - Y 6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で p - トルエン sulfonic acid 無水物 (Ts_2O , 48 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、 $R_f = 0.5$)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 23 を得た (16 mg、2 工程収率 35%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.24 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.4

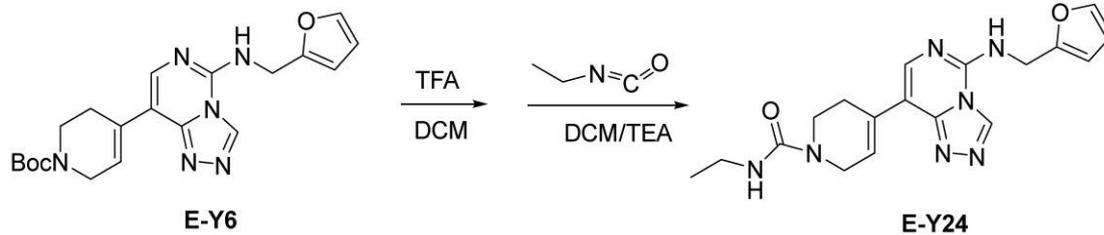
50

6 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 451.1。

実施例 24: 化合物 E-Y24 の合成

【0095】

【化31】



10

【0096】

化合物 E-Y6 (39 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でエチルイソシアネート (11 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y24 を得た (20 mg、2 工程収率 55%)。

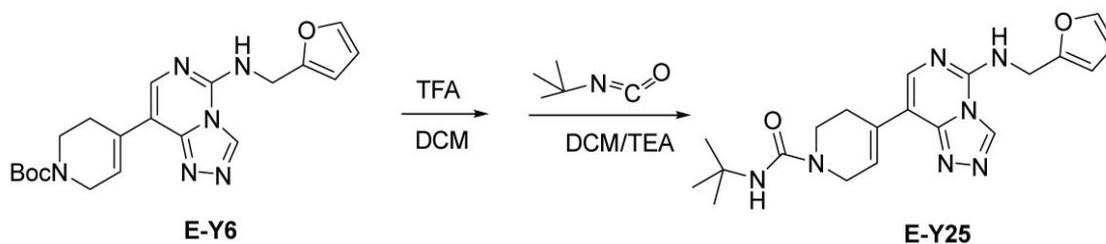
20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.25 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 368.1。

実施例 25: 化合物 E-Y25 の合成

【0097】

【化32】



30

【0098】

化合物 E-Y6 (39 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で tert-ブチルイソシアネート (11 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y25 を得た (14 mg、2 工程収率 37%)。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.65 (

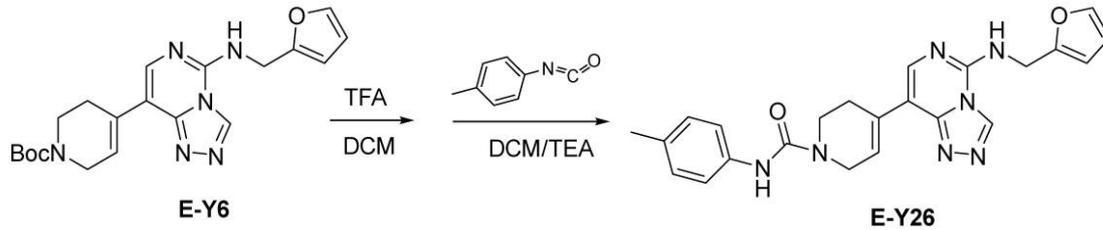
50

t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 396.1.

実施例 26: 化合物 E-Y26 の合成

【0099】

【化33】



10

【0100】

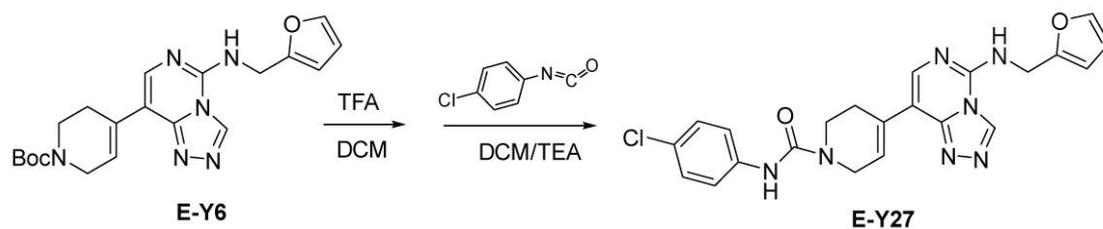
化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で p-トルエンイソシアネート (20 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y26 を得た (20 mg, 2 工程収率 46%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.44 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.74 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 430.1.

実施例 27: 化合物 E-Y27 の合成

【化34】



30

【0101】

化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で p-クロロベンゼンイソシアネート (23 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y27 を得た (23 mg, 2 工程収率 51%)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS:

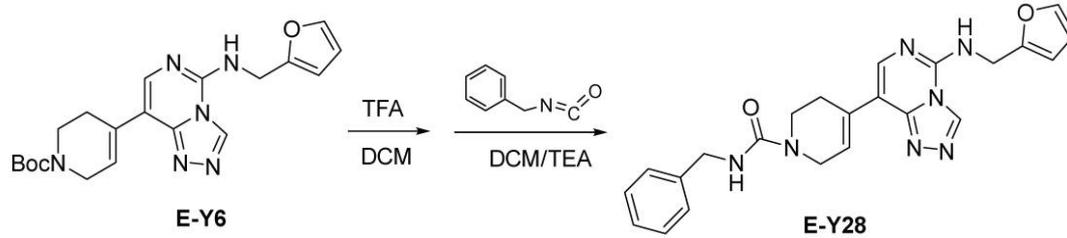
50

$[M + H]^+ = 450.1$ 。

実施例 28：化合物 E - Y 28 の合成

【0102】

【化35】



10

【0103】

化合物 E - Y 6 (39 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でベンジルイソシアネート (20 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 28 を得た (20 mg、2 工程収率 47%)。

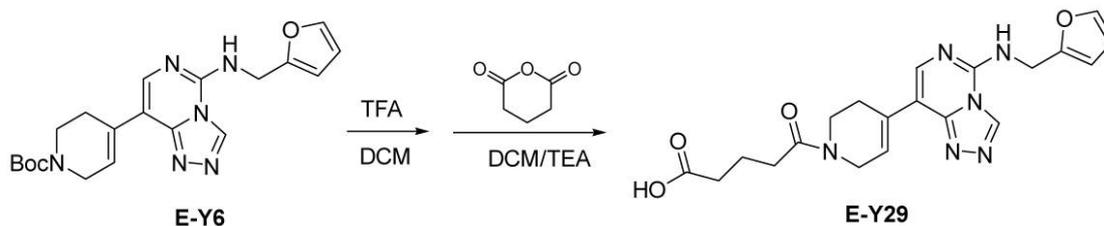
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 7.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 14.8, 9.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H)。LC-MS: [M + H]⁺ = 430.1。

実施例 29：化合物 E - Y 29 の合成

【0104】

【化36】



30

【0105】

化合物 E - Y 6 (39 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でグルタル酸無水物 (17 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続き、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1、R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 29 を得た (20 mg、2 工程収率 47%)。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.32 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.76 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.60 - 2.4

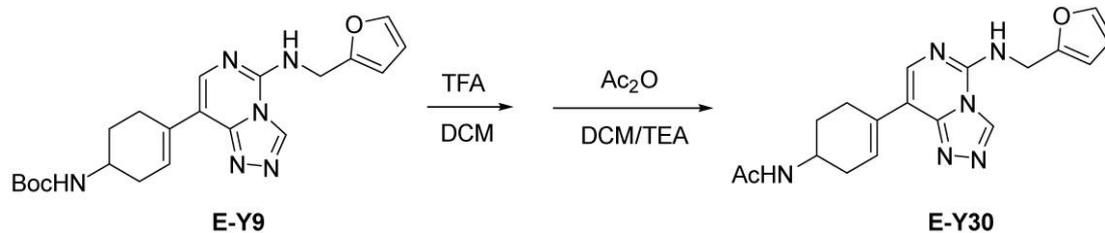
50

9 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). LC-MS : [M+H]⁺ = 411.1.

実施例30：化合物E-Y30の合成

【0106】

【化37】



10

【0107】

化合物E-Y9 (41 mg, 0.1 mmol) を3 mLジクロロメタン (DCM) 及び1 mLトリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに3 mLジクロロメタン及び0.1 mLトリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で酢酸無水物 (Ac₂O, 15 mg, 0.15 mmol) を添加し、1時間反応し続き、TLCにより反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物E-Y30を得た (12 mg, 2工程収率33%)。

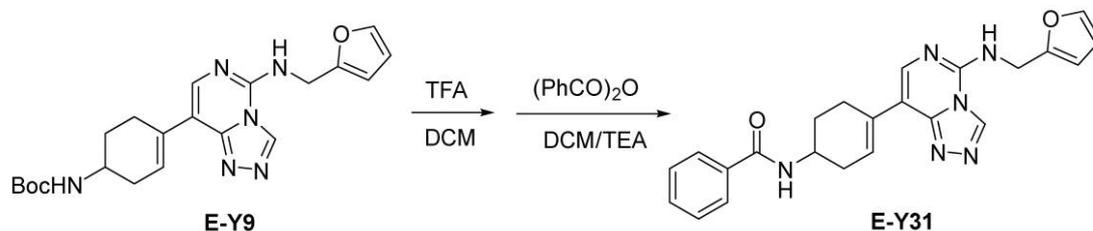
20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (m, 1H). LC-MS : [M+H]⁺ = 353.1.

実施例31：化合物E-Y31の合成

【0108】

【化38】



30

【0109】

化合物E-Y9 (41 mg, 0.1 mmol) を3 mLジクロロメタン (DCM) 及び1 mLトリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに3 mLジクロロメタン及び0.1 mLトリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で安息香酸無水物 ((PhCO)₂O, 15 mg, 0.15 mmol) を添加し、1時間反応し続き、TLCにより反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物E-Y31を得た (12 mg, 2工程収率27%)。

40

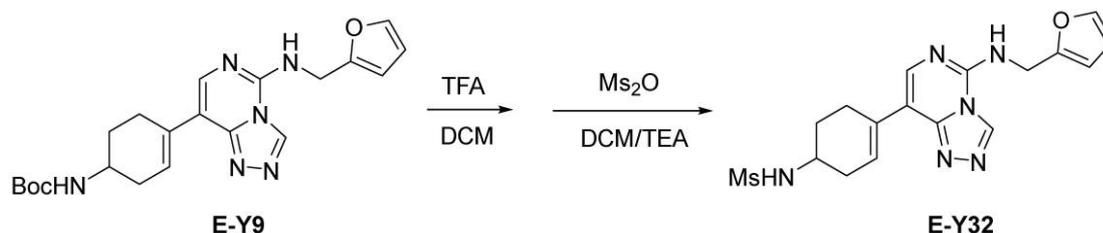
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 9.29 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 6.73 (m, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). LC-MS : [M+H]⁺ = 415.1

50

。実施例 3 2 : 化合物 E - Y 3 2 の合成

【 0 1 1 0 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 1 1 】

化合物 E - Y 9 (4 1 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でメタンスルホン酸無水物 (M s ₂ O 、 2 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1 時間反応し続き、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 3 2 を得た (1 1 m g 、 2 工程収率 2 9 %) 。

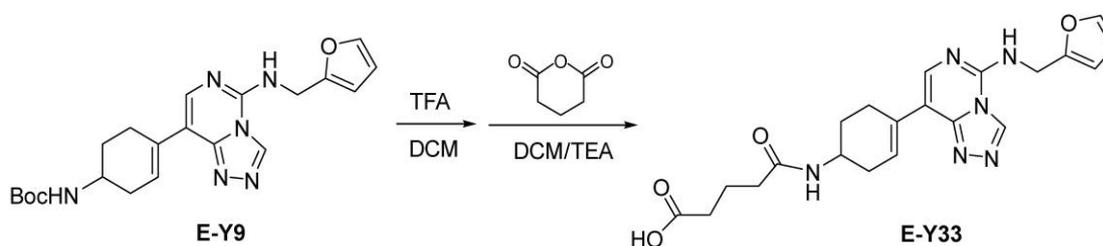
20

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 1 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H) , 6 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 4 5 - 6 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 8 3 (s , 2 H) , 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 0 3 (s , 3 H) , 2 . 6 7 (m , 3 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 2 3 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 9 4 - 1 . 7 9 (m , 1 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 3 8 9 . 1 .

実施例 3 3 : 化合物 E - Y 3 3 の合成

【 0 1 1 2 】

【 化 4 0 】



30

【 0 1 1 3 】

化合物 E - Y 9 (4 1 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でグルタル酸無水物 (1 7 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を添加し、1 時間反応し続き、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 3 3 を得た (1 6 m g 、 2 工程収率 3 8 %) 。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 2 1 (b r s , 1 H) , 9 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 2 H) , 4 . 7 2 (s , 2 H) , 3 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (m , 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 9 1 (m ,

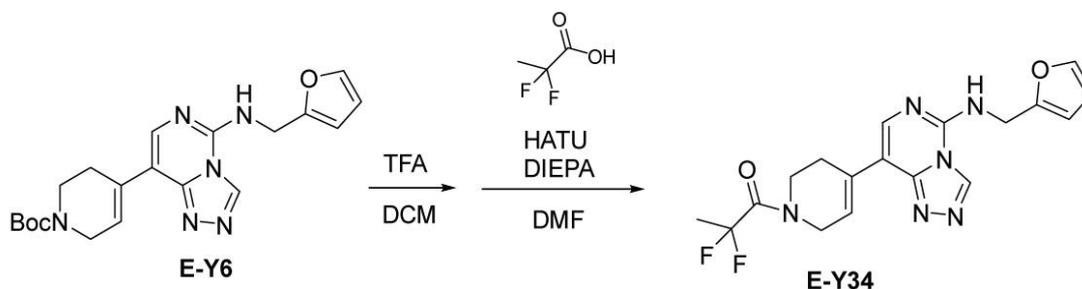
50

1 H) , 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 6 1 (m , 1 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 2 5 . 1 .

実施例 3 4 : 化合物 E - Y 3 4 の合成

【 0 1 1 4 】

【 化 4 1 】



10

【 0 1 1 5 】

化合物 E - Y 6 (3 9 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 1 m L D M F 及び 0 . 1 m L ジイソプロピルエチルアミン (D I E P A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で H A T U (7 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸 (1 8 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を添加し、6 時間反応し、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 3 4 を得た (1 0 m g 、 2 工程収率 2 5 %) 。

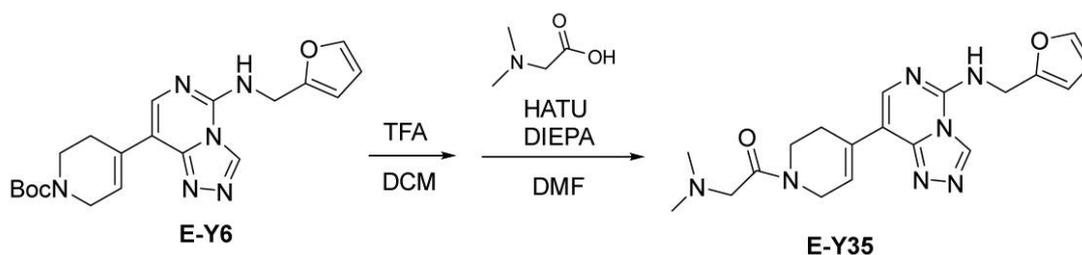
20

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 1 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (m , 1 H) , 6 . 5 0 - 6 . 3 5 (m , 2 H) , 4 . 8 1 (s , 2 H) , 4 . 5 1 (m , 1 H) , 4 . 3 4 (m , 1 H) , 4 . 0 3 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 8 7 (t d , J = 1 9 . 9 , 6 . 4 H z , 3 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 3 8 9 . 1 .

実施例 3 5 : 化合物 E - Y 3 5 の合成

【 0 1 1 6 】

【 化 4 2 】



30

【 0 1 1 7 】

化合物 E - Y 6 (3 9 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 1 m L D M F 及び 0 . 1 m L ジイソプロピルエチルアミン (D I E P A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で H A T U (7 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 N , N - ジメチルグリシン (1 7 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を添加し、6 時間反応し、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 3 5 を得た (1 1 m g 、 2 工程収率 2 8 %) 。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (

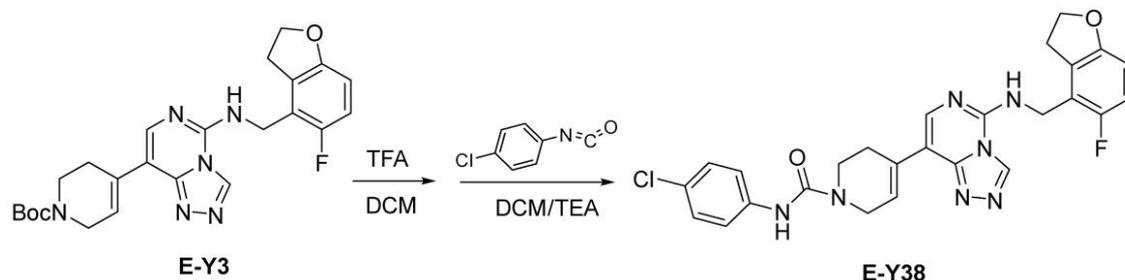
50

9 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 500.1.

実施例 38: 化合物 E-Y38 の合成

【0122】

【化45】



10

【0123】

化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で p-クロロベンゼンイソシアネート (23 mg, 0.15 mmol)、1 時間反応し続け、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E-Y38 を得た (18 mg, 2 工程収率 34%)。

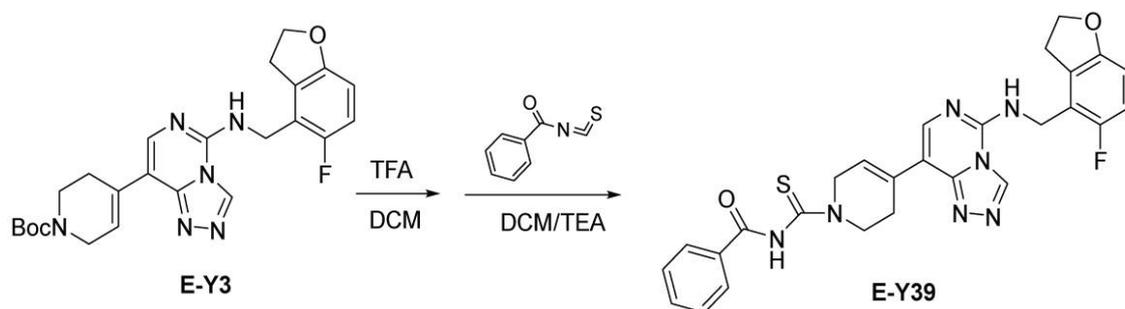
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 520.1.

実施例 39: 化合物 E-Y39 の合成

【0124】

【化46】



30

40

【0125】

化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でベンゾイルイソチオシアネート (24 mg, 0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続け、TLC により反応の完了を示し (DCM : MeOH = 10 : 1, R_f = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 30 : 1)、白色固体として標的化合物 E-Y39 を得た (10 mg, 2 工程収率 19%)。

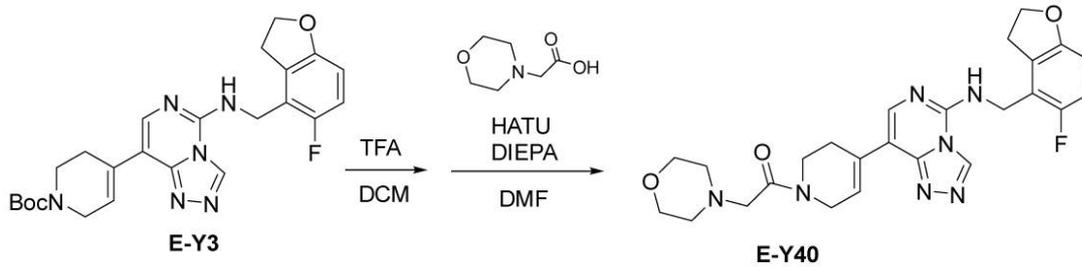
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.89 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 9.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 25.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.29 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 2.79 (s, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 530.1$.

実施例 40: 化合物 E-Y40 の合成

【0126】

【化47】



10

【0127】

化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (CAS 号: 148893-10-1) (76 mg, 0.2 mmol)、モルホリン-4-イル酢酸 (23 mg, 0.16 mmol) を添加し、6 時間反応し、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1, $R_f = 0.5$)、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y40 を得た (5 mg, 2 工程収率 10%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 30.0$ Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.67 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 494.2$.

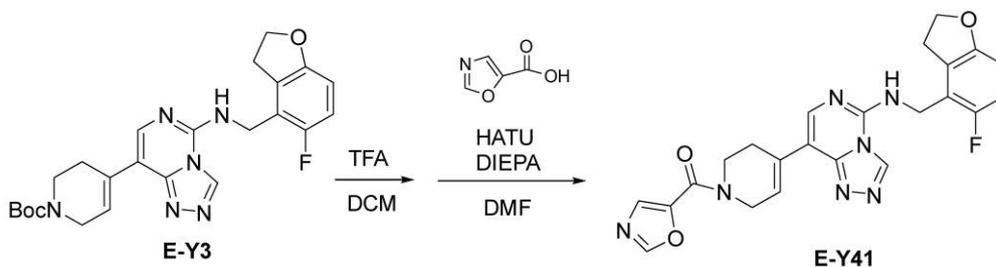
20

30

実施例 41: 化合物 E-Y41 の合成

【0128】

【化48】



40

【0129】

化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1

50

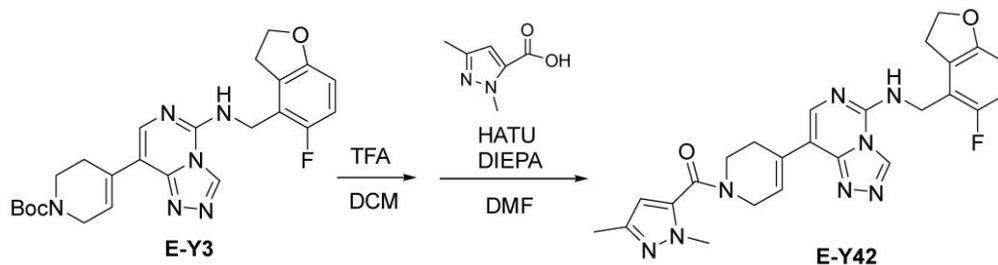
mLトリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに1mL DMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (76mg、0.2mmol)、オキサゾール-5-カルボン酸 (18mg、0.16mmol) を添加し、6時間反応し、TLCにより反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1、Rf = 0.5)、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y41 を得た (10mg、2工程収率22%)。

¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) 9.32 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.65 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 462.2.

実施例42: 化合物 E-Y42 の合成

【0130】

【化49】



【0131】

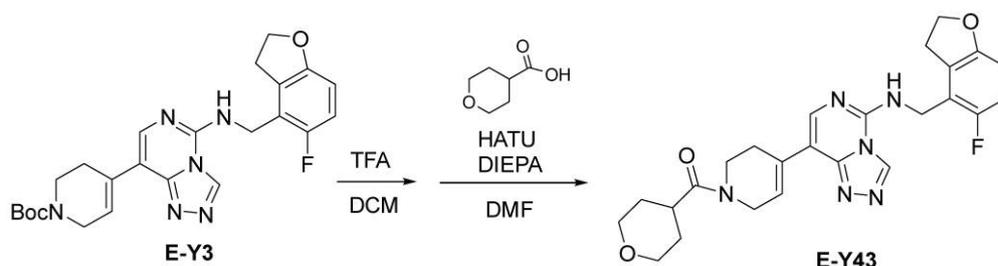
化合物 E-Y3 (46mg、0.1mmol) を3mLジクロロメタン (DCM) 及び1mLトリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに1mL DMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (76mg、0.2mmol)、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (22mg、0.16mmol) を添加し、6時間反応し、TLCにより反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1、Rf = 0.5)、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y42 を得た (10mg、2工程収率19%)。

¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) 9.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.52 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.39 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 489.2.

実施例43: 化合物 E-Y43 の合成

【0132】

【化50】



【0133】

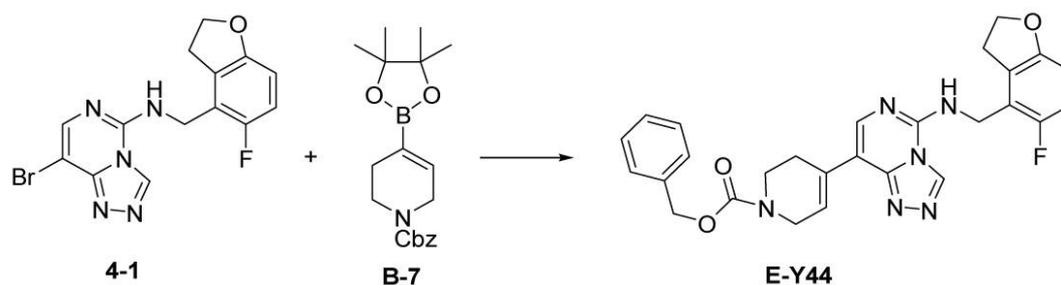
化合物 E - Y 3 (4 6 m g 、 0 . 1 m m o l) を 3 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 1 m L D M F 及び 0 . 1 m L ジイソプロピルエチルアミン (D I E P A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温で H A T U (7 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 、テトラヒドロピラン - 4 - カルボン酸 (2 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を添加し、6 時間反応し、T L C により反応の完了を示し (D C M : M e O H = 1 0 : 1 、 R f = 0 . 5) 、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 3 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 4 3 を得た (1 0 m g 、 2 工程収率 2 1 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 9 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 1 - 6 . 5 8 (m , 3 H) , 4 . 7 9 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (m , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 1 H) , 4 . 2 7 (s , 1 H) , 3 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 6 8 (m , 2 H) 。 L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 7 9 . 2 。

実施例 4 4 : 化合物 E - Y 4 4 の合成

【0134】

【化51】



【0135】

臭素化物 4 - 1 (7 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を 6 m L の 1 , 4 - ジオキサン及び 2 m L の濃度 2 M の N a ₂ C O ₃ 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 7 (1 3 7 m g 、 0 . 4 m m o l) を添加し、A r で置換し保護して、室温で 1 0 分間攪拌した。1 0 % 塩化アリルパラジウム (I I) 二量体 (7 . 3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 2 0 % 2 ' - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 6 - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - スルホン酸ナトリウム水和物 (2 1 . 2 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を添加し、A r の保護下、9 0 で 4 0 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (D C M : M e O H = 2 0 : 1) 、白色固体として標的化合物 E - Y 4 4 を得た (1 8 m g 、 3 6 %) 。

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

s, 2 H), 4.61 - 4.46 (m, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.28 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 2.58 (m, 2 H). LC-MS: [M+H]⁺ = 501.1.

実施例 45: 化合物 E-Y45 の合成

【0136】

【化52】



10

【0137】

化合物 E-Y3 (46 mg、0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でアクリル酸無水物 (20 mg、0.15 mmol) を添加し、1 時間反応し続け、TLC により反応の完了を示し (DCM: MeOH = 10:1、Rf = 0.5)、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 30:1)、白色固体として標的化合物 E-Y45 を得た (14 mg、2 工程収率 35%)。

20

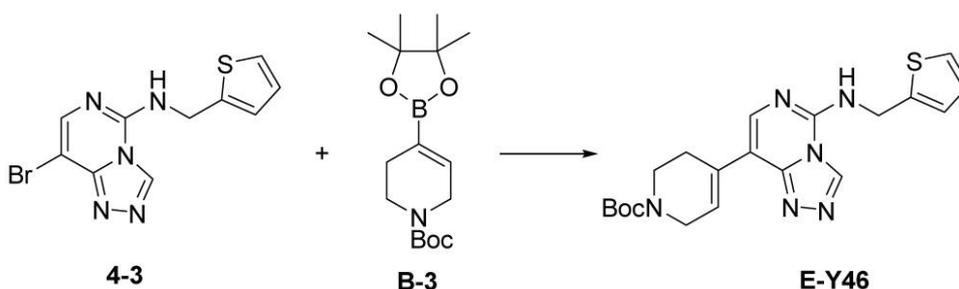
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 9.38 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 6.94 - 6.80 (m, 2 H), 6.79 - 6.68 (m, 1 H), 6.65 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H). LC-MS: [M+H]⁺ = 421.1.

30

実施例 46: 化合物 E-Y46 の合成

【0138】

【化53】



40

【0139】

臭素化物 4-3 (62 mg、0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na₂CO₃ 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-3 (123 mg、0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分

50

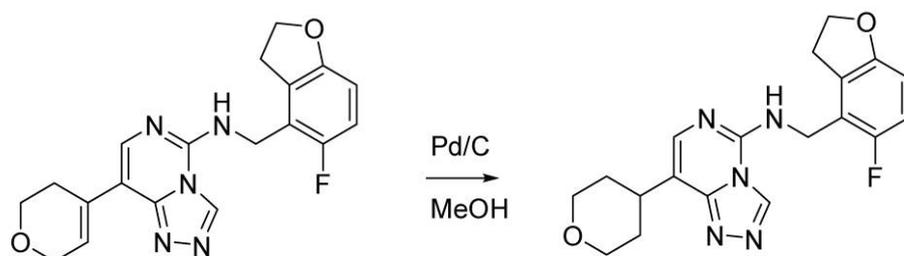
取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 4 6 を得た (32 mg、40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 412.1$.

実施例 47 : 化合物 E - Y 4 7 の合成

【0140】

【化54】



E-Y1

E-Y47

【0141】

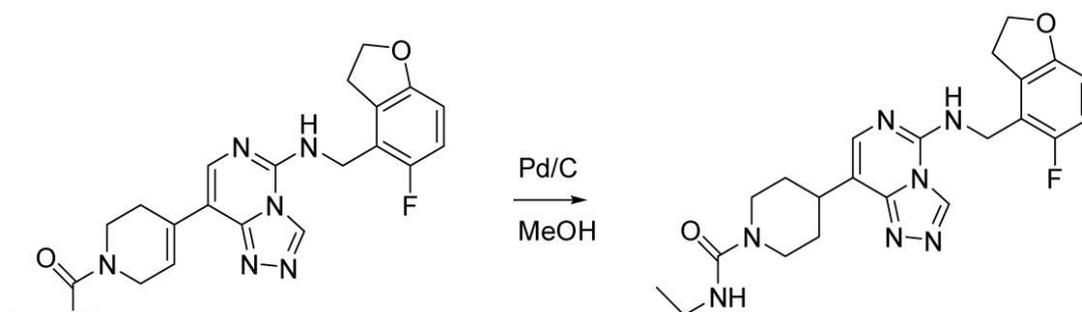
化合物 E - Y 1 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd / C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 4 7 を得た (8 mg、80%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 1.96 (m, 4H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 370.1$.

実施例 48 : 化合物 E - Y 4 8 の合成

【0142】

【化55】



E-Y17

E-Y48

【0143】

化合物 E - Y 1 7 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd / C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、白色固体として標的化合物 E - Y 4 8 を得た (5 mg、50%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 - 6.77 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.

10

20

30

40

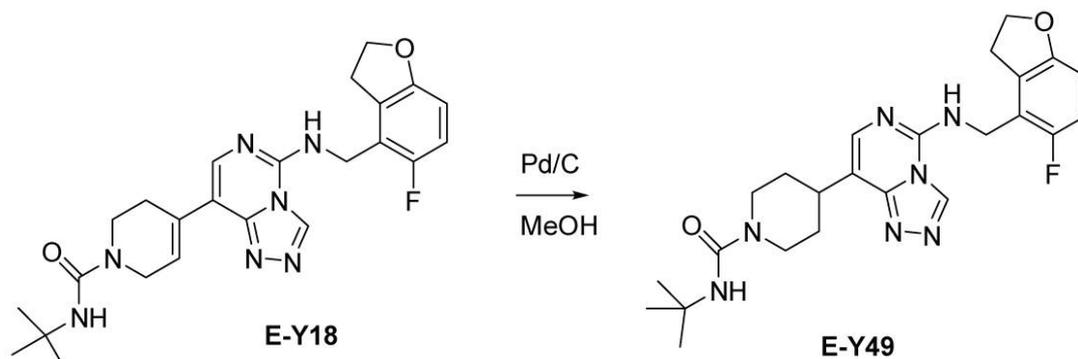
50

2.0 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 440.2。

実施例 49: 化合物 E-Y49 の合成

【0144】

【化56】



10

【0145】

化合物 E-Y18 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 20:1)、白色固体として標的化合物 E-Y49 を得た (6 mg、60%)。

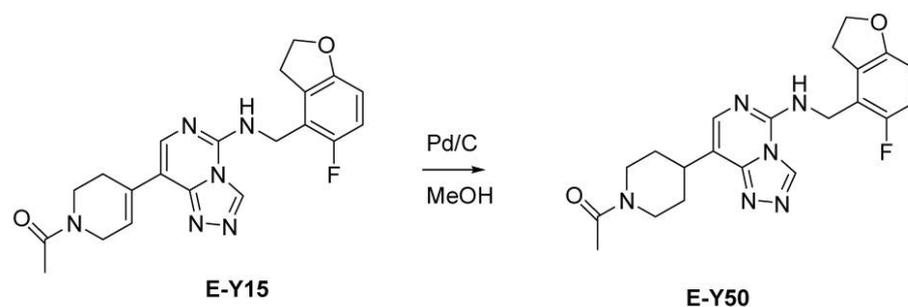
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 468.2。

実施例 50: 化合物 E-Y50 の合成

【0146】

【化57】



30

40

【0147】

化合物 E-Y15 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 20:1)、白色固体として標的化合物 E-Y50 を得た (7 mg、72%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 9.28 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H),

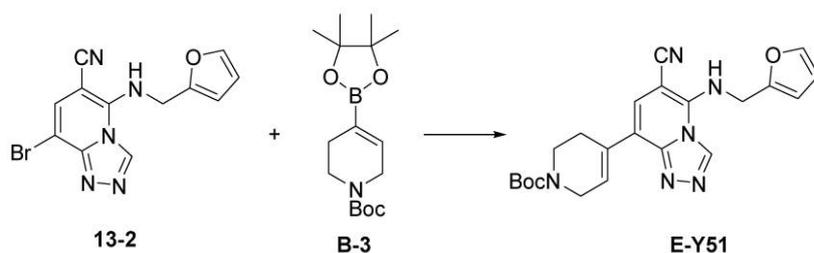
50

2.17 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411.2$.

実施例 51: 化合物 E-Y51 の合成

【0148】

【化58】



10

【0149】

臭素化物 13-2 (63 mg, 0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-3 (123 mg, 0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg, 0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg, 0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

で 40 分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 20:1)、白色固体として標的化合物 E-Y51 を得た (17 mg, 20%)。

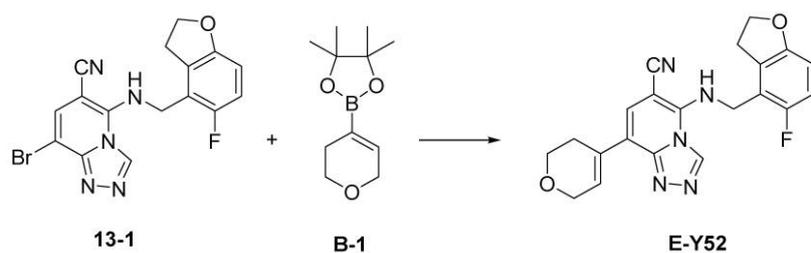
20

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 9.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 421.2$.

実施例 52: 化合物 E-Y52 の合成

【0150】

【化59】



30

【0151】

臭素化物 13-1 (77 mg, 0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-1 (84 mg, 0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg, 0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg, 0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

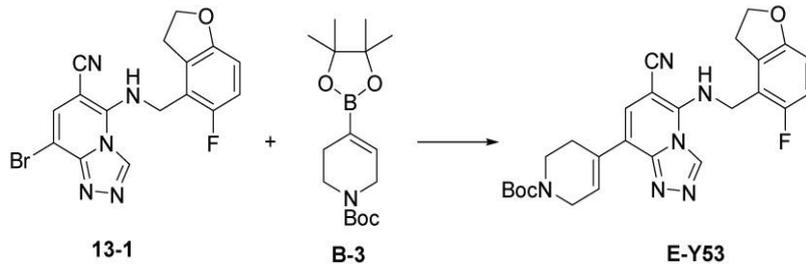
で 40 分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 20:1)、白色固体として標的化合物 E-Y52 を得た (20 mg, 21%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 392.2$ 。

40

実施例 53: 化合物 E-Y53 の合成

【0152】

【化60】



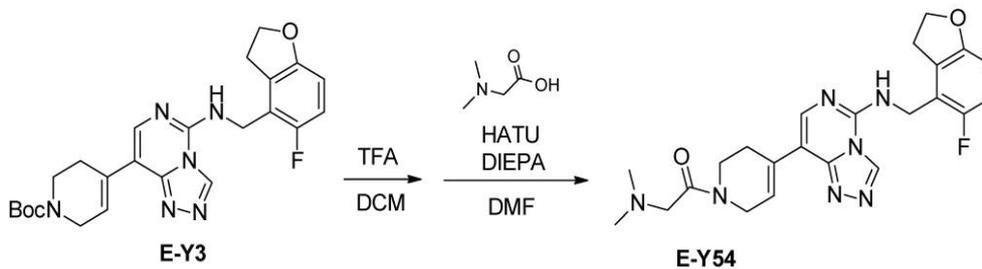
【0153】

臭素化物13-1(77mg、0.2mmol)を6mLの1,4-ジオキサン及び2mLの濃度2Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-3(123mg、0.4mmol)を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3mg、0.02mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2mg、0.04mmol)を添加し、Arの保護下、90°Cで40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、白色固体として標的化合物E-Y53を得た(13mg、14%)。LC-MS:[M+H]⁺=491.2。

実施例54:化合物E-Y54の合成

【0154】

【化61】



【0155】

化合物E-Y3(46mg、0.1mmol)を3mLジクロロメタン(DCM)及び1mLトリフルオロ酢酸(TFA)中に溶解し、室温で30分間撹拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに1mLDMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン(DIEPA)を添加し、撹拌しながら溶解し、室温でHATU(76mg、0.2mmol)、N,N-ジメチルグリシン(17mg、0.16mmol)を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物E-Y54を得た(6mg)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.54(d, J=3.3 Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 7.70(d, J=6.1 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 6.95(t, J=9.4 Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.69(d, J=4.6 Hz, 2H), 4.53(t, J=8.7 Hz, 2H), 4.24(d, J=41.1 Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 3.48(s, 2H), 3.29(t, J=8.7 Hz, 2H), 2.60(d, J=38.4 Hz, 2H), 2.37(s, 6H)。LC-MS:[M+H]⁺=452.2。

実施例55:化合物SL-ZYE-07の合成

【0156】

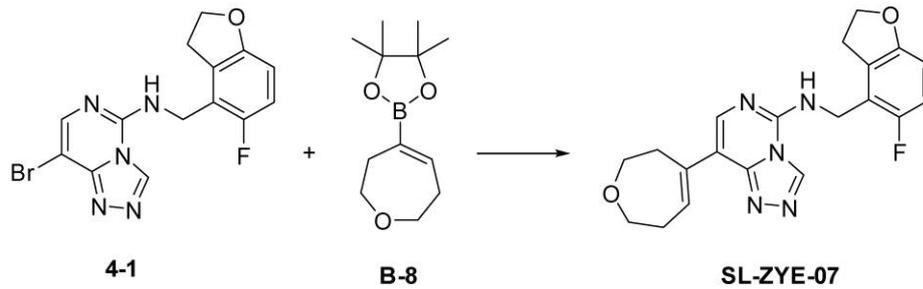
10

20

30

40

【化62】



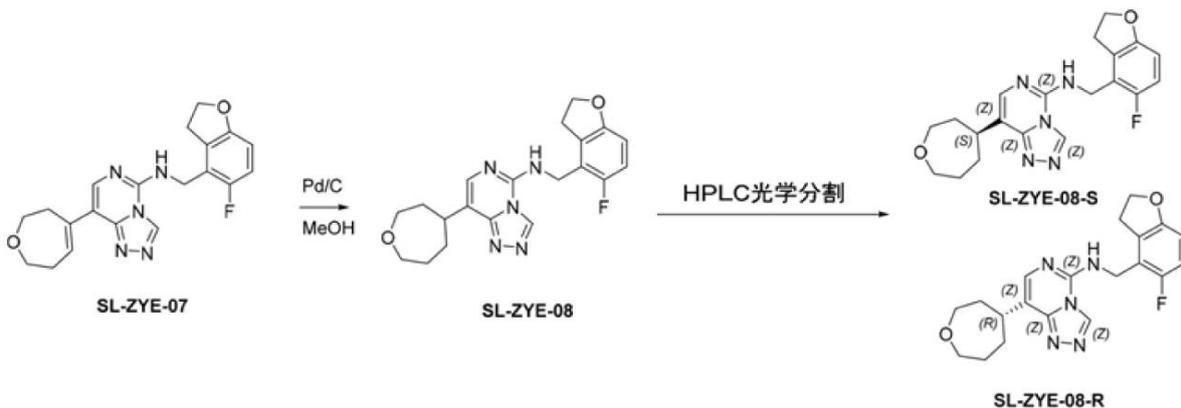
【0157】

臭素化物4-1 (72 mg、0.2 mmol) を6 mLの1,4-ジオキサン及び2 mLの濃度2 Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-8 (89 mg、0.4 mmol) を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20%2'-ジシクロロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Arの保護下、90°Cで40分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-07を得た(47 mg、62%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.91 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 4.65 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 4.51 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.45 (m, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$ 。

実施例56: 化合物SL-ZYE-08, SL-ZYE-08-S, SL-ZYE-08-Rの合成

【0158】

【化63】



【0159】

化合物SL-ZYE-07 (10 mg) を2 mLメタノール中に溶解し、10% Pd/C (5 mg) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-08を得た(8 mg、82%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}-d_4$) 9.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 1H), 6.56 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.69 (ddd, $J=19.0, 10.7, 6.3$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.84 (dd, $J=9.$

10

20

30

40

50

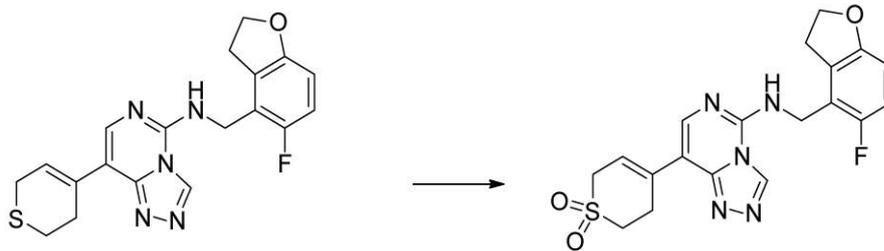
0, 5.1 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 384.2$.

SL-ZYE-08は、さらに、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して一对の光学純粋な化合物SL-ZYE-08-S及びSL-ZYE-08-Rが得られる。単離条件：(キラルカラム：Chiralcel OD-3、4.6mm×250mm、粒子径：3µm、移動相：n-ヘキサン：イソプロパノール=50：50、流速=1ml/分間、2個の成分が得られ、成分1(Rt=17.085分間)；成分2(Rt=18.627分間)であった。前記キラルクロマトグラフィーカラム単離方法は、当業者既知の一般的な方法であった。

実施例57：化合物SL-ZYE-09の合成

【0160】

【化64】



E-Y2

SL-ZYE-09

【0161】

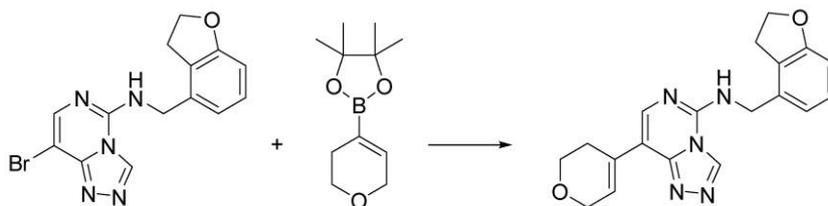
E-Y2(5mg)を1mLジクロロメタン中に溶解し、mCPBA(メタクロロ過安息香酸)(2mg)を添加し、Arで置換し保護して、室温で120分間撹拌した。減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-ZYE-09を得た(2mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 9.46(s, 1H), 8.70(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.12(t, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.01-6.85(m, 1H), 6.70(dd, $J=8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.69(d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.54(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.37(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.28(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.17(d, $J=5.3$ Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416.1$.

実施例58：化合物SL-ZYE-11の合成

【0162】

【化65】



4-4

B-1

SL-ZYE-11

【0163】

臭素化物4-4(69mg、0.2mmol)を6mLの1,4-ジオキサン及び2mLの濃度2Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-1(84mg、0.4mmol)を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3mg、0.02mmol)、20%2'-ジシクロロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2mg、0.04mmol)を添加し、Arの保護下、90で

10

20

30

40

50

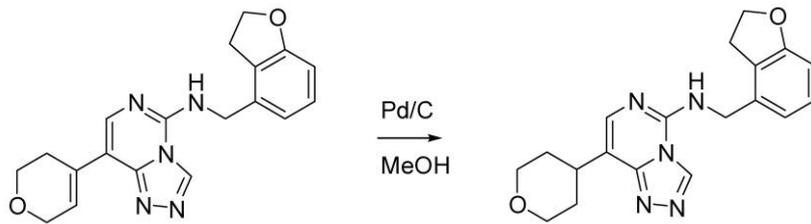
40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-11を得た(17mg)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}-d_4$) 9.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.53 (s, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 350.2$.

実施例59: 化合物SL-ZYE-14の合成

【0164】

【化66】



SL-ZYE-11

SL-ZYE-14

【0165】

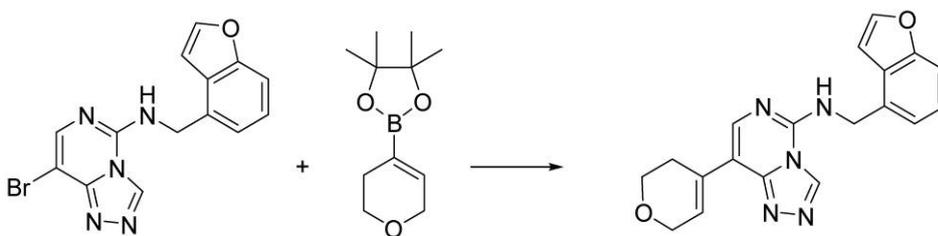
化合物SL-ZYE-11(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(5mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-14を得た(5mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.41 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.09 (ddd, $J = 15.4, 7.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 352.2$.

実施例60: 化合物SL-ZYE-17の合成

【0166】

【化67】



4-5

B-1

SL-ZYE-17

【0167】

臭素化物4-5(68mg、0.2mmol)を6mLの1,4-ジオキサン及び2mLの濃度2Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-1(84mg、0.4mmol)を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3mg、0.02mmol)、20%2'-ジシクロロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、標的化合物 SL-ZYE-17 を得た (17 mg)。

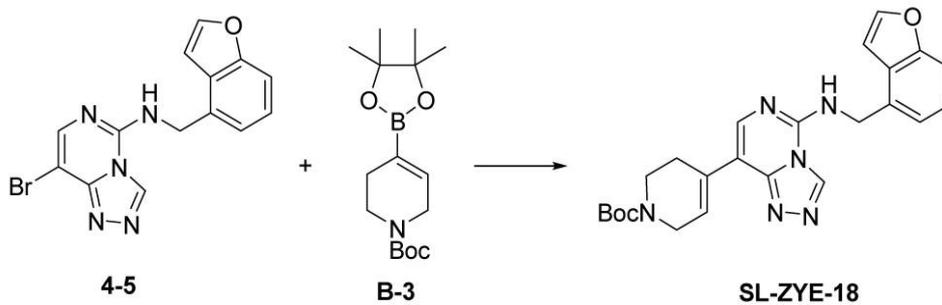
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.26 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 348.1$.

10

実施例 61: 化合物 SL-ZYE-18 の合成

【0168】

【化68】



20

【0169】

臭素化物 4-5 (68 mg、0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-3 (123 mg、0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間撹拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg、0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg、0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、標的化合物 SL-ZYE-18 を得た (15 mg)。

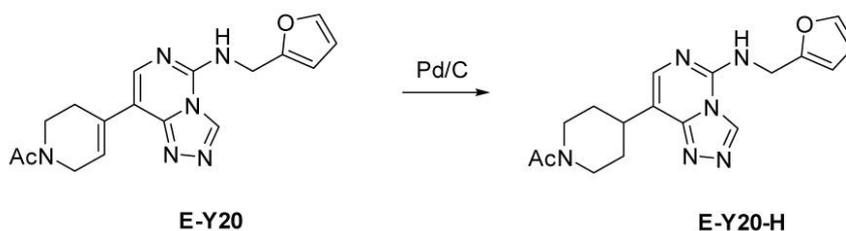
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 447.1$.

実施例 62: 化合物 E-Y20-H の合成

【0170】

【化69】



40

【0171】

化合物 E-Y20 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (3 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し

50

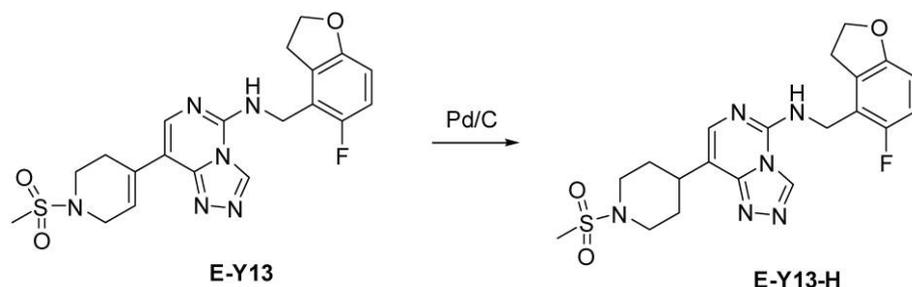
(DCM : MeOH = 20 : 1)、標的化合物 E - Y 2 0 - H を得た (4 mg、40%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 9.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 12.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 341.1$.

実施例 63 : 化合物 E - Y 13 - H の合成

【0172】

【化70】



【0173】

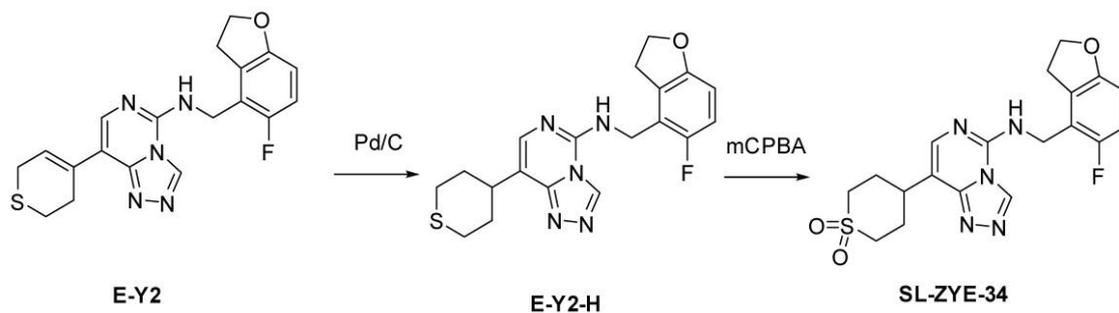
化合物 E - Y 13 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM : MeOH = 20 : 1)、標的化合物 E - Y 13 - H を得た (7 mg、71%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.41 (s, 1H), 8.48 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+ = 447.2$.

実施例 64 : 化合物 E - Y 2 - H と SL - ZYE - 34 の合成

【0174】

【化71】



【0175】

化合物 E - Y 2 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (5 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、溶媒を乾燥までエバポレーターで蒸発させ、E - Y 2 - H を得た。LC-MS: $[M+H]^+ = 386.1$.

5 mg の E - Y 2 - H を 1 mL ジクロロメタン溶液に溶解し、溶液中に mCPBA (5 mg) を添加し、室温で 3 時間反応し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - ZYE - 34 を得た (1.5 mg)。

10

20

30

40

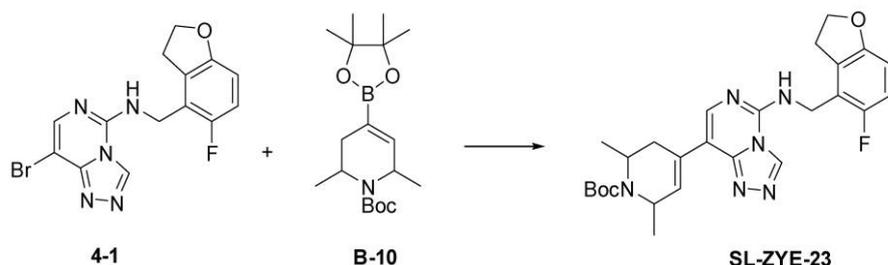
50

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 9.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 5H), 3.17 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.55 - 2.33 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+ = 418.2$.

実施例 65: 化合物 SL-ZYE-23 の合成

【0176】

【化72】



10

【0177】

臭素化物 4-1 (72 mg, 0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-10 (101 mg, 0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg, 0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg, 0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

で 40 分間反応し続け、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM: MeOH = 20:1)、標的化合物 SL-ZYE-23 を得た (14 mg)。

20

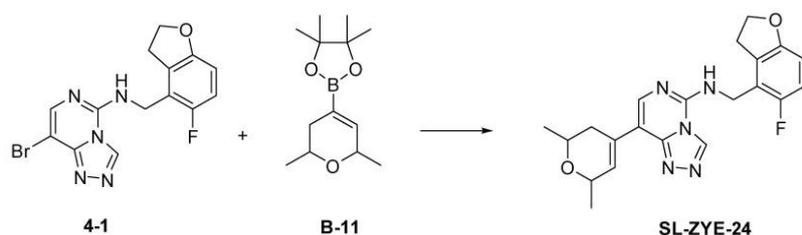
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 495.3$.

30

実施例 66: 化合物 SL-ZYE-24 の合成

【0178】

【化73】



40

【0179】

臭素化物 4-1 (72 mg, 0.2 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B-11 (95 mg, 0.4 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (7.3 mg, 0.02 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (21.2 mg, 0.04 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

50

で40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-24を得た(21mg)。

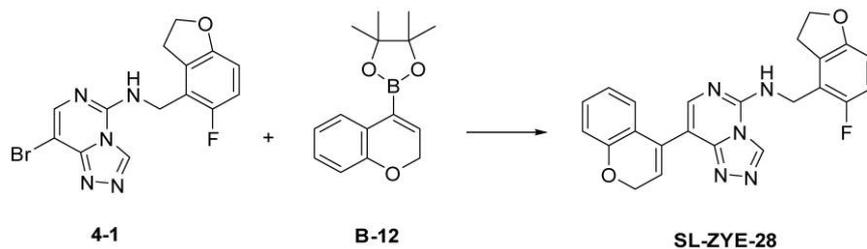
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 16.4$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396.2$.

10

実施例67: 化合物SL-ZYE-28の合成

【0180】

【化74】



20

【0181】

臭素化物4-1(72mg、0.2mmol)を6mLの1,4-ジオキサン及び2mLの濃度2Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-12(103mg、0.4mmol)を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(7.3mg、0.02mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(21.2mg、0.04mmol)を添加し、Arの保護下、90

で40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し(DCM:MeOH=20:1)、標的化合物SL-ZYE-28を得た(27mg、32%)。

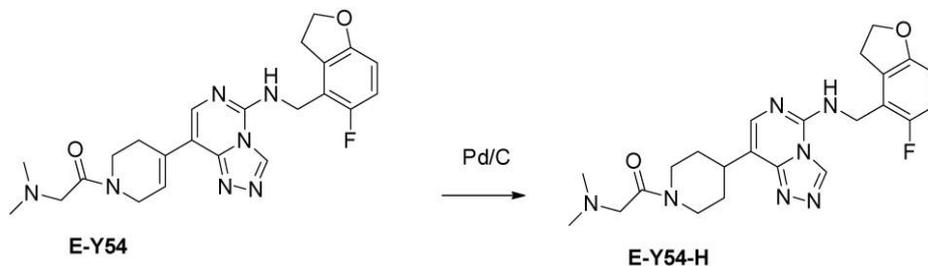
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 9.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 4H), 6.68 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 6.17 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 416.2$.

実施例68: 化合物E-Y54-Hの合成

【0182】

【化75】



40

【0183】

化合物E-Y54(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(5mg

50

)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し (DCM:MeOH=20:1)、標的化合物E-Y54-Hを得た(5mg)。

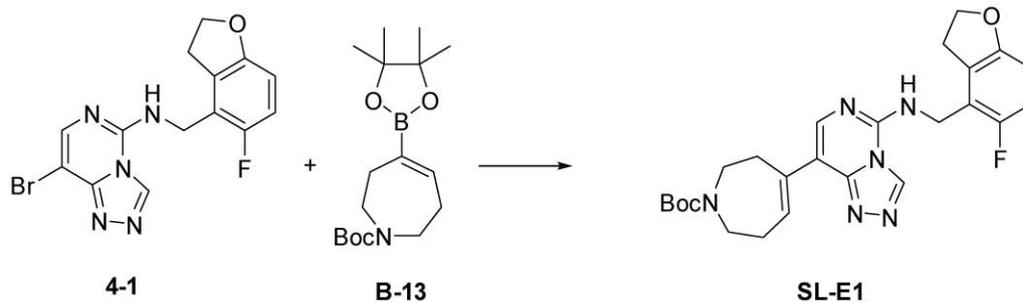
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) 9.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.65 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.70 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=16.9, 6.6$ Hz, 2H), 3.36 (dd, $J=10.0, 7.6$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454.2$.

10

実施例69: 化合物SL-E1の合成

【0184】

【化76】



20

【0185】

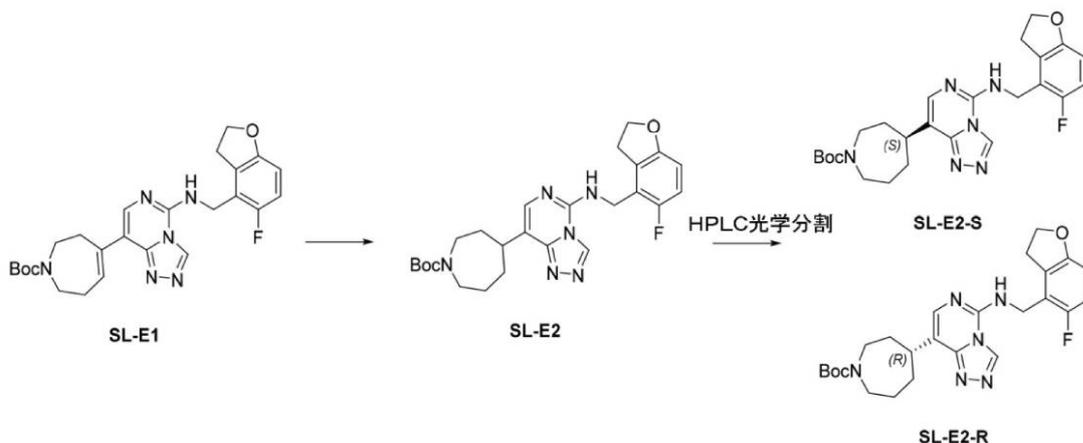
臭素化物4-1(36mg, 0.1mmol)を6mLの1,4-ジオキサン及び2mLの濃度2Mの Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステルB-13(64mg, 0.2mmol)を添加し、Arで置換し保護して、室温で10分間撹拌した。10%塩化アリルパラジウム(II)二量体(3.5mg, 0.01mmol)、20%2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物(11mg, 0.02mmol)を添加し、Arの保護下、90で40分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E1を得た(11mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 481.2$ 。

30

実施例70: 化合物SL-E2の合成

【0186】

【化77】



40

【0187】

化合物SL-E1(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(5mg

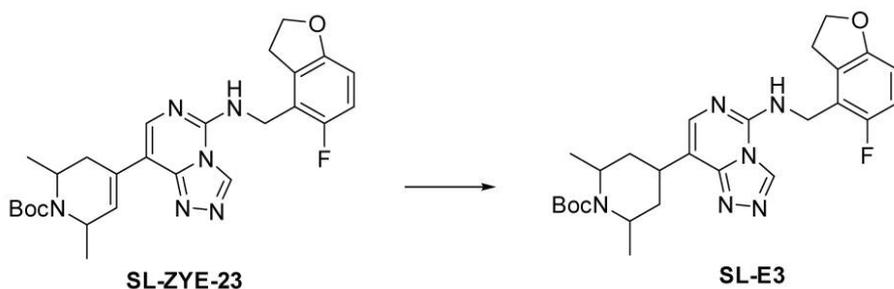
50

)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E2を得た(7mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 483.2$ 。
実施例56を参照して、SL-E2は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的純粋な化合物SL-E2-S及びSL-E2-Rが得られた。

実施例71: 化合物SL-E3の合成

【0188】

【化78】



10

【0189】

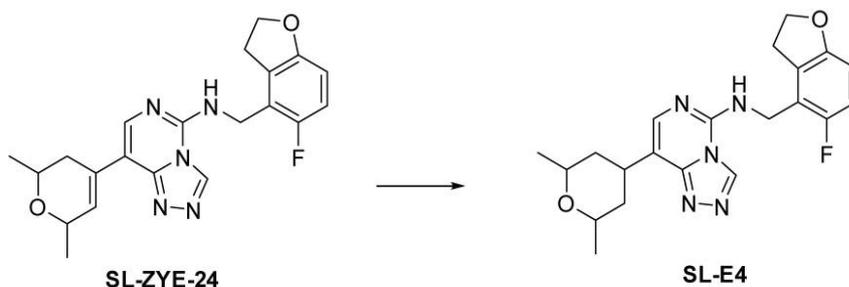
化合物SL-E3(9mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E3を得た(5mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 497.2$ 。

20

実施例72: 化合物SL-E4の合成

【0190】

【化79】



30

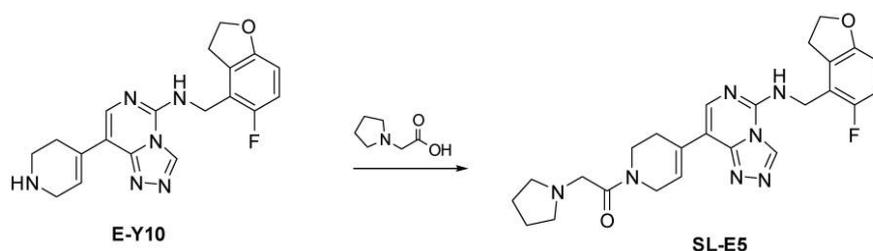
【0191】

化合物SL-E3(9mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E4を得た(5mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 398.1$ 。

実施例73: 化合物SL-E5の合成

【0192】

【化80】



40

【0193】

化合物E-Y10(20mg)を1mLDMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU(38mg)及び2-

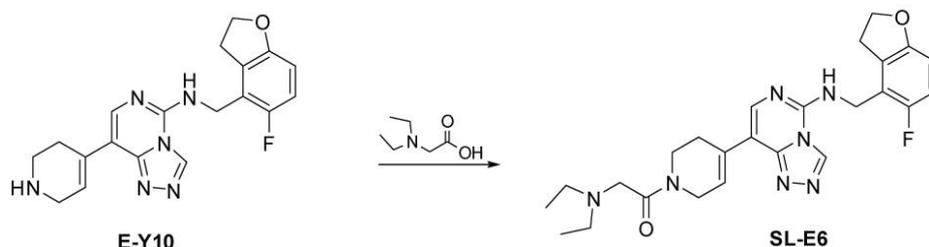
50

(1-ピロリジニル)酢酸(CAS:37386-15-5)(13mg)を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E5を得た(3mg)。LC-MS:[M+H]⁺=478.2。

実施例74:化合物SL-E6の合成

【0194】

【化81】



10

【0195】

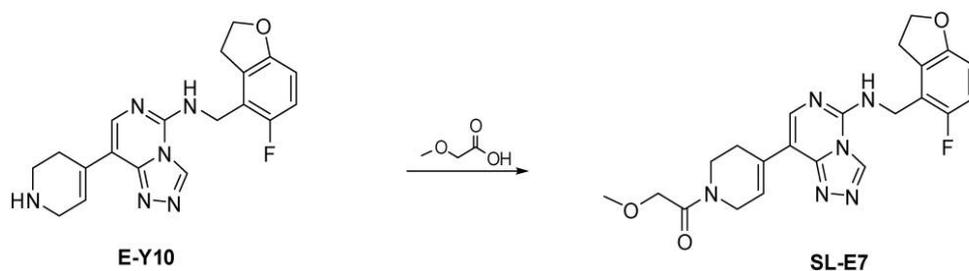
化合物E-Y10(20mg)を1mLDMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU(38mg、0.1mmol)及びN,N-ジエチルグリシン(13mg、0.1mmol)を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E6を得た(6mg)。LC-MS:[M+H]⁺=480.2。

20

実施例75:化合物SL-E7の合成

【0196】

【化82】



30

【0197】

化合物E-Y10(20mg)を1mLDMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU(38mg)及びメトキシ酢酸(CAS:625-45-6)を添加し(9mg)、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E7を得た(2mg)。LC-MS:[M+H]⁺=439.2。

40

実施例76:化合物SL-E8の合成

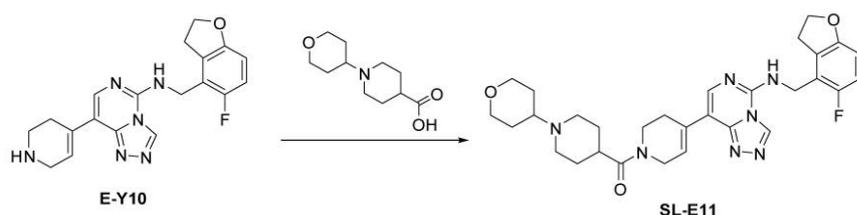
【0198】

標的化合物 SL-E10 を得た (6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 492.2$ 。

実施例 79: 化合物 SL-E11 の合成

【0204】

【化86】



10

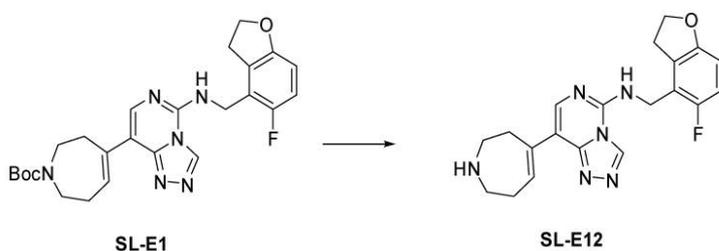
【0205】

化合物 E-Y10 (20 mg) を 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (38 mg、0.1 mmol) 及び酸 (CAS号: 1158712-36-7) (22 mg、0.1 mmol) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E11 を得た (7 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 562.2$ 。

実施例 80: 化合物 SL-E12 の合成

【0206】

【化87】



20

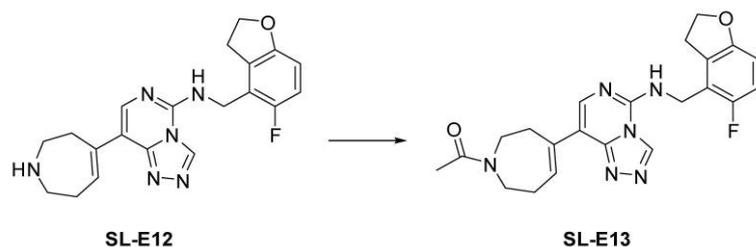
【0207】

化合物 SL-E1 (96 mg、0.2 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、濃縮後にそのまま HPLC により単離し、生成物 SL-E12 を得た (50 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 381.2$ 。

実施例 81: 化合物 SL-E13 の合成

【0208】

【化88】



30

40

【0209】

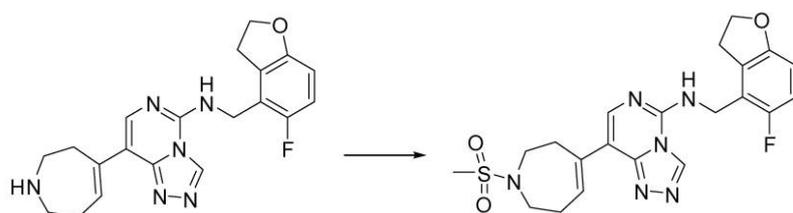
SL-E12 (25 mg) を 1 mL ジクロロメタン 及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で酢酸無水物 (Ac_2O 、15 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示した後、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E13 を得た (6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 423.2$ 。

実施例 82: 化合物 SL-E14 の合成

50

【0210】

【化89】



SL-E12

SL-E14

10

【0211】

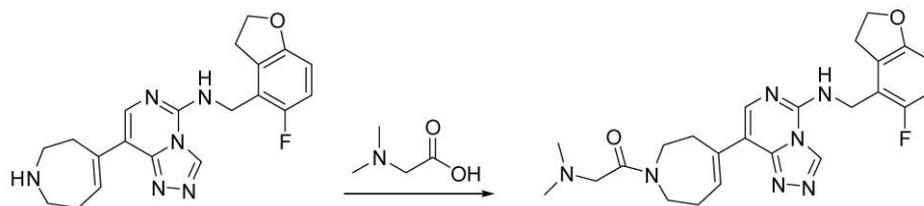
SL-E12 (10 mg) を 1 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でメタンスルホン酸無水物 (Ms_2O 、8 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示した後、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E14 を得た (3 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.44 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 459.2$ 。

20

実施例 83: 化合物 SL-E15 の合成

【0212】

【化90】



SL-E12

SL-E15

30

【0213】

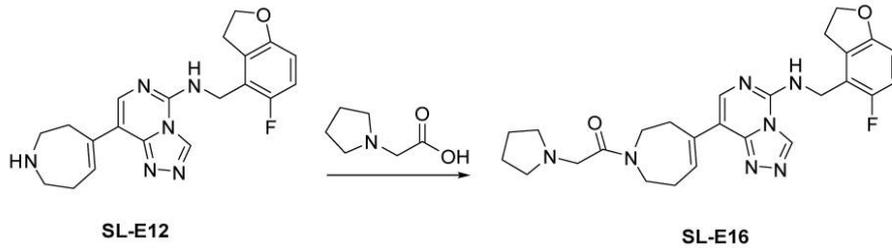
化合物 SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (38 mg、0.1 mmol) 及び N,N-ジメチルグリシン (11 mg、0.1 mmol) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E15 を得た (2 mg)。LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 466.3$ 。

40

実施例 84: 化合物 SL-E16 の合成

【0214】

【化91】



10

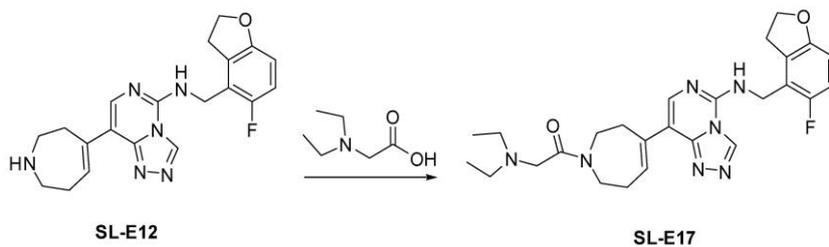
【0215】

化合物SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を1 mL DMF 及び0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (38 mg、0.1 mmol) 及び2-(1-ピロリジニル)酢酸 (CAS: 37386-15-5) (14 mg) を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E16を得た(2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 492.2$ 。

実施例85: 化合物SL-E17の合成

【0216】

【化92】



20

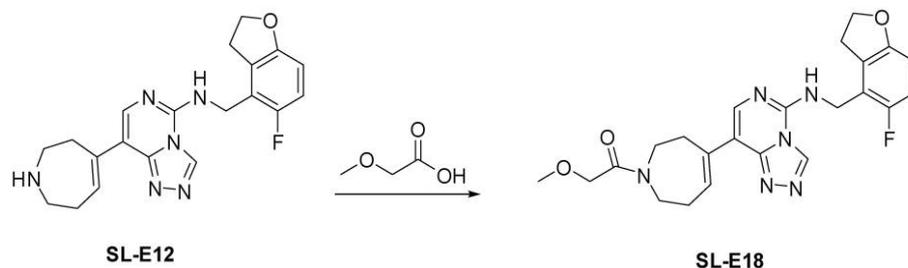
【0217】

化合物SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を1 mL DMF 及び0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (38 mg、0.1 mmol) 及びN,N-ジエチルグリシン (13 mg) を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E17を得た(2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 494.4$ 。

実施例86: 化合物SL-E18の合成

【0218】

【化93】



30

40

【0219】

化合物SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を1 mL DMF 及び0.1 mL ジイ

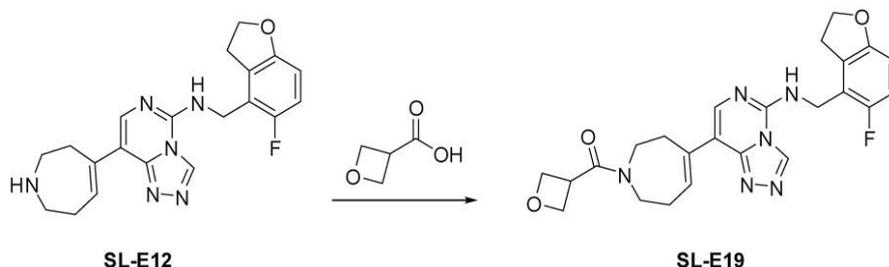
50

ソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (38 mg) 及びメトキシ酢酸 (CAS: 625-45-6) (11 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E18 を得た (3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 453.2$ 。

実施例 87: 化合物 SL-E19 の合成

【0220】

【化94】



10

【0221】

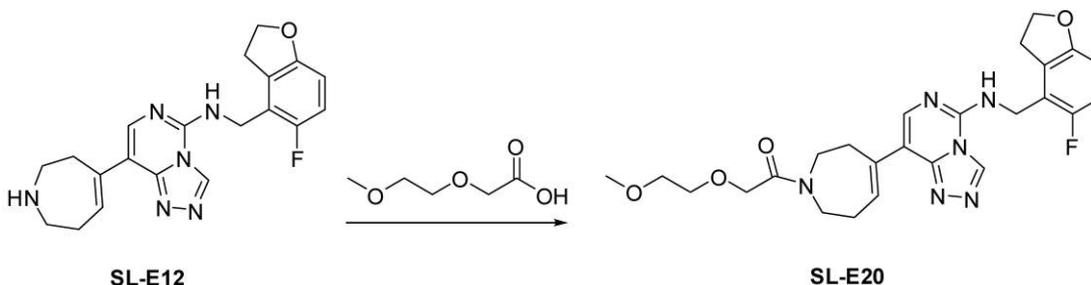
化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) を 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (38 mg, 0.1 mmol) 及び酸 (オキセタン-3-カルボン酸, oxetane-3-carboxylic acid) (10 mg, 0.1 mmol) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E19 を得た (1.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 465.2$ 。

20

実施例 88: 化合物 SL-E20 の合成

【0222】

【化95】



30

【0223】

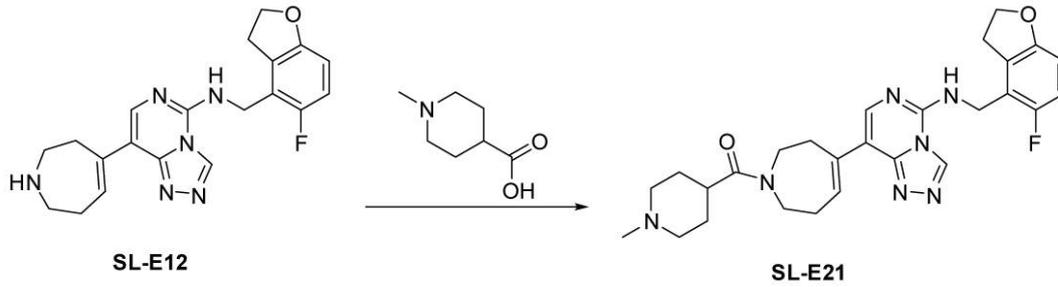
化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) を 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (38 mg) 及び 2-(2-メトキシエトキシ)酢酸 (CAS号: 16024-56-9) (15 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E20 を得た (2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 497.2$ 。

40

実施例 89: 化合物 SL-E21 の合成

【0224】

【化96】



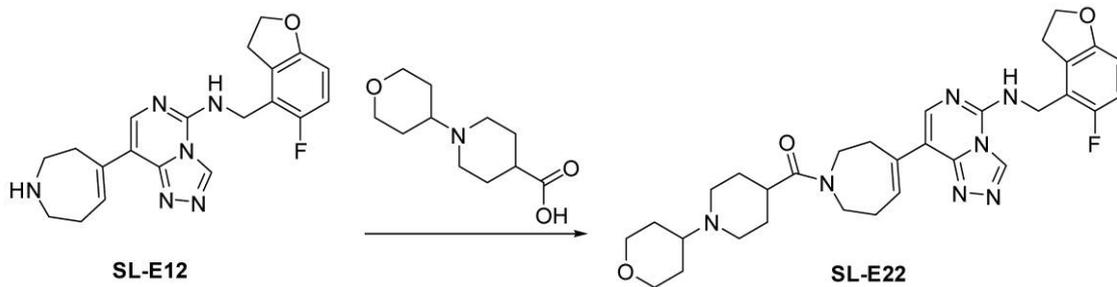
【0225】

化合物SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を1 mL DMF 及び0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (38 mg、0.1 mmol) 及び1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (15 mg、0.1 mmol) を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E21を得た (3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 506.2$ 。

実施例90: 化合物SL-E22の合成

【0226】

【化97】



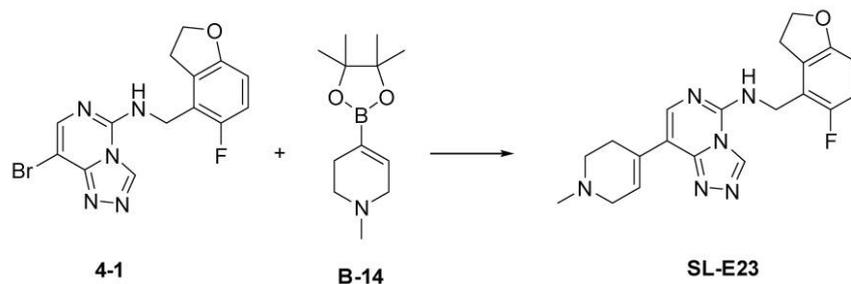
【0227】

化合物SL-E12 (19 mg、0.05 mmol) を1 mL DMF 及び0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でHATU (38 mg、0.1 mmol) 及び酸 (CAS号: 1158712-36-7) (22 mg、0.1 mmol) を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E22を得た (0.8 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 576.2$ 。

実施例91: 化合物SL-E23の合成

【0228】

【化98】



【0229】

臭素化物4-1 (36 mg、0.1 mmol) を6 mL の1,4-ジオキサン及び2 mL

10

20

30

40

50

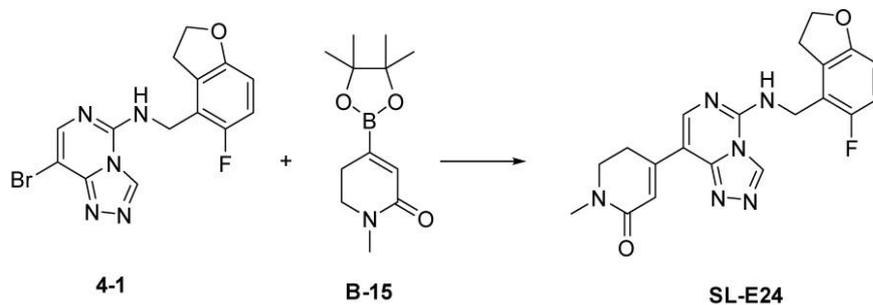
の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 14 (44 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、白色固体として標的化合物 SL - E 23 を得た (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.56 (m, 3H). LC - MS: [M + H]⁺ = 381.2。

10

実施例 92: 化合物 SL - E 24 の合成

【0230】

【化99】



20

【0231】

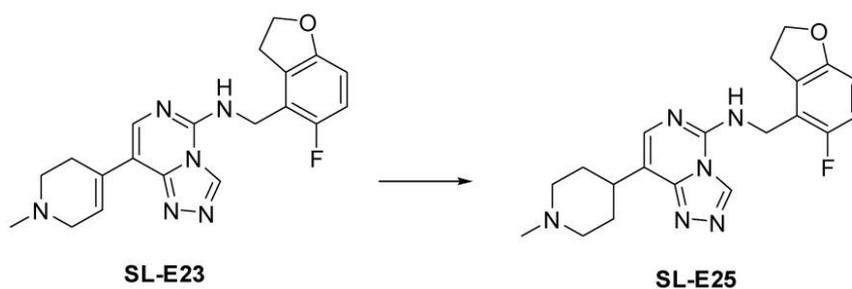
臭素化物 4 - 1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4 - ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル B - 15 (47 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 24 を得た (3.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD + CDCl₃) 9.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (m, 2H). LC - MS: [M + H]⁺ = 395.1。

30

実施例 93: 化合物 SL - E 25 の合成

【0232】

【化100】



40

50

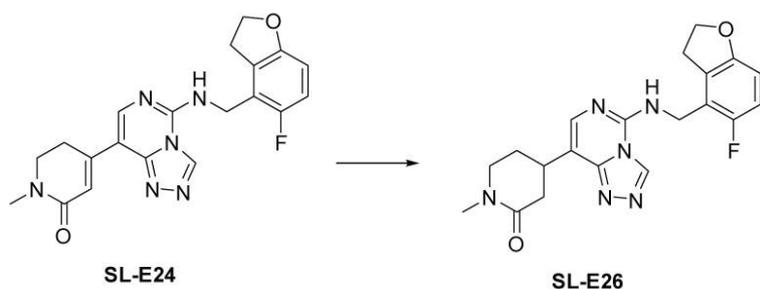
【0233】

化合物 SL-E23 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E25 (5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 4H). LC-MS: [M+H]⁺ = 383.2.

実施例 94: 化合物 SL-E26 の合成

【0234】

【化101】



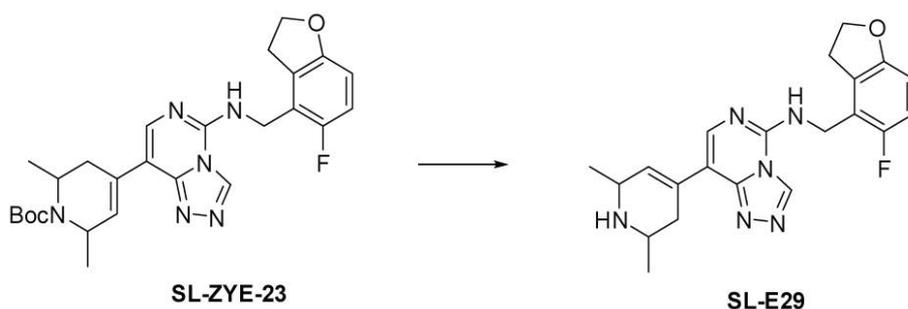
【0235】

化合物 SL-E24 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E26 を得た (2 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.94 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 397.2.

実施例 95: 化合物 SL-E29 の合成

【0236】

【化102】



【0237】

化合物 SL-ZYE-23 (50 mg, 0.1 mmol) を 3 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で 30 分間攪拌し、濃縮後にそのまま HPLC により単離し、生成物 SL-E29 を得た (38 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ = 395.2.

実施例 96: 化合物 SL-E30 の合成

【0238】

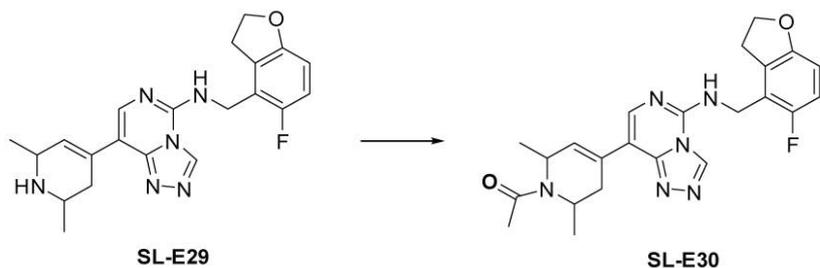
10

20

30

40

【化103】



【0239】

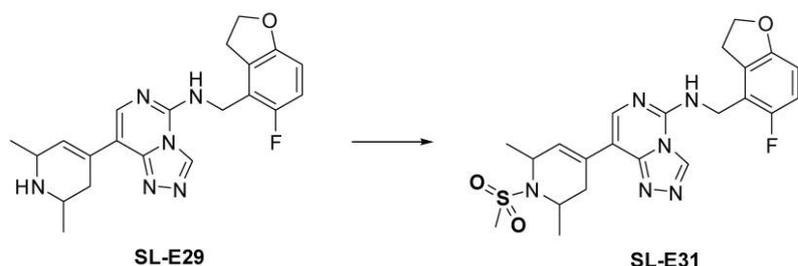
SL-E29 (10 mg) を 1 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で酢酸無水物 (Ac_2O , 8 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示した後、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E30 を得た (4 mg)。LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 437.2$ 。

10

実施例 97: 化合物 SL-E31 の合成

【0240】

【化104】



20

【0241】

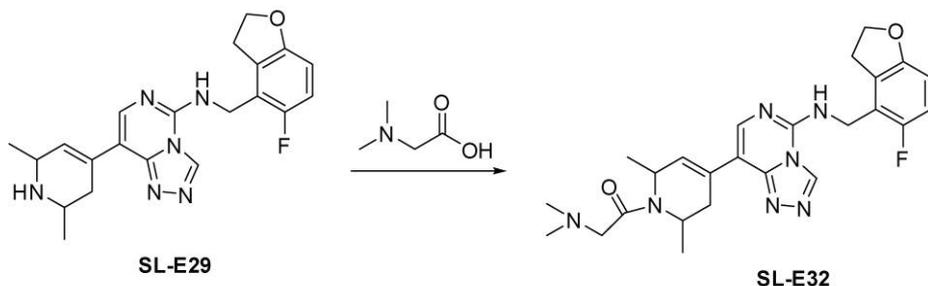
SL-E29 (10 mg) を 1 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でメタンスルホン酸無水物 (Ms_2O , 7 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示した後、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E31 を得た (3 mg)。LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 473.2$ 。

30

実施例 98: 化合物 SL-E32 の合成

【0242】

【化105】



40

【0243】

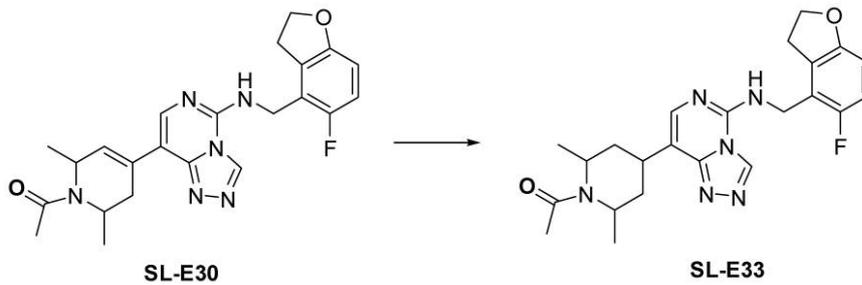
化合物 SL-E29 (12 mg) を 1 mL DMF 及び 0.1 mL ジイソプロピルエチルアミン (DIEPA) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温で HATU (30 mg) 及び N,N-ジメチルグリシン (9 mg) を添加し、1 時間反応し、TLC により反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E32 を得た (4 mg)。LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 480.2$ 。

50

実施例 99 : 化合物 SL - E 33 の合成

【 0 2 4 4 】

【 化 1 0 6 】



10

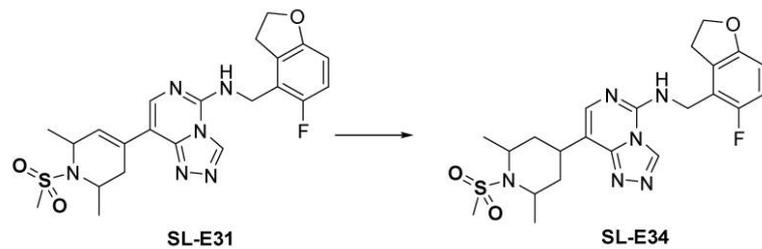
【 0 2 4 5 】

化合物 SL - E 3 0 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 3 3 を得た (4 m g) 。 LC - MS : [M + H] ⁺ = 4 3 9 . 2

実施例 100 : 化合物 SL - E 3 4 の合成

【 0 2 4 6 】

【 化 1 0 7 】



20

【 0 2 4 7 】

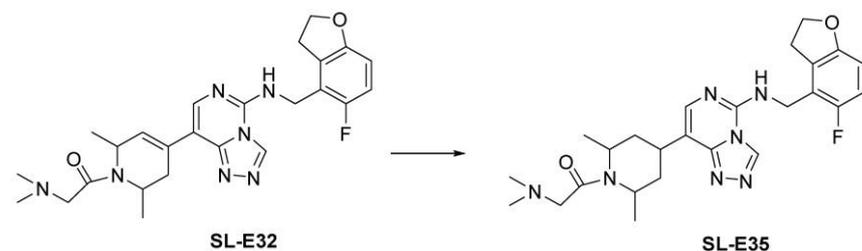
化合物 SL - E 3 1 (9 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 3 4 を得た (4 m g) 。 LC - MS : [M + H] ⁺ = 4 7 5 . 2

30

実施例 101 : 化合物 SL - E 3 5 の合成

【 0 2 4 8 】

【 化 1 0 8 】



40

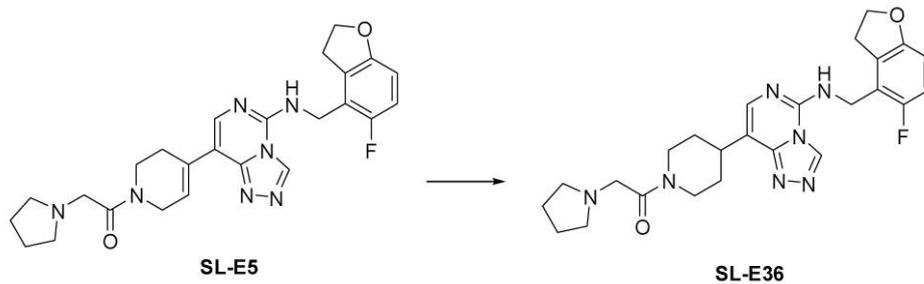
【 0 2 4 9 】

化合物 SL - E 3 2 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 3 5 を得た (4 m g) 。 LC - MS : [M + H] ⁺ = 4 8 2 . 2

実施例 102 : 化合物 SL - E 3 6 の合成

【 0 2 5 0 】

【化109】



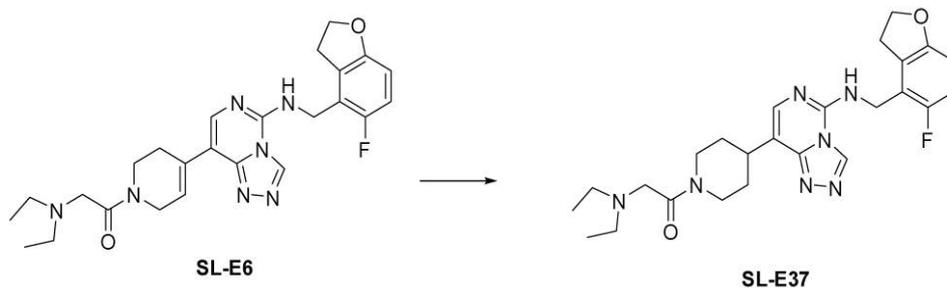
【0251】

化合物SL-E5(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E36を得た(5mg)。LC-MS:[M+H]⁺=480.2。
実施例103:化合物SL-E37の合成

10

【0252】

【化110】



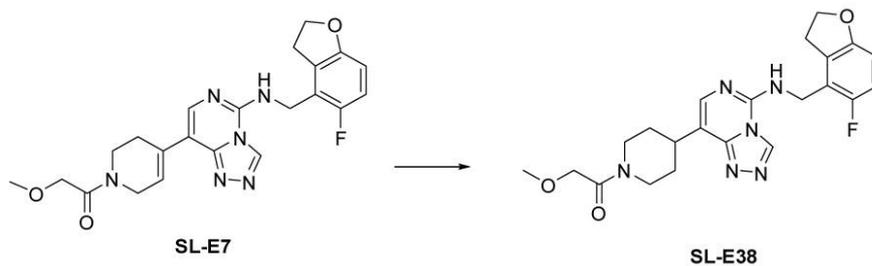
20

【0253】

化合物SL-E6(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E37を得た(5mg)。LC-MS:[M+H]⁺=482.2。
実施例104:化合物SL-E38の合成

【0254】

【化111】



30

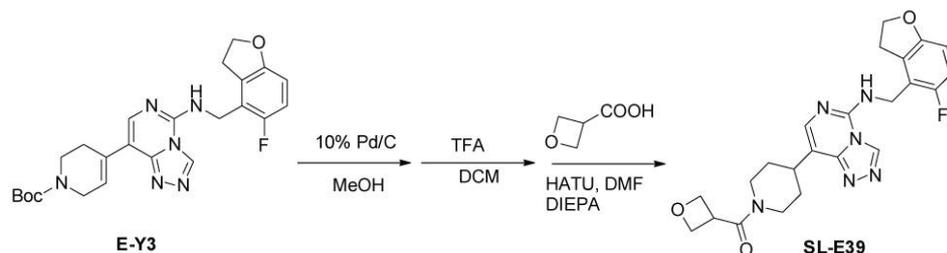
【0255】

化合物SL-E7(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E38を得た(5mg)。LC-MS:[M+H]⁺=441.2。
実施例105:化合物SL-E39の合成

40

【0256】

【化 1 1 2】



10

【 0 2 5 7】

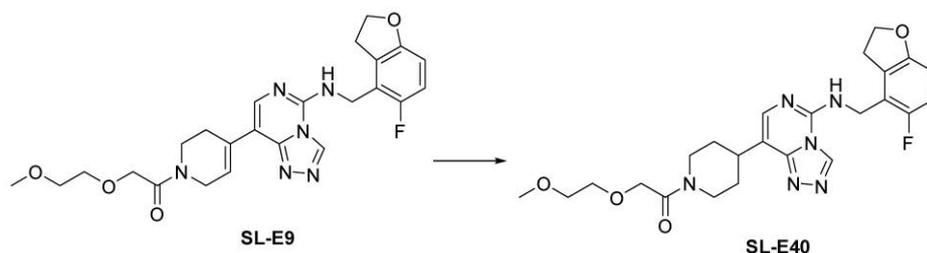
化合物 E - Y 3 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で3時間反応し、珪藻土で濾過し、濾液を乾燥までエバポレーターで蒸発させた後、3 mL ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、再び 1 m L D M F 及び 0 . 1 m L ジイソプロピルエチルアミン (D I E P A) 中に溶解し、室温で H A T U (1 5 m g) 及び酸 (オキセタン - 3 - カルボン酸、oxetane - 3 - carboxylic acid) (9 m g) を添加し、1時間反応し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 S L - E 3 9 を得た (0 . 7 m g) 。 L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 5 3 . 4 。

20

実施例 1 0 6 : 化合物 S L - E 4 0 の合成

【 0 2 5 8】

【化 1 1 3】



30

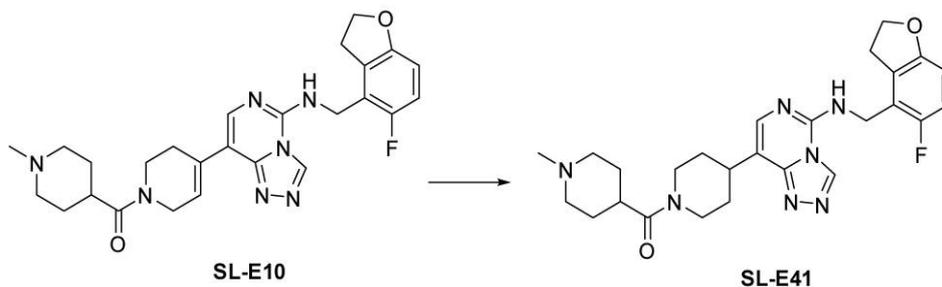
【 0 2 5 9】

化合物 S L - E 9 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 S L - E 4 0 を得た (5 m g) 。 L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 8 5 . 2 。

実施例 1 0 7 : 化合物 S L - E 4 1 の合成

【 0 2 6 0】

【化 1 1 4】



40

【 0 2 6 1】

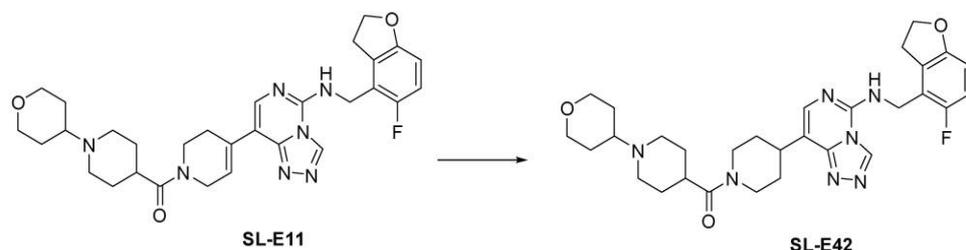
S L - E 1 0 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 S L - E 4 1 を得た (5 m g) 。 L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 9 4 . 3 。

50

実施例 108 : 化合物 SL - E 42 の合成

【 0 2 6 2 】

【 化 1 1 5 】



10

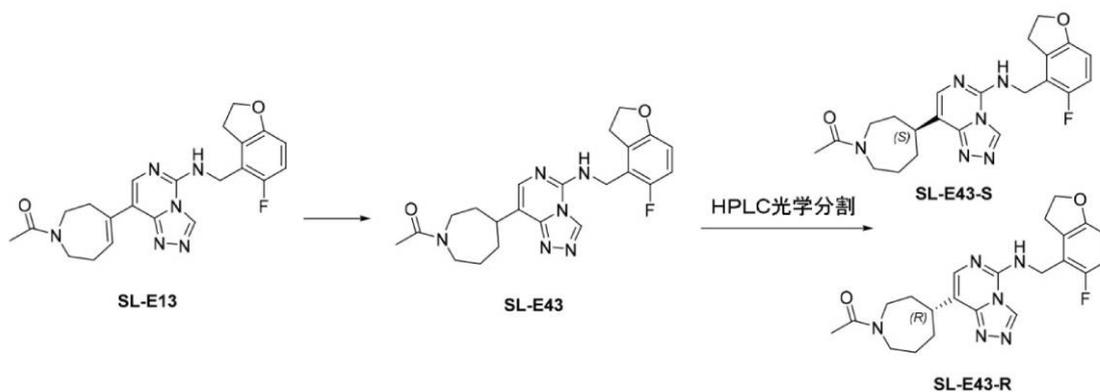
【 0 2 6 3 】

SL - E 1 1 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 4 2 を得た (5 m g)。LC - MS : [M + H] ⁺ = 5 6 4 . 2。

実施例 109 : 化合物 SL - E 4 3 , SL - E 4 3 - S , SL - E 4 3 - R の合成

【 0 2 6 4 】

【 化 1 1 6 】



20

【 0 2 6 5 】

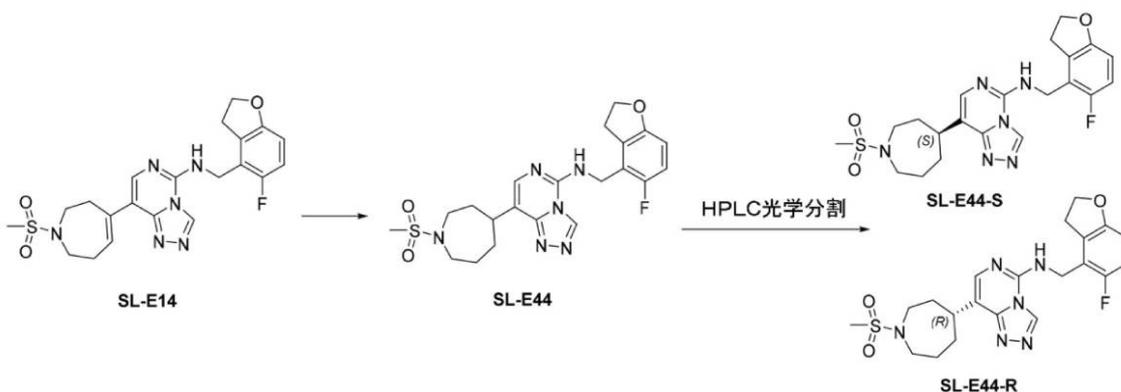
SL - E 1 3 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - E 4 3 を得た (5 m g)。LC - MS : [M + H] ⁺ = 4 2 5 . 2。

実施例 56 を参照して、SL - E 4 3 は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的に純粋な化合物 SL - E 4 3 - S 及び SL - E 4 3 - R が得られた。

実施例 110 : 化合物 SL - E 4 4 , SL - E 4 4 - S , SL - E 4 4 - R の合成

【 0 2 6 6 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 2 6 7 】

SL - E 1 4 (1 0 m g) を 2 m L メタノール中に溶解し、10% Pd / C (4 m g) を

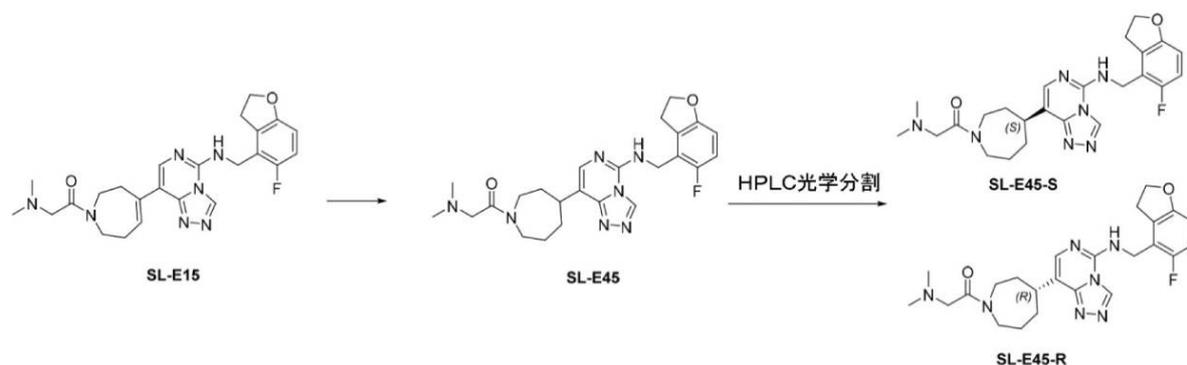
50

添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E44を得た(5mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 461.2$ 。
実施例56を参照して、SL-E44は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的精純な化合物SL-E44-S及びSL-E44-Rが得られた。

実施例111: 化合物SL-E45, SL-E45-S, SL-E45-Rの合成

【0268】

【化118】



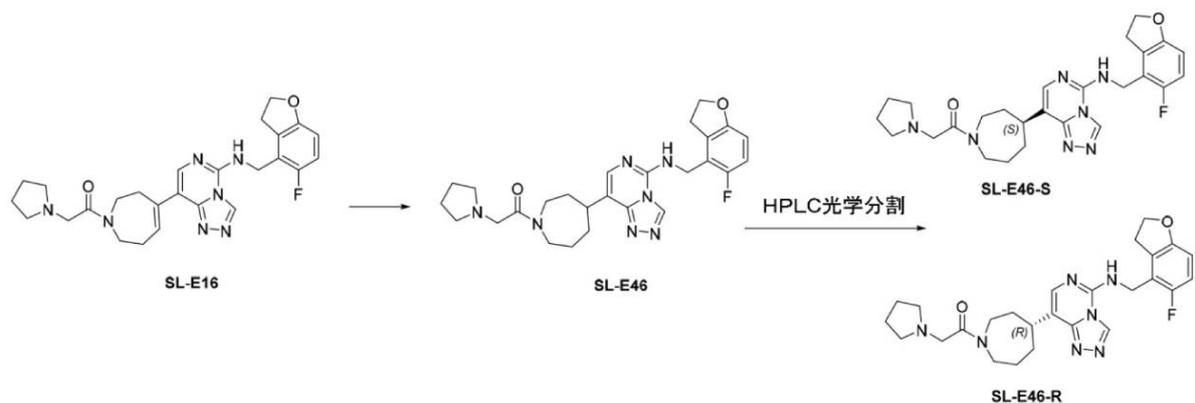
【0269】

SL-E15 (10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10% Pd/C (4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E45を得た(5mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 468.2$ 。
実施例56を参照して、SL-E45は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的精純な化合物SL-E45-S及びSL-E45-Rが得られた。

実施例112: 化合物SL-E46, SL-E46-S, SL-E46-Rの合成

【0270】

【化119】



【0271】

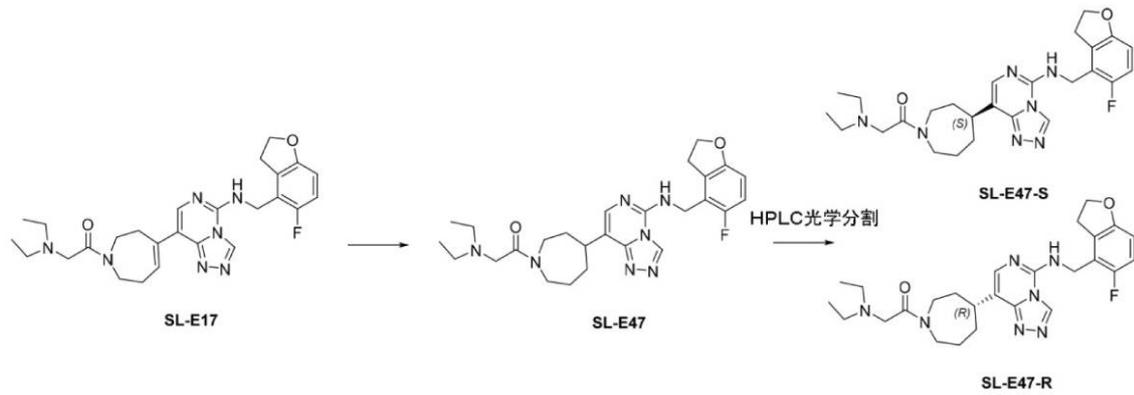
SL-E16 (10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10% Pd/C (4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E46を得た(4mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 494.2$ 。
実施例56を参照して、SL-E46は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的精純な化合物SL-E46-S及びSL-E46-Rが得られた。

実施例113: 化合物SL-E47の合成

【0272】

40

【化120】



10

【0273】

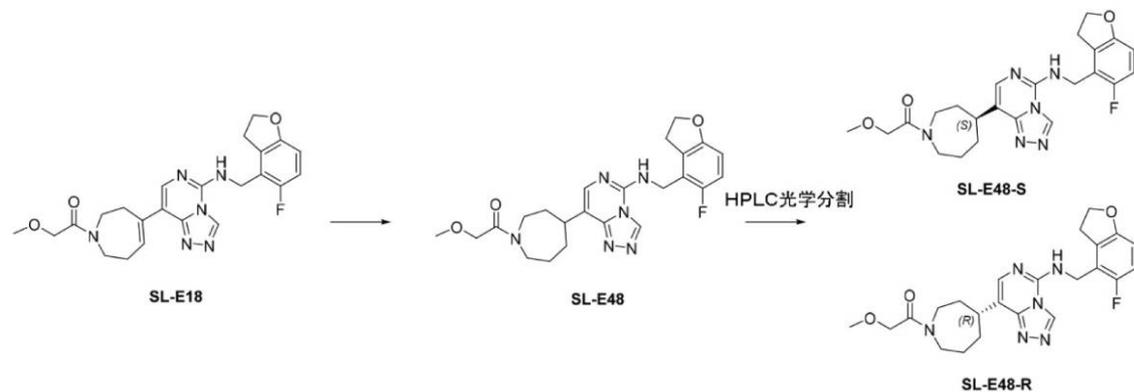
SL-E17 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E47 を得た (4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 496.2$ 。

実施例56を参照して、SL-E47は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学の純粋な化合物 SL-E47-S 及び SL-E47-R が得られた。

実施例114: 化合物 SL-E48 の合成

【0274】

【化121】



20

30

【0275】

SL-E18 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E48 を得た (4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 455.2$ 。

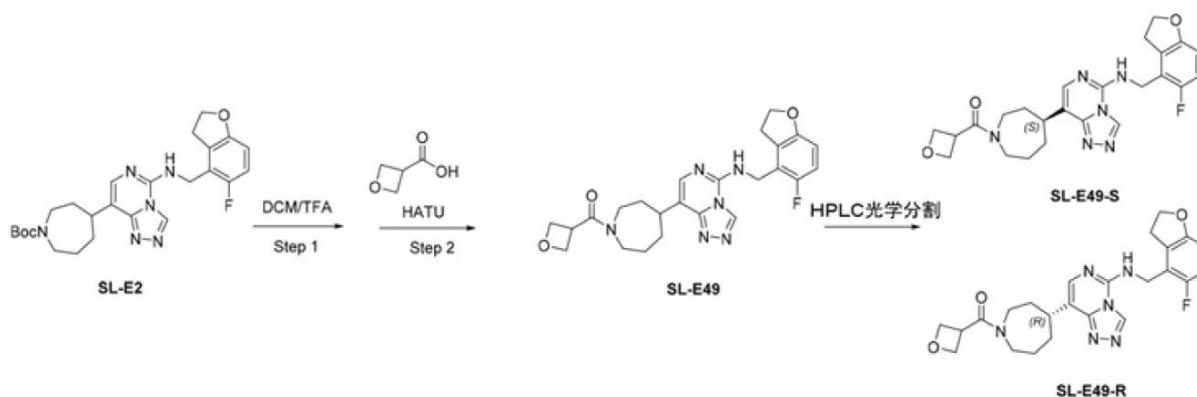
実施例56を参照して、SL-E48は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学の純粋な化合物 SL-E48-S 及び SL-E48-R が得られた。

実施例115: 化合物 SL-E49 の合成

【0276】

40

【化122】



10

【0277】

化合物SL-E2(10mg)を3mLジクロロメタン(DCM)及び1mLトリフルオロ酢酸(TFA)中に溶解し、室温で30分間攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、1mLDMF及び0.1mLジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)中に溶解し、室温でHATU(30mg)及び酸(オキセタン-3-カルボン酸、oxetane-3-carboxylic acid)(9mg)を添加し、1時間反応し、TLCにより反応の完了を示し、反応液を水中に注入し、大量の酢酸エチルで抽出し、乾燥まで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E49を得た(1.2mg)。LC-MS:[M+H]⁺=467.2。

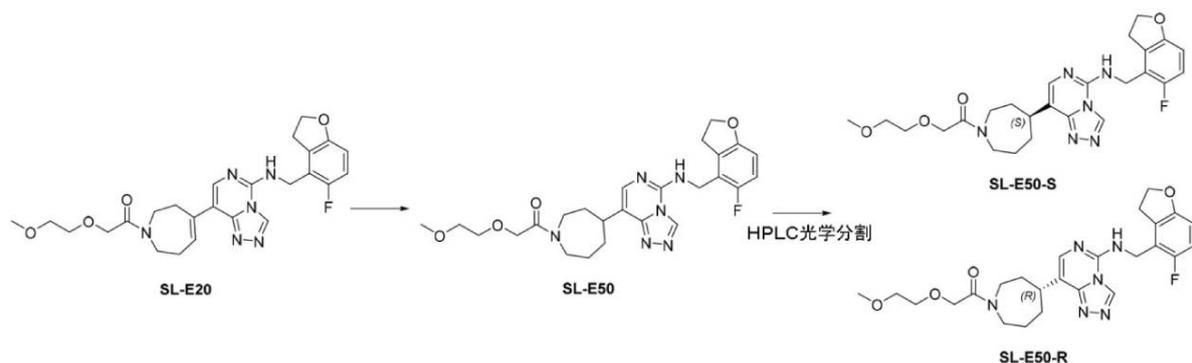
20

実施例56を参照して、SL-E49は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的純粋な化合物SL-E49-S及びSL-E49-Rが得られた。

実施例116:化合物SL-E50の合成

【0278】

【化123】



30

【0279】

SL-E20(10mg)を2mLメタノール中に溶解し、10%Pd/C(4mg)を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物SL-E50を得た(4mg)。LC-MS:[M+H]⁺=499.2。

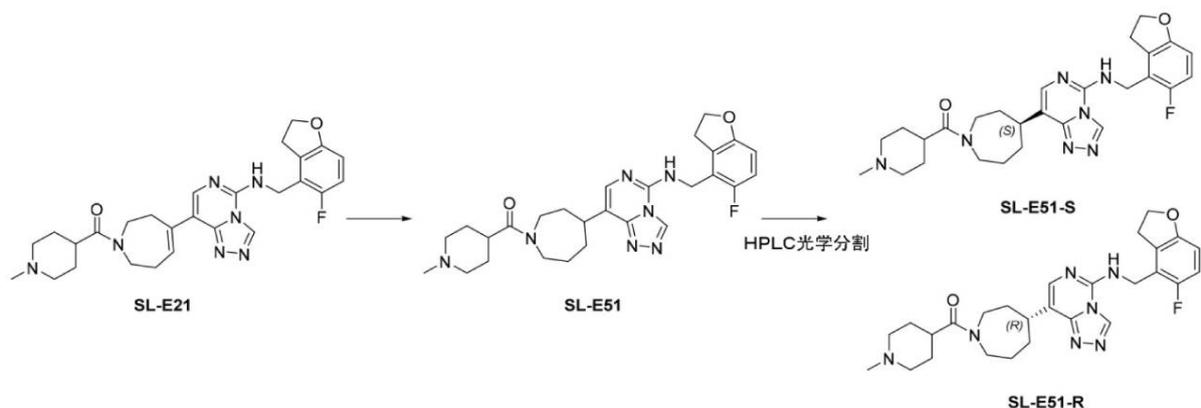
40

実施例56を参照して、SL-E50は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的純粋な化合物SL-E50-S及びSL-E50-Rが得られた。

実施例117:化合物SL-E51の合成

【0280】

【化124】



10

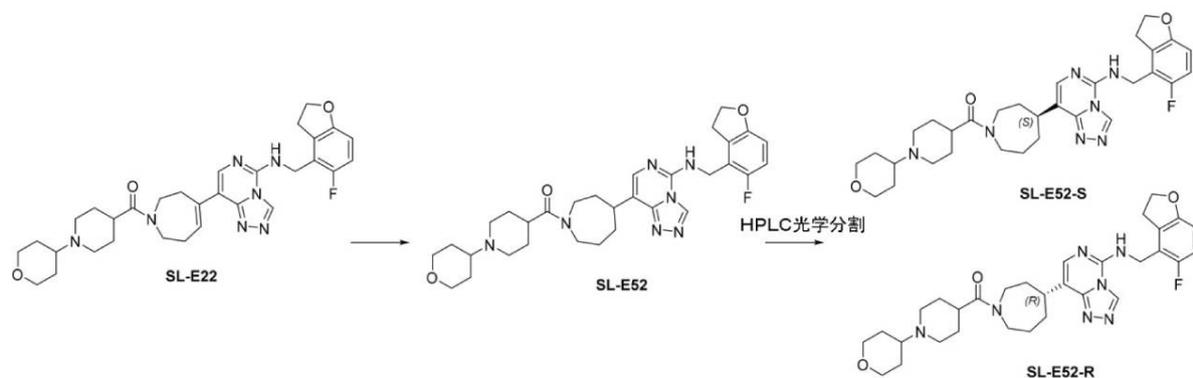
【0281】

SL-E21 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E51 を得た (4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 508.3$ 。
 実施例56を参照して、SL-E51は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的に純粋な化合物 SL-E51-S 及び SL-E51-R が得られた。

実施例118: 化合物 SL-E52 の合成

【0282】

【化125】



20

30

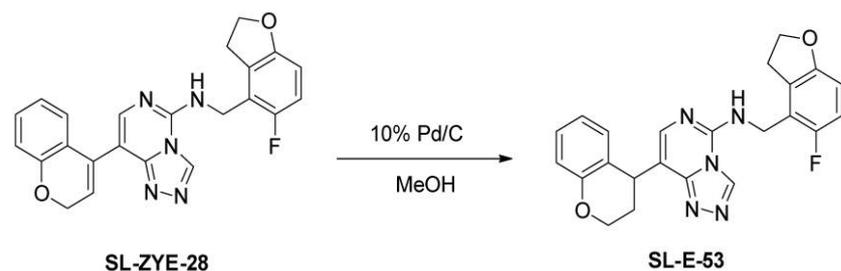
【0283】

SL-E22 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で6時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E52 を得た (4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 578.2$ 。
 実施例56を参照して、SL-E52は、キラルクロマトグラフィーカラムにより単離して光学的に純粋な化合物 SL-E52-S 及び SL-E52-R が得られた。

実施例119: 化合物 SL-E53 の合成

【0284】

【化126】



40

【0285】

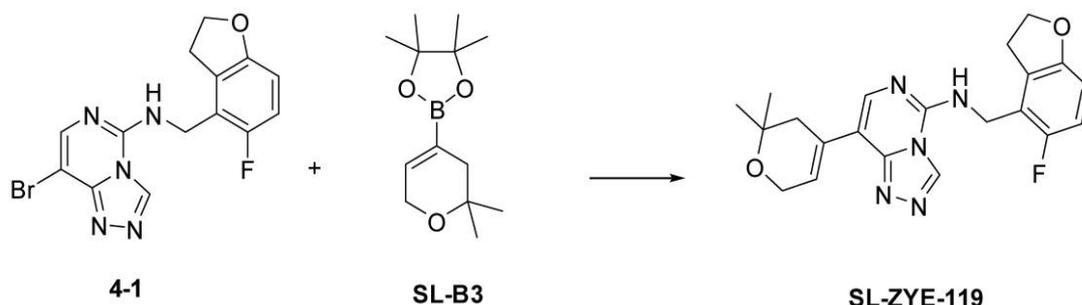
50

SL-ZYE-28 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-E53 を得た (4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 418.3$ 。

実施例 120: 化合物 SL-ZYE-119 の合成

【0286】

【化127】



10

【0287】

臭素化物 4-1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル SL-B3 (48 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間撹拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 °C で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-119 を得た (4.1 mg)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 9.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 396.2$ 。

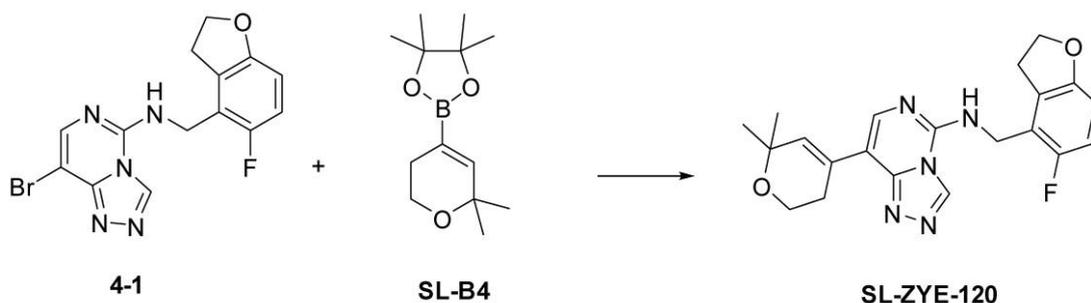
20

30

実施例 121: 化合物 SL-ZYE-120 の合成

【0288】

【化128】



40

【0289】

臭素化物 4-1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na_2CO_3 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル SL-B4 (48 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間撹拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 °C で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取

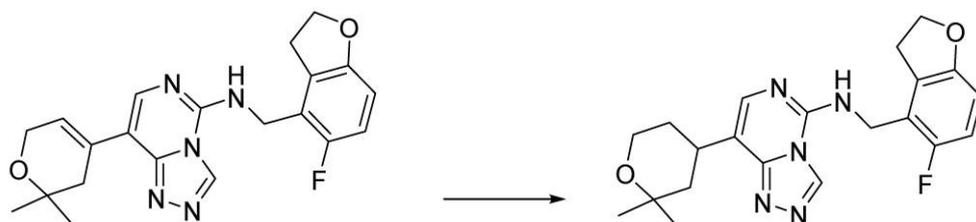
50

し、標的化合物 SL-ZYE-120 を得た (4.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.44 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 396.2。

実施例 122: 化合物 SL-ZYE-121 の合成

【0290】

【化129】



SL-ZYE-119

SL-ZYE-121

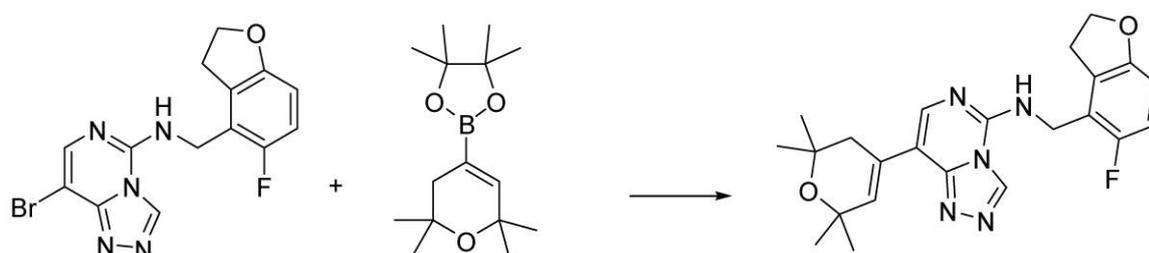
【0291】

SL-ZYE-119 (10 mg) を 2 mL メタノール中に溶解し、10% Pd/C (4 mg) を添加し、室温で 6 時間反応し、濾過し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-121 を得た (4 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.56 ~ 4.47 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.09 (m, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 398.2。

実施例 123: 化合物 SL-ZYE-195 の合成

【0292】

【化130】



4-1

SL-B5

SL-ZYE-195

【0293】

臭素化物 4-1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na₂CO₃ 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル SL-B5 (50 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90 °C で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-195 を得た (4.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.54 (J = 8.0 Hz, 2H), 3.

10

20

30

40

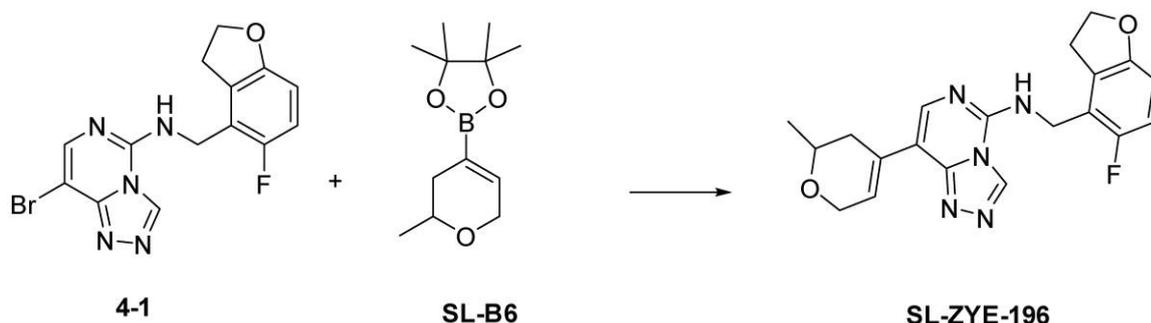
50

2.7 (J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 424.2。

実施例 124: 化合物 SL-ZYE-196 の合成

【0294】

【化131】



10

【0295】

臭素化物 4-1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na₂CO₃ 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル SL-B6 (49 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

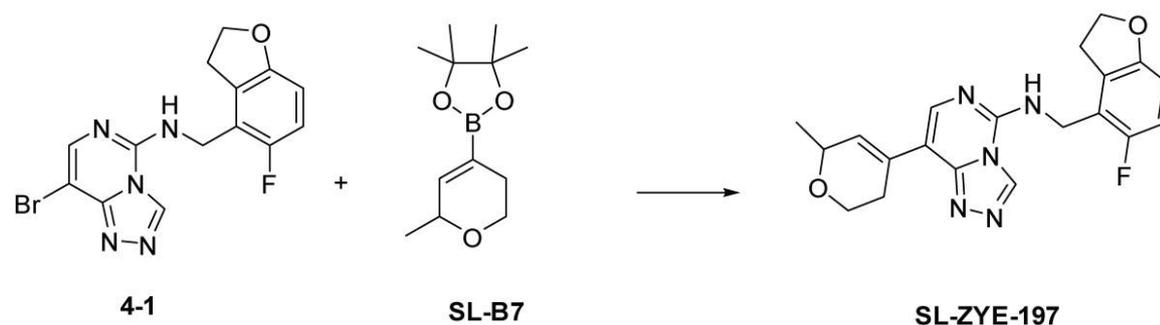
で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-196 を得た (4.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.29 (J = 8.0 Hz, 2H), 2.56 ~ 2.21 (m, 2H), 1.25 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 382.2。

20

実施例 125: 化合物 SL-ZYE-197 の合成

【0296】

【化132】



40

【0297】

臭素化物 4-1 (36 mg、0.1 mmol) を 6 mL の 1,4-ジオキサン及び 2 mL の濃度 2 M の Na₂CO₃ 水溶液中に溶解し、ボロン酸エステル SL-B7 (49 mg、0.2 mmol) を添加し、Ar で置換し保護して、室温で 10 分間攪拌した。10% 塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (3.5 mg、0.01 mmol)、20% 2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-スルホン酸ナトリウム水和物 (11 mg、0.02 mmol) を添加し、Ar の保護下、90

で 40 分間反応し続き、冷却後に減圧で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-197 を得た (4.1 mg)。¹H NMR (400

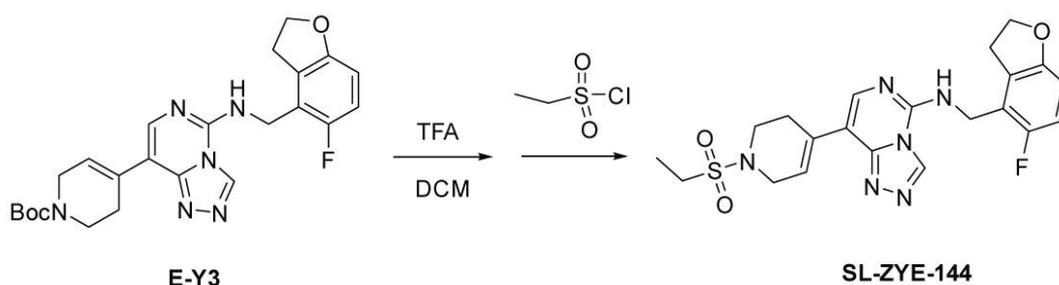
50

MHz, DMSO- d_6) 9.44 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.28 ($J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60 ~ 2.32 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 382.2$.

実施例 126: 化合物 SL-ZYE-144 の合成

【0298】

【化133】



【0299】

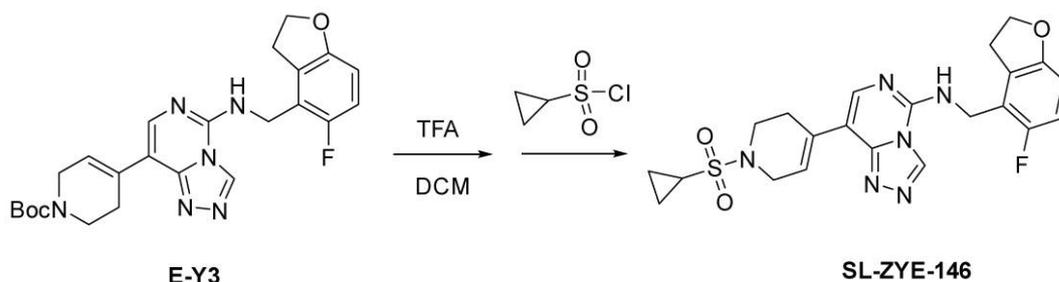
化合物 E-Y3 (46 mg) を 5 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でエチルスルホニルクロリド (20 mg) を添加し、反応を継続し、TLC により反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-144 を得た (7 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.61 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.04 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 459.1$.

実施例 127: 化合物 SL-ZYE-146 の合成

【0300】

【化134】



【0301】

化合物 E-Y3 (46 mg) を 5 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でシクロプロピルスルホニルクロリド (20 mg) を添加し、反応を継続し、TLC により反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-146 を得た (6 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 8.7$,

10

20

30

40

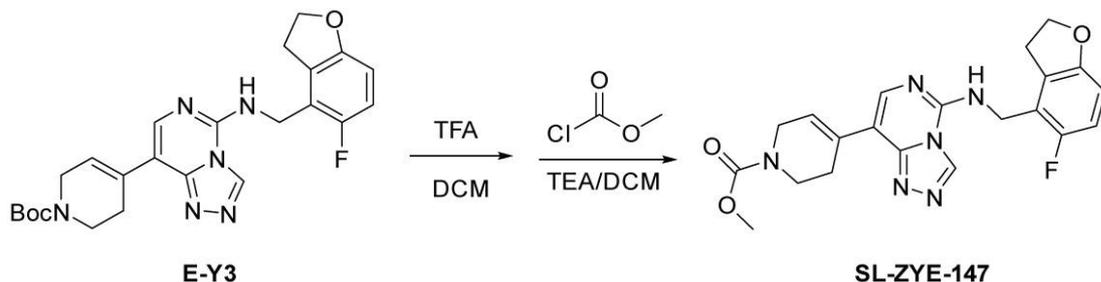
50

3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 2H), 1.11 - 0.88 (m, 2H). LC-MS: [M - H]⁺ = 469.2.

実施例 128: 化合物 SL-ZYE-147 の合成

【0302】

【化135】



10

【0303】

化合物 E-Y3 (46 mg) を 5 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でクロロギ酸メチル (15 mg) を添加し、反応を継続し、TLC により反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-147 を得た (5 mg)。

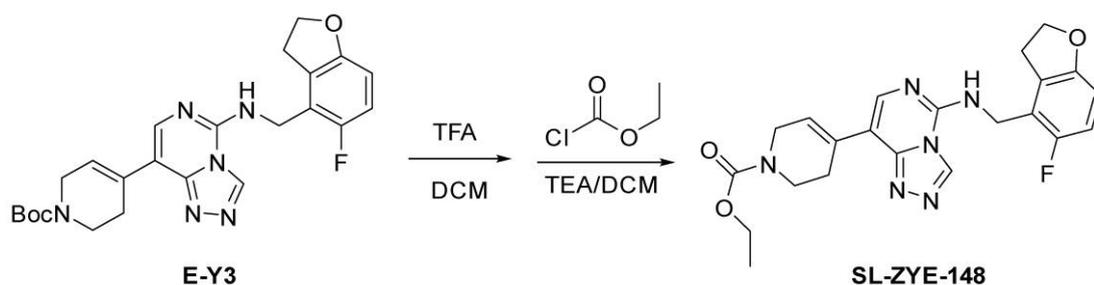
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.57 (m, 2H). LC-MS: [M + H]⁺ = 425.2.

実施例 129: 化合物 SL-ZYE-148 の合成

【0304】

【化136】



30

【0305】

化合物 E-Y3 (46 mg) を 5 mL ジクロロメタン (DCM) 及び 1 mL トリフルオロ酢酸 (TFA) 中に溶解し、室温で攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 mL ジクロロメタン及び 0.1 mL トリエチルアミン (TEA) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でクロロギ酸エチル (15 mg) を添加し、反応を継続し、TLC により反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL-ZYE-148 を得た (4 mg)。

40

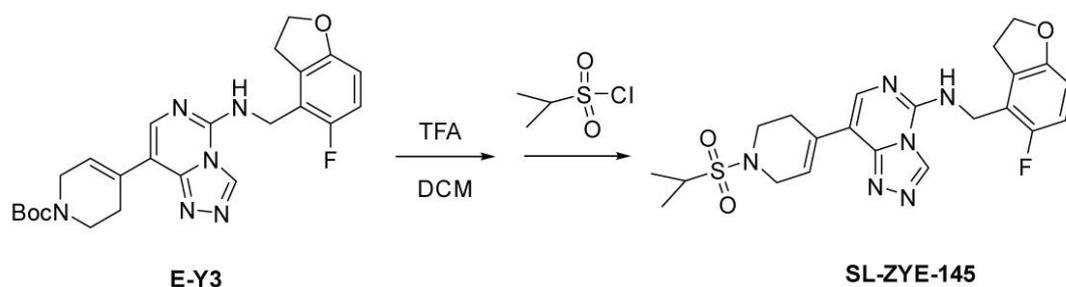
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.23

50

実施例 132 : 化合物 SL - ZYE - 145 の合成

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 9 】



10

【 0 3 1 1 】

化合物 E - Y 3 (4 6 m g) を 5 m L ジクロロメタン (D C M) 及び 1 m L トリフルオロ酢酸 (T F A) 中に溶解し、室温で攪拌し、溶媒を乾燥まで濃縮した後に、さらに 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) を添加し、攪拌しながら溶解し、室温でイソプロピルスルホニルクロリド (2 0 m g) を添加し、反応を継続し、TLCにより反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - ZYE - 145 を得た (7 m g) 。

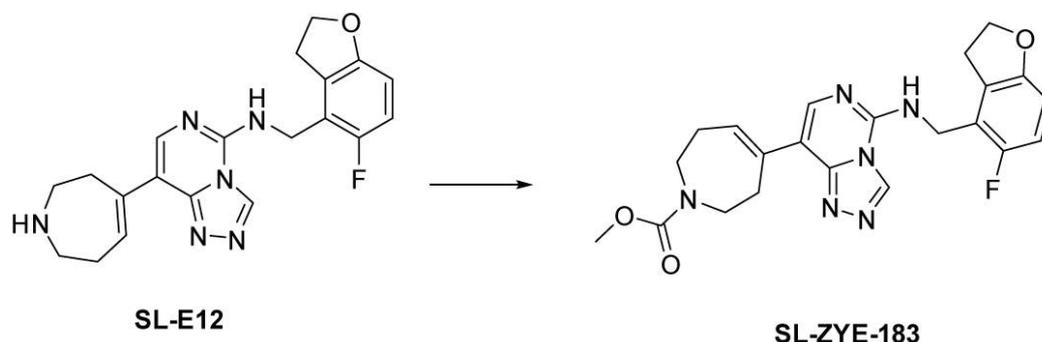
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 3 3 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 7 1 (d , J = 3 . 9 H z , 1 H) , 4 . 6 9 (m , 2 H) , 4 . 5 5 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 4 . 0 4 (m , 2 H) , 3 . 5 3 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 4 7 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 2 3 (s , 3 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 7 3 . 2 .

20

実施例 133 : 化合物 SL - ZYE - 183 の合成

【 0 3 1 2 】

【 化 1 4 0 】



30

【 0 3 1 3 】

SL - E 1 2 (3 0 m g) を 3 m L ジクロロメタン及び 0 . 1 m L トリエチルアミン (T E A) に溶解し、攪拌しながら溶解し、室温でクロロギ酸メチル (1 5 m g) を添加し、反応を継続し、TLCにより反応の完了を示し、そのままカラムクロマトグラフィーにより単離分取し、標的化合物 SL - ZYE - 183 を得た (5 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 6 2 (s , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 8 2 (m , 1 H) , 6 . 6 9 (m , 1 H) , 4 . 6 7 (d , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 4 . 5 3 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 5 9 (m , 5 H) , 3 . 2 8 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 2 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 8 6 (m , 2 H) . L C - M S : [M + H] ⁺ = 4 3 9 . 2 .

40

実施例 134 : ポリコーム抑制複合体 2 (P R C 2) 酵素活性測定実験

T R - F R E T 法を用いて P R C 2 酵素の活性を検出した。まず、酵素が、様々な濃度の

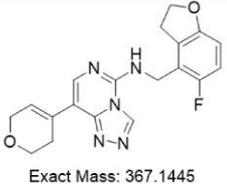
50

化合物と混合し、室温で30分間インキュベートした。ビオチン標識ヒストンH3ポリペプチド基質と補因子S-アデノシルメチオニン(SAM)を添加して、酵素反応を開始した。室温で4時間反応した後、アクセプターとドナーを添加し、30分間インキュベートした。蛍光シグナルは、マルチモードマイクロプレートリーダーEnVision(Perkin Elmer社)で検出された。データは、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアで解析され、 IC_{50} 値を取得した。

表1に記載の化合物は、上記実施例記載の方法により製造され、EED226は、陽性化合物(Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388)であり、N/Aは、未解析を表す。

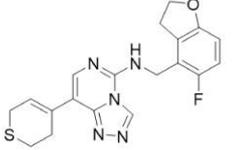
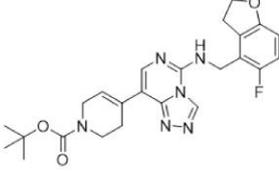
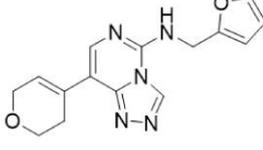
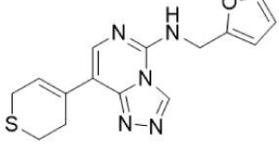
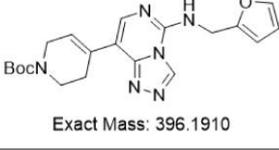
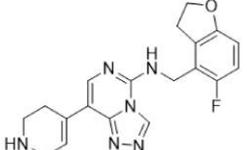
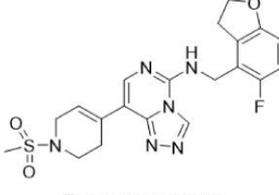
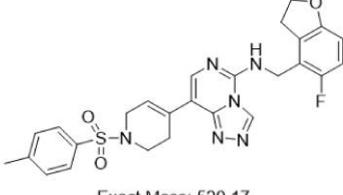
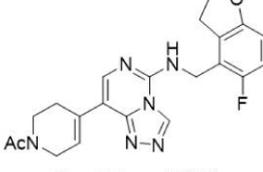
【0314】

【表1】

化合物番号	化合物構造	酵素活性 IC_{50} (μM)
E-Y1	 <p>Exact Mass: 367.1445</p>	0.018

10

20

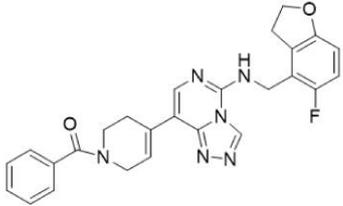
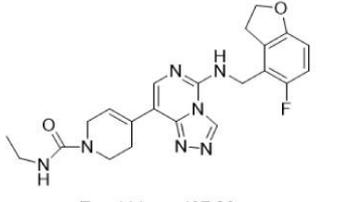
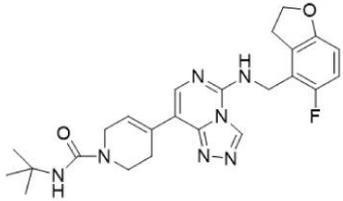
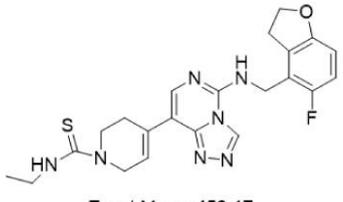
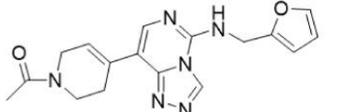
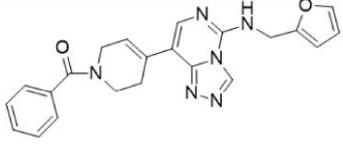
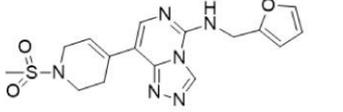
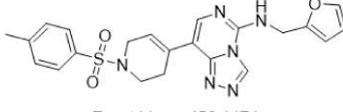
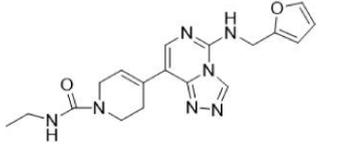
E-Y 2	 <p>Exact Mass: 383.12</p>	0.008
E-Y 3	 <p>Exact Mass: 466.21</p>	0.037
E-Y 4	 <p>Exact Mass: 297.12</p>	0.511
E-Y 5	 <p>Exact Mass: 313.10</p>	0.611
E-Y 6	 <p>Exact Mass: 396.1910</p>	0.307
E-Y 10	 <p>Exact Mass: 366.16</p>	0.218
E-Y 13	 <p>Exact Mass: 444.14</p>	0.019
E-Y 14	 <p>Exact Mass: 520.17</p>	0.1006
E-Y 15	 <p>Exact Mass: 408.17</p>	0.0056

10

20

30

40

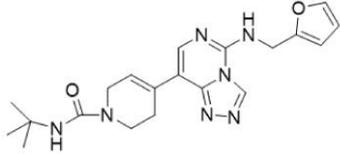
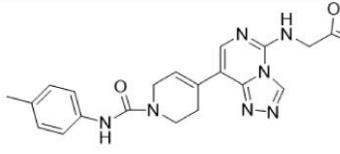
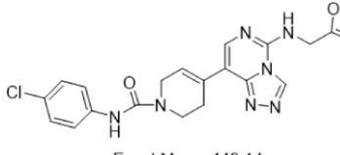
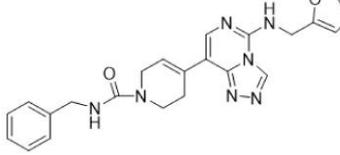
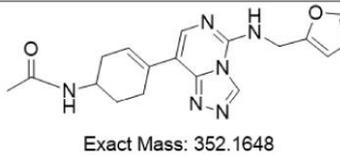
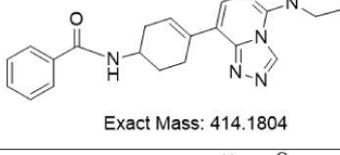
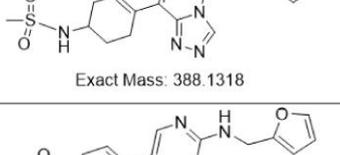
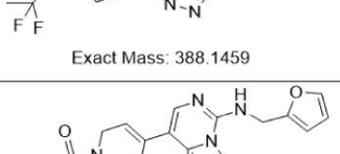
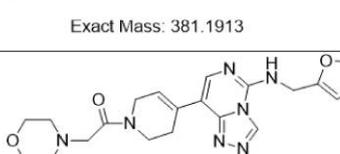
E-Y 1 6	 <p>Exact Mass: 470.19</p>	0. 0 1 7 7
E-Y 1 7	 <p>Exact Mass: 437.20</p>	0. 0 0 6 1
E-Y 1 8	 <p>Exact Mass: 465.23</p>	0. 0 2 1
E-Y 1 9	 <p>Exact Mass: 453.17</p>	0. 0 0 9 3
E-Y 2 0	 <p>Exact Mass: 338.1491</p>	0. 1 6 6
E-Y 2 1	 <p>Exact Mass: 400.1648</p>	0. 3 5 1
E-Y 2 2	 <p>Exact Mass: 374.1161</p>	0. 3 3 4
E-Y 2 3	 <p>Exact Mass: 450.1474</p>	0. 3 5 0
E-Y 2 4	 <p>Exact Mass: 367.18</p>	0. 2 0 4

10

20

30

40

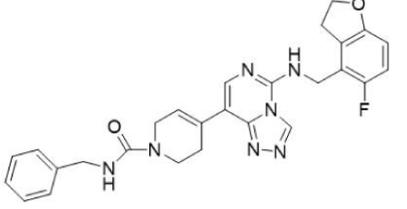
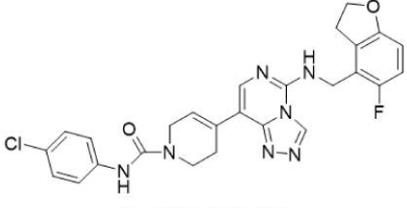
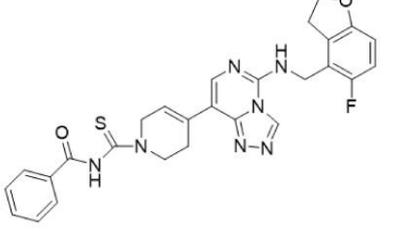
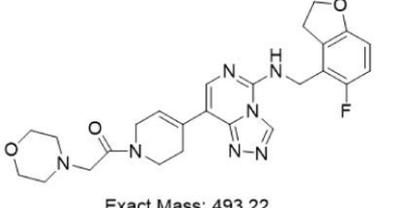
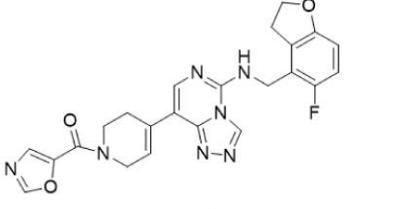
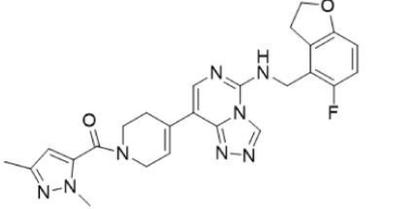
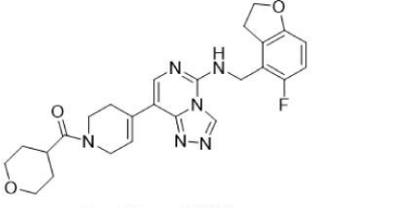
E-Y 2 5	 <p>Exact Mass: 395.21</p>	0. 3 7 3
E-Y 2 6	 <p>Exact Mass: 429.19</p>	0. 0 9 1
E-Y 2 7	 <p>Exact Mass: 449.14</p>	0. 0 9 2
E-Y 2 8	 <p>Exact Mass: 429.19</p>	0. 1 0 7
E-Y 3 0	 <p>Exact Mass: 352.1648</p>	0. 7 9 3
E-Y 3 1	 <p>Exact Mass: 414.1804</p>	0. 7 5 8
E-Y 3 2	 <p>Exact Mass: 388.1318</p>	0. 3 4 2
E-Y 3 4	 <p>Exact Mass: 388.1459</p>	0. 9 0 7
E-Y 3 5	 <p>Exact Mass: 381.1913</p>	0. 3 1 8
E-Y 3 6	<p>Exact Mass: 423.2019</p>	0. 5 4 3

10

20

30

40

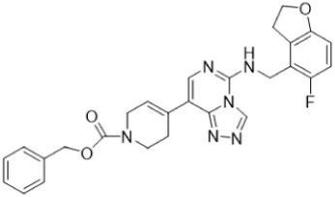
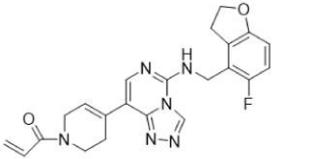
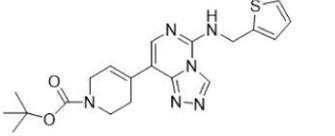
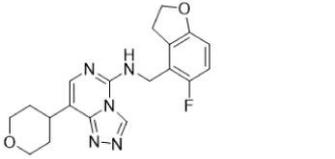
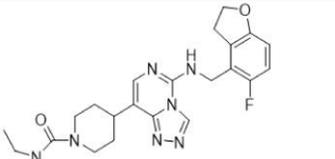
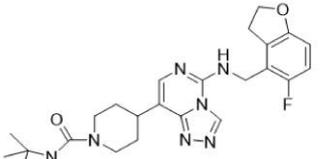
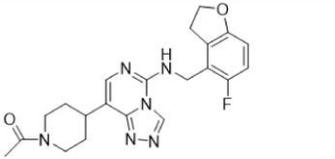
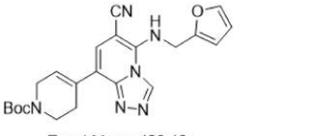
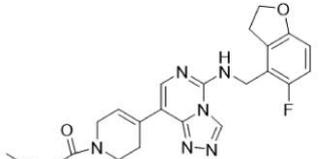
E-Y 3 7	 <p>Exact Mass: 499.21</p>	0. 0 3 2 8
E-Y 3 8	 <p>Exact Mass: 519.16</p>	0. 0 5 8 5
E-Y 3 9	 <p>Exact Mass: 529.17</p>	0. 0 5 4 5
E-Y 4 0	 <p>Exact Mass: 493.22</p>	0. 0 1 6 1
E-Y 4 1	 <p>Exact Mass: 461.16</p>	< 0. 0 2
E-Y 4 2	 <p>Exact Mass: 488.21</p>	0. 0 0 4 8
E-Y 4 3	 <p>Exact Mass: 478.21</p>	0. 0 0 8 5

10

20

30

40

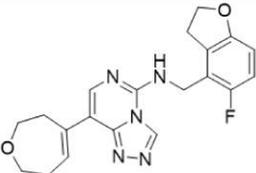
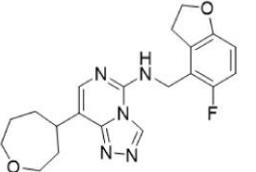
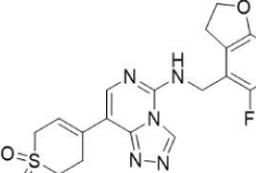
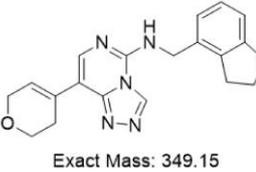
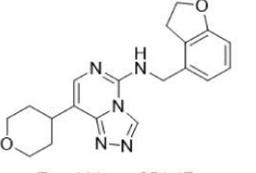
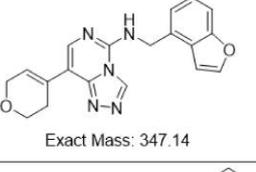
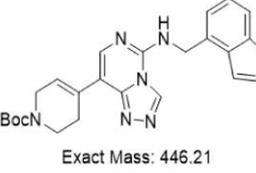
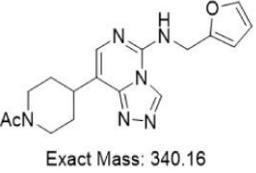
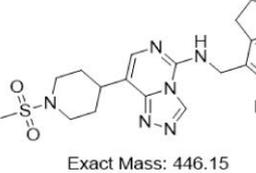
E-Y 4 4	 <p>Exact Mass: 500.20</p>	0. 0 8 5 8
E-Y 4 5	 <p>Exact Mass: 420.17</p>	0. 0 0 3 4
E-Y 4 6	 <p>Exact Mass: 412.17</p>	0. 2 9 5 7
E-Y 4 7	 <p>Exact Mass: 369.16</p>	0. 0 1 3
E-Y 4 8	 <p>Exact Mass: 439.21</p>	0. 0 0 5 4
E-Y 4 9	 <p>Exact Mass: 467.24</p>	0. 0 0 6 6
E-Y 5 0	 <p>Exact Mass: 410.19</p>	0. 0 0 5 3
E-Y 5 1	 <p>Exact Mass: 420.19</p>	0. 2
E-Y 5 4	 <p>Exact Mass: 451.21</p>	0. 0 0 4 1

10

20

30

40

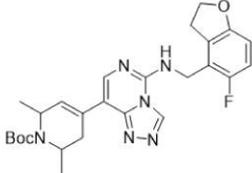
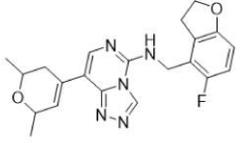
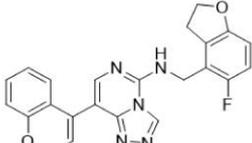
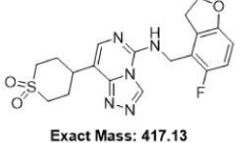
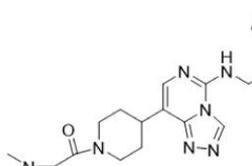
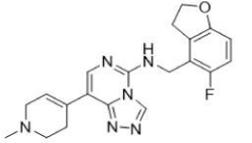
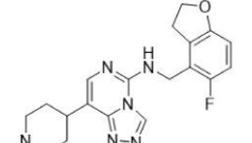
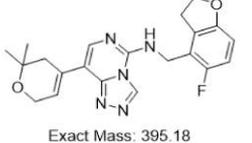
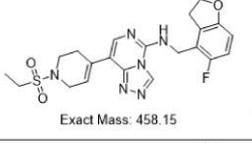
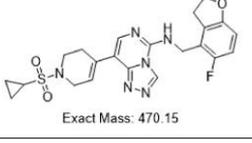
SL-ZYE-07	 <p>Exact Mass: 381.16</p>	0.0073
SL-ZYE-08	 <p>Exact Mass: 383.18</p>	0.01193
SL-ZYE-09	 <p>Exact Mass: 415.11</p>	0.0045
SL-ZYE-11	 <p>Exact Mass: 349.15</p>	0.0179
SL-ZYE-14	 <p>Exact Mass: 351.17</p>	0.0840
SL-ZYE-17	 <p>Exact Mass: 347.14</p>	0.0560
SL-ZYE-18	 <p>Exact Mass: 446.21</p>	0.1153
E-Y20-H	 <p>Exact Mass: 340.16</p>	0.0939
E-Y13-H	 <p>Exact Mass: 446.15</p>	0.0107

10

20

30

40

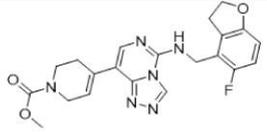
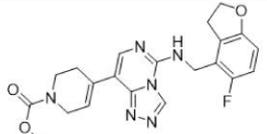
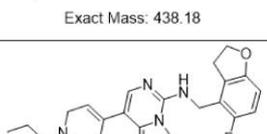
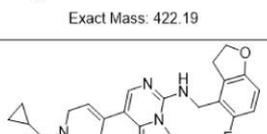
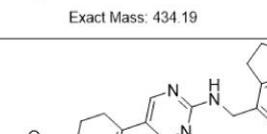
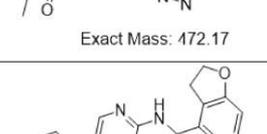
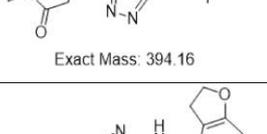
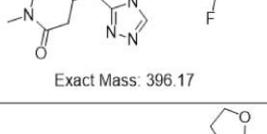
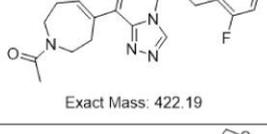
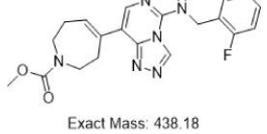
SL - ZYE - 23	 <p>Exact Mass: 494.24</p>	0.0476
SL - ZYE - 24	 <p>Exact Mass: 395.18</p>	0.0083
SL - ZYE - 28	 <p>Exact Mass: 415.14</p>	0.0225
SL - ZYE - 34	 <p>Exact Mass: 417.13</p>	0.0032
E - Y54 - H	 <p>Exact Mass: 453.23</p>	0.005
SL - E23	 <p>Exact Mass: 380.1761</p>	0.0047
SL - E25	 <p>Exact Mass: 382.1917</p>	0.015
SL - ZYE - 119	 <p>Exact Mass: 395.18</p>	0.0233
SL - ZYE - 144	 <p>Exact Mass: 458.15</p>	0.0035
SL - ZYE - 146	 <p>Exact Mass: 470.15</p>	0.0029

10

20

30

40

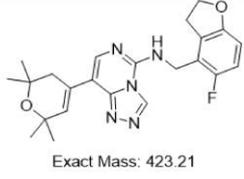
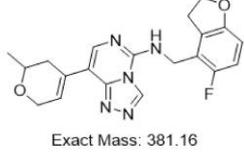
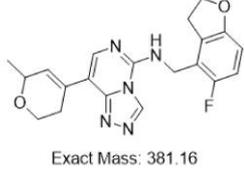
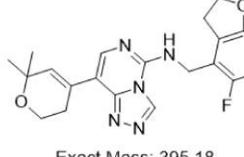
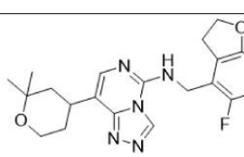
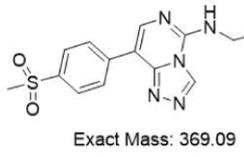
SL-ZYE- 147	 Exact Mass: 424.17	0.0025
SL-ZYE- 148	 Exact Mass: 438.18	0.0047
SL-ZYE- 161	 Exact Mass: 422.19	0.0408
SL-ZYE- 162	 Exact Mass: 434.19	0.0052
SL-ZYE- 145	 Exact Mass: 472.17	0.0089
SL-E24	 Exact Mass: 394.16	0.0039
SL-E26	 Exact Mass: 396.17	0.0084
SL-E13	 Exact Mass: 422.19	0.0033
SL-ZYE- 183	 Exact Mass: 438.18	0.0022
SL-E14	 Exact Mass: 458.15	0.0017

10

20

30

40

SL-ZYE-195	 Exact Mass: 423.21	0.0223
SL-ZYE-196	 Exact Mass: 381.16	0.0141
SL-ZYE-197	 Exact Mass: 381.16	0.0078
SL-ZYE-120	 Exact Mass: 395.18	0.0036
SL-ZYE-121	 Exact Mass: 395.18	0.0042
EED226	 Exact Mass: 369.09	0.104

【0315】

実施例135：細胞長時間増殖抑制実験（11日間）

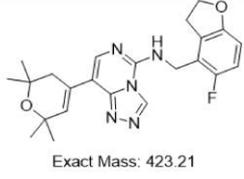
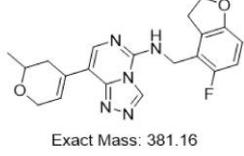
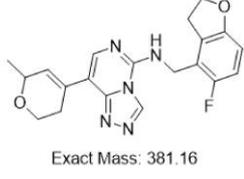
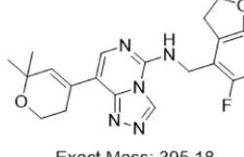
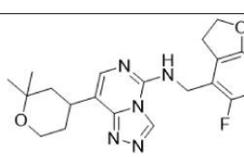
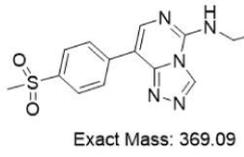
指数増殖期にあるPfeiffer細胞を、24ウェルプレートに、細胞密度 1×10^5 細胞/mLで接種した。細胞は、同じ日に様々な濃度の化合物を添加して処理された。化合物処理の4日目と7日目に、新鮮な培地と化合物に更新した。化合物処理の11日目、CellTiter-Glo試薬（Promega社）で細胞生存率を測定した。データは、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアで解析され、GI₅₀値を取得した。

【0316】

表2に記載の化合物は、上記実施例記載の方法により製造され、EED226は、陽性化合物（Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388）であった。

【0317】

【表2】

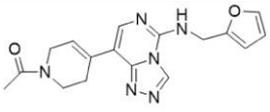
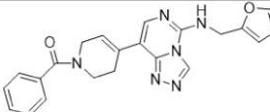
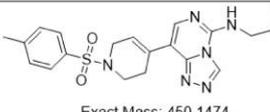
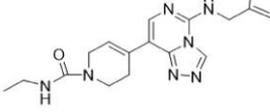
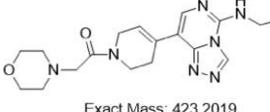
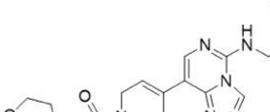
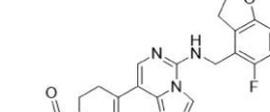
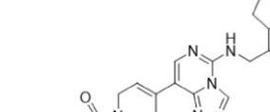
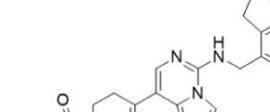
化合物番号	化合物構造	Pfeiffer細胞長時間増殖抑制実験 [←] (11日間) IC ₅₀ (μM)
SL-ZYE-195		0.0223
SL-ZYE-196		0.0141
SL-ZYE-197		0.0078
SL-ZYE-120		0.0036
SL-ZYE-121		0.0042
EED226		0.104

10

20

30

40

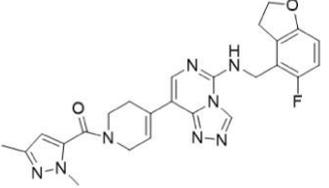
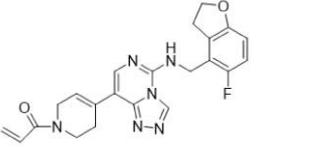
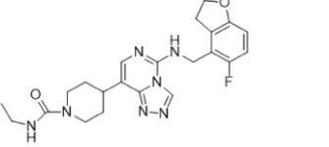
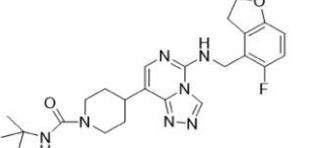
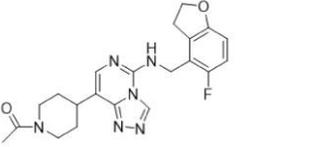
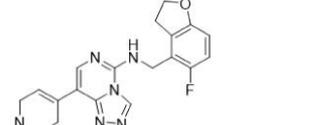
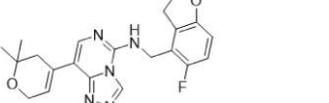
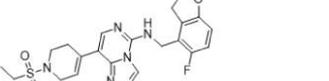
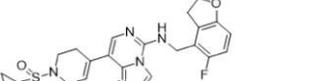
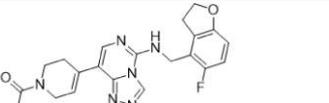
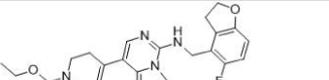
E-Y 2 0	 <p>Exact Mass: 338.1491</p>	0. 1 5 8
E-Y 2 1	 <p>Exact Mass: 400.1648</p>	0. 1 8 5
E-Y 2 3	 <p>Exact Mass: 450.1474</p>	0. 1 0 7
E-Y 2 4	 <p>Exact Mass: 367.18</p>	0. 2 0 4
E-Y 3 6	 <p>Exact Mass: 423.2019</p>	0. 2 8 9
E-Y 4 0	 <p>Exact Mass: 493.22</p>	0. 0 0 5 4
E-Y 4 3	 <p>Exact Mass: 478.21</p>	0. 0 0 3 3
E-Y 4 4	 <p>Exact Mass: 500.20</p>	0. 0 0 2 3
E-Y 4 1	 <p>Exact Mass: 461.16</p>	0. 0 0 4 5

10

20

30

40

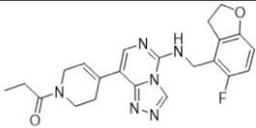
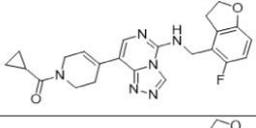
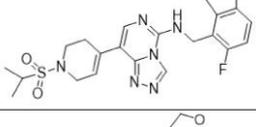
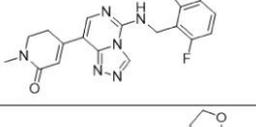
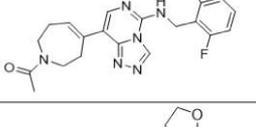
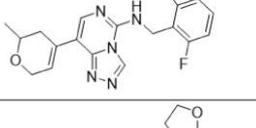
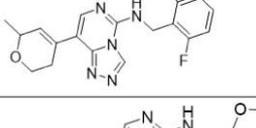
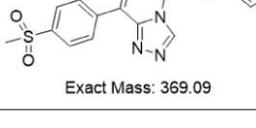
E-Y 4 2	 <p>Exact Mass: 488.21</p>	0. 0 0 3 6
E-Y 4 5	 <p>Exact Mass: 420.17</p>	0. 0 0 1 8
E-Y 4 8	 <p>Exact Mass: 439.21</p>	0. 0 1 5 9
E-Y 4 9	 <p>Exact Mass: 467.24</p>	0. 0 1
E-Y 5 0	 <p>Exact Mass: 410.19</p>	0. 0 0 3 8
SL-E 2 3		0. 0 0 7 7
SL-ZYE-1 1 9		0. 0 0 8 1
SL-ZYE-1 4 4		0. 0 0 1 8
SL-ZYE-1 4 6		0. 0 0 4 5
SL-ZYE-1 4 7		0. 0 0 1 - 0. 0 0 3
SL-ZYE-1 4 8		0. 0 0 1 - 0. 0 0 3

10

20

30

40

SL-ZYE-1 61		0.009-0.027
SL-ZYE-1 62		0.0027
SL-ZYE-1 45		0.0017
SL-E24		0.0051
SL-E13		0.006
SL-ZYE-1 96		0.007
SL-ZYE-1 97		0.010
EED226	 Exact Mass: 369.09	0.052

10

20

【0318】

実施例136: pfeiffer細胞長時間増殖抑制実験(14日間)

ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)細胞株pfeiffer(ATCCから取得、CRL-2632)は、10%ウシ胎児血清(Gibco、Life Technologies社から購入、10099-141)及び1%抗生物質(ペニシリンとストレプトゾトシン、Life Technologies社から購入、10378016)を含有するRPMI 1640培地(Gibco、Life Technologies社から購入、22400-089)で、CO₂細胞インキュベーター(37℃、5%CO₂)に培養した。細胞長時間増殖抑制実験では、指数増殖期にあるpfeiffer細胞を24ウェルプレート(Corning社から購入、3524)に、体積1mL/ウェル、細胞密度2×10⁵細胞/mLで播種した。細胞播種後に、CO₂インキュベーターに入れ、静置して1時間インキュベートした。細胞を含む24ウェルプレートに、各ウェルに2μLの9種類の異なる濃度の3倍勾配希釈された化合物又はDMSOを添加し、化合物の最終濃度の範囲は、0.003~20μM又は0.3~2000nMであり、DMSOの最終濃度は、0.2%であった。化合物処理の4、7と11日目に、新鮮な培地と化合物に更新し、DMSO対照ウェルの細胞密度を2×10⁵細胞/mLに希釈し、他の化合物ウェルの細胞をDMSO対照ウェルと同じ倍率で希釈した。CellTiter-Glo試薬(Promega社から購入、G7572)で細胞生存率を測定した: 化合物処理の14日目の細胞を40μL/ウェルで白色の384ウェルプレート(OptiPlate-384、PerkinElmer社から購入、6007299)に移し、さらに等体積のCellTiter-Glo試薬を添加した。室温で10分間インキュベ

30

40

50

ートした後に、マルチモードマイクロプレートリーダーEnVision(Perkin Elmer社)で400~700nmの波長で冷発光シグナルを検出した。データは、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアで解析され、IC₅₀値を取得した。表3に記載の化合物は、上記実施例記載の方法により製造され、EED226は、陽性化合物(Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388)であった。

【0319】

【表3】

化合物番号	化合物構造	pfeiffer(14日目) IC ₅₀ (μM)
E-Y1		0.004
E-Y13		0.001
E-Y15		0.0007
E-Y42		0.0015
E-Y47		0.006
SL-ZYE-07		0.001

10

20

30

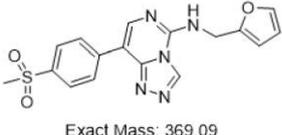
SL-ZYE-09		0.0032
SL-ZYE-24		0.006
SL-ZYE-28		0.010
SL-E23		0.002
SL-ZYE-119		0.004
SL-ZYE-144		0.0008
SL-ZYE-146		0.003
SL-ZYE-162		0.0012
SL-ZYE-145		0.0010
SL-E24		0.003
SL-ZYE-196		0.004
SL-ZYE-197		0.005

10

20

30

40

EED226	 <p>Exact Mass: 369.09</p>	0.044
--------	---	-------

【0320】

実施例137：細胞Karpas-422、SU-DHL-4長時間成長抑制実験（11日間）

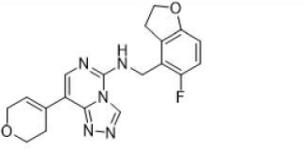
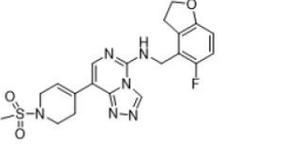
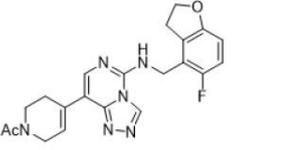
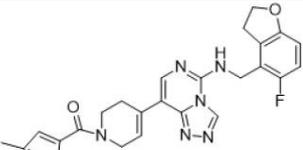
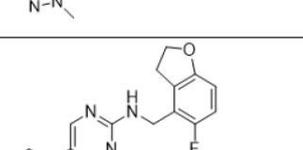
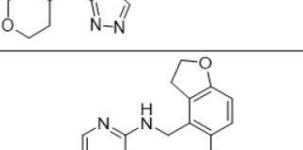
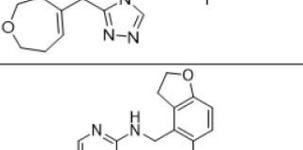
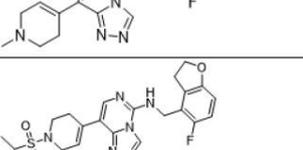
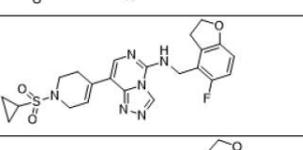
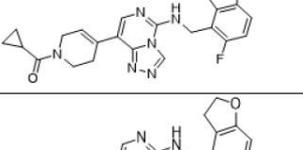
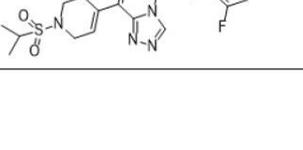
ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）細胞株Karpas-422、SU-DHL-4（ATCC、CRL-2957）は、10%ウシ胎児血清（Gibco、Life Technologies社から購入、10099-141）及び1%抗生物質（ペニシリンとストレプトゾトシン、Life Technologies社から購入、10378016）のRPMI 1640培地（Gibco、Life Technologies社から購入、22400-089）で、CO₂細胞インキュベーター（37、5%CO₂）に培養した。細胞長時間成長抑制実験では、指数増殖期にあるKarpas-422、SU-DHL-4細胞を24ウェルプレート（Corningから購入、3524）に、細胞密度1*10⁵個/mL、細胞培地体積1mLで播種した。細胞を24ウェルプレートに1時間培養した後に、各ウェルに2μL化合物又はDMSOを添加した。それぞれの化合物は、9種類の異なる濃度があり、細胞培地における最終濃度の範囲は、0.003~20μM又は0.3~2000nMであり、DMSOの最終濃度は、0.2%であった。化合物処理の4、7日目に、新鮮な細胞培地と化合物を交換し、DMSO対照ウェルの細胞密度を1*10⁵個/mLに希釈し、化合物ウェルの細胞をDMSO対照ウェルと同じ倍率で希釈した。CellTiter-Glo試薬（Promega社から購入、G7572）で細胞生存率を測定した：化合物処理の11日目の細胞を40μL/ウェルで白色の384ウェルプレート（OptiPlate-384、PerkinElmer社から購入、6007299）に移し、さらに等体積のCellTiter-Glo試薬を添加した。室温で10分間インキュベートした後に、マルチモードマイクロプレートリーダーEnVision（PerkinElmer社から購入）で400~700nmの波長で冷発光シグナルを検出した。データは、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアソフトウェアで解析され、IC₅₀値を取得した。

【0321】

表4に記載の化合物は、上記実施例記載の方法により製造され、EED226は、陽性化合物（Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388）であった。

【0322】

【表 4】

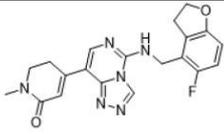
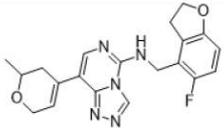
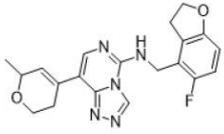
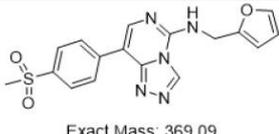
化合物番号	化合物構造	Karpas-4 22 (11日間) I C ₅₀ (μM)	SU-DHL-4 (11日間) I C ₅₀ (μM) ⇐
E-Y1		0.019	0.004
E-Y13		0.013	/
E-Y15		0.007	0.003
E-Y42		0.010	/
E-Y47		0.018	/
SL-ZYE-07		0.025	0.005
SL-E23		0.0028	/
SL-ZYE-144		0.004	0.003
SL-ZYE-146		0.004	0.004
SL-ZYE-162		0.0028	0.0031
SL-ZYE-145		0.0032	0.001

10

20

30

40

SL-E24		0.0031	0.003
SL-ZYE-196		0.0199	0.009-0.05
SL-ZYE-197		0.0160	0.0560
EED226	 Exact Mass: 369.09	0.167	0.095

10

【0323】

以上の表1～表4におけるデータから、PRC2酵素に対する本発明の一部の化合物のIC₅₀値がnMのレベルに達し、陽性対照群のEED226化合物よりも有意に強力であった。同じように、Pfeiffer、Karpas-422及びSU-DHL-4細胞長時間成長抑制実験にも、本発明の複数の化合物のIC₅₀値は、一桁nMのレベルに達し、陽性対照群のEED226化合物よりも有意に強力であった。

20

【0324】

実施例138：ラット経口薬物動態学研究

1、健康なオスSDラットを試験動物とし、胃内でEED226、E-Y1、E-Y13、E-Y47、SL-ZYE-07(3mg/kg)を投与し、LC/MS/MS法で薬物投与後の様々な時点におけるラット血漿中薬物濃度を測定した。ラット体内の本発明の化合物の薬物動態学的挙動を研究し、その薬物動態学的特性を評価した。

2、試験動物は、各グループに3匹ずつの健康な成体オスSDラットであり、Shanghai Super B&K Laboratory Animal Corp. Ltd.から購入した。

30

3、薬物の調整：化合物EED226、E-Y1、E-Y13、E-Y47をDMSO/0.5%HPMC(5/95、v/v)に溶解して調製した。一方、化合物SL-ZYE-07を0.5%HPMC(0.5%Tween 80含有)に溶解し、ボルテックスで振盪し、超音波処理し、固形物を均一に分散させ、淡白色の懸濁液を得た。

4、操作：ラットに胃内で(3mg/kg)EED226、E-Y1、E-Y13、E-Y47、SL-ZYE-07を投与し、薬物投与後の0.25、0.5、1、2、4、8、24時間目に大腿静脈から45μLの血液を採取し、ヘパリン添加の遠心管に添加して、5分間遠心し、血漿を分離して検体を分析し、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS/MS)法でそれぞれの化合物の胃内投与後のラット血漿の化合物含有量を測定した。

40

本発明の化合物の薬物動態学パラメータは、以下の通りであった。

【0325】

【表 5】

薬物動態学実験 (3 mg/kg)					
番号	半減期 T _{1/2} (h)	最高血中濃度 C _{max} (ng/mL)	AUC _{1^{ast}} (h*ng/mL)	AUC _{INF^{obs}} (h*ng/mL)	平均滞留時間 MRT _{INF^{obs}} (h)
EED2 26	1.63 ± 0.411	464 ± 42 9	886 ± 3 36	915 ± 3 16	2.55 ± 1.08
E-Y1	2.32 ± 0.268	302 ± 6.4	2198 ± 237	2201 ± 239	5.46 ± 0.342
E-Y1 3	1.37 ± 0.212	376 ± 27 3	529 ± 1 50	539 ± 1 50	2.06 ± 0.484
E-Y4 7	2.56 ± 0.302	1305 ± 6 28	7886 ± 2432	7905 ± 2444	4.92 ± 0.369
SL-Z YE-0 7	3.77 ± 1.69	155 ± 3 4.8	891 ± 1 64	910 ± 1 74	4.71 ± 0.896

【0326】

AUC_{1^{ast}}: 投与時から最終時点までの時間内のAUC

AUC_{INF^{obs}}: 投与時から無限大の時点まで理論的外挿までの時間内のAUC

結論: 本発明の化合物は、良好な薬物動態学的吸収を有し、明らかな薬物動態学の利点を有した。

実施例139: 肝ミクロソーム安定性実験 (マウス、ラット、ヒト):

試薬及び材料:

【0327】

【表 6】

名称	サプライヤー	カテゴリ番号/ロット番号
ヒト肝ミクロソーム	BD	H34
マウス肝ミクロソーム	Rild	M11
ラット肝ミクロソーム	BD	R40/R42

NADPH	R o c h e	N 8 1 0 0 - 1 0 0 0
V I V I D B O M C C	L i f e	P 2 9 8 0
黒色384ウェルプレート	G r e i n e r	7 8 1 2 0 9
96ウェルインキュベート プレート	C o r n i n g	3 9 5 7
化合物96ウェルプレート	A p r i c o t d e s i g n s	D W P - 1 6 - 9 6 - S Q - C
M g C l ₂	S i g m a	M 9 2 7 2 - 1 0 0 G
T R I Z M A B A S E	S i g m a	T 1 5 0 3 - 1 K G
B S A	R o c h e 小分け	A 8 0 2 0 - 1 0 0
D M S O	M e r c k	K 4 2 9 5 8 6 5 2 2 2 5
メタノール	M e r c k ◀	I 6 2 2 2 0 7 2 0 3

10

20

【0328】

化合物情報

化合物 E - Y 1、E - Y 1 3、E - Y 1 5、E - Y 4 0、E - Y 4 3、E - Y 4 7、E - Y 5 0、E - Y 5 4、E - Y 5 4 - H、S L - E 2 3

30

のストック液(10mM in DMSO)

実験工程

1、JANUS及び温度制御装置の電源を入れ、初期化後に、ラインに気泡がなくなるまでラインをフラッシュした。

2、実験用緩衝液の準備

【0329】

【表 7】

<p>Tris pH7.4緩衝液 (0.1M) の準備: 12.12g Trisを1000mL H₂Oに溶解し、2N HClでpHを7.4に調整し、50mL/チューブに小分けし、-20°Cで冷凍保存した。</p>	
<p>H₂O/0.1%BSA緩衝液の準備: 200μL 25%BSAを50mL H₂Oに添加した。</p>	10
<p>VIVIDストック液の準備: 1mgのVIVIDを1mLアセトニトリルに溶解し、50μL/チューブに小分けし、-20°Cで冷凍保存した。</p>	
<p>MgCl₂溶液 (100mM) の準備: 1.016g MgCl₂を50mL Tris pH7.4緩衝液に溶解し、1mL/チューブに小分けし、-20°Cで冷凍保存した。</p>	20
<p>NADPH 溶液 (10mM) の準備: 355mg NADPHを42.6mL Tris pH7.4緩衝液に溶解し、1.8mL/に小分けし、-20°Cで冷凍保存した。</p>	
<p>ブランクコントロールの準備: 7.937mL Tris、163μL RLM、450μL MgCl₂溶液、450μL NADPH溶液、及び9mLメタノールを取り、均一に混合し、1mL/に小分けし、-20°Cで冷凍保存した。</p>	30

【0330】

3. 化合物ワーキング溶液の準備

【0331】

【表 8】

希釈工程 1 : 10 μ L 化合物ストック液を取り、90 μ L DMSO を添加し、1 mM ストック液となった。

希釈工程 2 : 2 μ L 1 mM ストック液を取り、1 mL H₂O / 0.1% BSA 緩衝液を添加し、0.2 μ M ワーキング溶液となった。

希釈工程 3 : 245 μ L ワーキング溶液を化合物 96 ウェルプレートに取り、5 μ L VIVID ストック液を添加した。

化合物 96 ウェルプレートを振動機に 5 分間振動した。

10

【0332】

4. JANUS コンピュータにおける STM を開き、EXCEL ファイルを実行し、EXCEL ファイルの指令に従って JANUS プログラムを操作及び実行した。

20

5. JANUS プログラムの実行完了後に、黒色 384 ウェルプレートの 20 列目にアセトニトリル / 水 50 : 50 (V/V) を添加し、黒色 384 ウェルプレートの 21 列目に空白対照を添加した。

6. マイクロプレートリーダーで読み取り (420 nm ~ 465 nm)、VIVID 蛍光強度を特定した。

7. プレートを密封して均一に振盪し、遠心した後に、サンプルプレートを LC/MS 機に供して、サンプル分析を行った。

データ解析 :

インキュベート系内の薬物の残存率の対数をインキュベート時間に対してプロットし、線形回帰して勾配 k を算出し、以下の式により体内固有クリアランス (Cl_{int} , mL/min/g) 値、体内クリアランス (Cl , mL/分間)、肝クリアランス (Cl_{hep} , mL/分間)、代謝バイオアベイラビリティ (%MF) を推定した。

30

【数 1】

$$Cl_{int} = \frac{1000 \times slope}{P}$$

$$Cl = \frac{Cl_{int} \times Houston \times LW}{1000}$$

40

$$Cl_{hep} = \frac{HBF \times fu \times Cl}{HBF + (fu \times Cl)}$$

$$\%MF = 100 - \frac{Cl_{hep} \times 100}{HBF}$$

【0333】

化合物肝ミクロソーム安定性結果 :

50

【 0 3 3 4 】

【表 9】

化合物	種属	半衰期 T-h a l f (分 間)	体内固有ク リアランス C l i n t I n V i t r o (m L / m i n / g p r o t)	体内クリア ランス C l i n t I n V i v o E x t p l (m l / 分間)	肝クリアラ ンス C l i n t H e p I n V i v o E x t p l (m l / 分間)	代謝バ イオア ベイラ ビリテ ィM F %
E-Y1	ヒト	9 9.6	21.1	1613	777	4 8.2
	ラッ ト	5 9.6	35.2	15.9	8.85	5 5.8
	マウ ス	7 1.5	29.4	1.98	1.19	6 0.2
E-Y1 3	ヒト	9 2.8	22.6	1732	804	4 6.4
	ラッ ト	5 5.2	35.2	15.9	8.85	5 3.9
	マウ ス	9 4.6	22.2	1.50	1.00	6 6.7
E-Y1 5	ヒト	126	16.7	1280	691	5 4.0
	ラッ ト	1 4.6	144	64.7	15.3	2 3.6

10

20

30

40

50

	マウス	2 5.7	81.6	5.51	1.94	3 5.3
E-Y4 0	ヒト	6 3.7	33.0	2522	941	3 7.3
	ラット	1 5.9	133	59.6	15.0	2 5.1
	マウス	6.1 1	344	23.2	2.66	1 1.4
E-Y4 3	ヒト	110	19.1	1464	741	5 0.6
	ラット	2 1.1	99.6	44.8	13.8	3 0.9
	マウス	1 3.0	161	10.9	2.35	2 1.6
E-Y4 7	ヒト	309	6.79	519	386	7 4.3
	ラット	139	15.1	6.79	5.07	7 4.7
	マウス	121	17.3	1.17	0.841	7 2.0
E-Y5 0	ヒト	922	2.28	174	156	8 9.6
	ラット	8 6.9	24.2	10.9	7.05	6 4.8

10

20

30

40

	マウス	154	13.6	0.921	0.705	7 6.5
E-Y5 4	ヒト	853	2.46	188	167	8 8.8
	ラット	9 4.4	22.3	10.0	6.67	6 6.6
	マウス	3 6.8	57.1	3.86	1.69	4 3.7
E-Y5 4-H	ヒト	479	4.39	336	274	8 1.7
	ラット	222	9.47	4.26	3.51	8 2.4
	マウス	117	17.9	1.21	0.862	7 1.3
SL-E 23	ヒト	199	10.5	807	525	6 5.0
	ラット	6 0.0	35.0	15.8	8.81	5 5.9
	マウス	3 8.6	54.4	3.67	1.65	4 5.0

10

20

30

40

【0335】

結論：本発明の化合物は、ヒト、ラット、マウスの肝ミクロソームに安定性が良好であり、明らかな優位性を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 6
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
		A 6 1 K	31/437	
		C 0 7 B	61/00	3 0 0

早期審査対象出願

(73)特許権者 520108280

蘇州蘇領生物医薬有限公司

中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 江蘇省蘇州市蘇州工業園区若水路3 9 8号D棟1 0楼

(74)代理人 240000327

弁護士 弁護士法人クレオ国際法律特許事務所

(72)発明者 周兵

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 羅成

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 楊亜璽

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 張元元

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 杜道海

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 蔣華良

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東張江祖沖之路5 5 5号

(72)発明者 喬剛

中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 江蘇省蘇州市蘇州工業園区若水路3 9 8号D棟1 0楼

(72)発明者 王新俊

中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 江蘇省蘇州市蘇州工業園区若水路3 9 8号D棟1 0楼

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 6 / 1 0 3 1 5 5 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 0 7 B 6 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)