

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-505850

(P2023-505850A)

(43)公表日 令和5年2月13日(2023.2.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	C S P 4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 0 6 3
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4436(2006.01)	A 6 1 K 31/4436	4 C 0 8 6
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全109頁) 最終頁に続く		

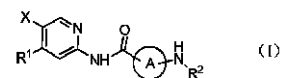
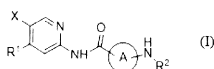
(21)出願番号	特願2022-535257(P2022-535257)	(71)出願人	506417359
(86)(22)出願日	令和2年12月9日(2020.12.9)		石薬集团中奇制薬技術(石家庄)有限公司
(85)翻訳文提出日	令和4年8月9日(2022.8.9)		C S P C Z H O N G Q I P H A R M A
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/134966		C E U T I C A L T E C H N O L O G
(87)国際公開番号	WO2021/115335		Y (S H I J I A Z H U A N G) C O .
(87)国際公開日	令和3年6月17日(2021.6.17)		, L t d .
(31)優先権主張番号	201911252575.1		中国河北省石家庄市高新区中山東路89
(32)優先日	令和1年12月9日(2019.12.9)		6号
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		No. 896, Zhongshan E
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100112656 弁理士 宮田 英毅 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼ9阻害剤としての化合物及びその用途

(57)【要約】

本発明は、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグが開示されている。当該の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)阻害剤として、増殖亢進性疾患の治療に優れた活性を有する。生体外での細胞増殖抑制作用及び生体内での腫瘍抑制作用に関する実験研究によれば、当該の化合物は、MV4;11細胞及び生体内腫瘍モデルに対して強い抑制作用を有し、良好な選択性と低毒性及び少ない副作用を示すため、新規抗腫瘍薬として良好な臨床価値を有している。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグであって、

式中、XはCl又はFで、好ましくはFであり、

R¹ は、置換又は非置換のアリール又は置換又は非置換のヘテロアリールであり、R¹ における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、-COOH、-R³、-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNH(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNR³(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wS(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)O(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wOC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)NH(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNHC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)NR³(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wNR³C(O)(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wOS(O)₂(CH₂)_nR³及び-(CH₂)_wS(O)₂O(CH₂)_nR³から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、各w及びnは、出現毎に、それぞれ独立して、0、1、2、3及び4から選ばれ、

R³ とR⁴ は、それぞれ独立して、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のC₁₋₆アルキル、置換又は非置換のC₁₋₆ハロアルキル、置換又は非置換のC₂₋₆アルケニル、置換又は非置換のC₂₋₆アルキニル、置換又は非置換のC₁₋₆アルキルオキシ、置換又は非置換のC₁₋₆ハロアルキルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選ばれ、又はR³ とR⁴ はともに同じ窒素原子に結合している場合、R³、R⁴ 及びそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、R³ とR⁴ における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、-COOH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆ハロアルキルオキシ等から選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味し、

環Aは、置換又は非置換のシクロアルキル、又は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、環Aにおける「置換」とは、それぞれ独立して、-Cl、-Br、OH、NH₂、SH、CN、NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、COOH、R⁵、OR⁵、-NHR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-NHCO R⁵、-CONHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-S(O)₂NHR⁵、-NR⁵S(O)₂R⁶及び-S(O)₂NR⁵R⁶から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、又は環Aの構造中の1つ、2つ又はそれ以上の-CH₂-基は任意に-C(O)-により取り替え可能であり、R⁵とR⁶ は、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆ハロアルキルであり、

R²は、H、R⁷、-(CH₂)_xR⁷、-(CH₂)_xNH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xO(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNR⁷(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yH、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)C(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂NH₂、-(CH₂)_xNHS(O)₂H、-(CH₂)_xS(O)₂NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNHS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂NR⁷(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xNR⁷S(O)₂(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xOC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NH₂、-(CH₂)_xNHC(O)H、-(CH₂)_xC(O)NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNHC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NR⁷(CH₂)_yR⁸及び-(CH₂)_xNR⁷C(O)(CH₂)_yR⁸から選ばれ、ここで、1つ、2つ又はそれ以上の-CH₂-基は、任意に-C(O)-により取り替え可能であり、x及びyは、出現毎に、それぞれ独立して、0、1、2、3及び4から選ばれ、

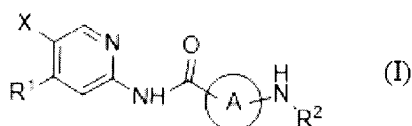
R⁷ とR⁸ は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、R⁹、OR⁹、-R¹⁰-O-R⁹、-R¹⁰-NH-R⁹、-R¹⁰-C(O)-R⁹、-R¹⁰-NHC(O)-R⁹、-R¹⁰-C(O)NH-R⁹、-R¹⁰-S-R⁹、-R¹⁰-S(O)-R⁹、-R¹⁰-S-C(O)-R⁹、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-R¹⁰-アリール、-R¹⁰-ヘテロアリール、-O-R¹⁰-アリール、-O-R¹⁰-ヘテロアリール、-R¹⁰-O-アリール、-R¹⁰-O-ヘテロアリール、-シクロアルキル-アリール、-シクロアルキル-ヘテロアリール、-ヘテロシクロアルキル-アリール、-ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルから選ばれ、又はR⁷ とR⁸ がともに同じ窒素原子に結合している場合、R⁷ とR⁸ とそれらが結合し

ている窒素原子と一緒に置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 R^9 は C_{1-6} アルキルであり、 R^{10} は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン又は C_{2-6} アルキニレンであり、 R^7 と R^8 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ、 $-NHCN$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $-SC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル等から選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味し、

上記基において、環原子数が定義されていない場合、アリーールは好ましくは6~10個の炭素原子を含み、シクロアルキルは好ましくは3~6個の炭素原子を含み、ヘテロアリーールは好ましくは5~10員のヘテロアリーールであり、ヘテロシクロアルキルは好ましくは3~8員のヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロアリーール又は該ヘテロシクロアルキルは好ましく、それぞれ独立してN、O及びSから選ばれた1、2又は3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素原子であり、

好ましくは、同位体誘導体は、重水素化された誘導体である。

【化1】



10

20

【請求項2】

環Aが、置換又は非置換の4~6員シクロアルキル、置換又は非置換の4~6員ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の5~6員シクロアルキル及び置換又は非置換の5~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、好ましくは置換又は非置換の5~6員シクロアルキル及び置換又は非置換の5~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、より好ましくは置換又は非置換の5~6員シクロアルキルであり、さらに好ましくは前記環Aはシクロヘキシル、テトラヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選ばれ、さらに好ましくはシクロヘキシル又はテトラヒドロピロリルであり、

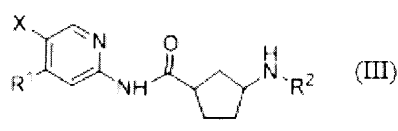
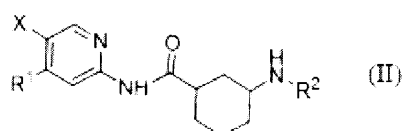
用語「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 R^5 及び OR^5 から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、 R^5 は C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシであることを特徴とする請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

30

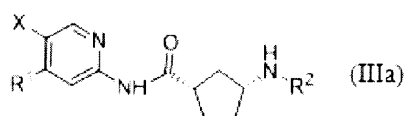
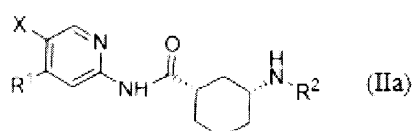
【請求項3】

式(II)又は式(III)で示される構造を有し、好ましくは、式(IIa)又は式(IIIa)で示される構造を有することを特徴とする、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

【化2】



40



【請求項4】

R^1 は、置換又は非置換の6~10員アリーール又は置換又は非置換の5~10員ヘテロア

50

ルールから選ばれ、前記ヘテロアリアルはそれぞれ独立してN及びOから選ばれた1又は2のヘテロ原子を含み、置換基数は1、2又は3個であり、

さらに、 R^1 は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換のピリジン環、置換又は非置換のインドール環、置換又は非置換のインダゾール環、置換又は非置換のベンゾフラン環及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、好ましくは置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換のピリジン環、置換又は非置換のインドール環、置換又は非置換のベンゾフラン環、及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、さらに好ましくは置換のベンゼン環、置換のピリジン環、非置換のインドール環、非置換のベンゾフラン環、及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、さらにより好ましくは置換ベンゼン環であり、

10

前記 R^1 の置換基は、それぞれ独立して、-F、-Cl、-OH、-NH₂、-R³、-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³及び-(CH₂)_wOC(O)(CH₂)_nR³から選ばれ、w及びnはそれぞれ独立して0、1及び2から選ばれ、好ましくは前記 R^1 の置換基は、それぞれ独立して、-F、-Cl、-OH、-R³及び-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³から選ばれ、より好ましくは前記 R^1 の置換基は、それぞれ独立して、-F、-OH、-R³及び-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³から選ばれ、また、 R^1 が置換ベンゼン環である場合、その置換基は-F、-OH及びアルコキシから選ばれ、好ましくは1又は2のフッ素原子によって置換されたこと又は1つの-OH又はアルコキシによって置換されたことであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

【請求項5】

20

R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の6員アリアル、置換又は非置換の5～6員ヘテロアリアル、置換又は非置換のC₁₋₃アルキル、置換又は非置換のC₁₋₃アルキルオキシ、置換又は非置換のC₃₋₆シロアルキル及び置換又は非置換のC₃₋₆ヘテロシクロアルキルから選ばれ、又は、 R^3 と R^4 がともに同じ窒素原子に結合している場合、 R^3 、 R^4 及びそれらが結合している窒素原子と一緒に3～7員の置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、

前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、N、O及びSから選ばれた1又は2個のヘテロ原子を含み、 R^3 と R^4 における「置換」とは、それぞれ独立して-F、-Cl、-Br、-OH、-CH₃、-C₂H₅、-OCH₃及び-OC₂H₅から選ばれた1、2又は3個の置換基により置換されたことを意味し、好ましくは、 R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、置換又は非置換のC₁₋₃アルキル及び置換又は非置換のC₁₋₃アルキルオキシから選ばれ、さらに、 R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、ベンゼン環、ピリジン環、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選ばれ、

30

R^3 と R^4 における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH₃、-C₂H₅、-OCH₃及び-OC₂H₅から選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、 R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、ピリジン環から選ばれ、より好ましくは、 R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロピルオキシから選ばれ、さらに好ましくは、 R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル及びメチルオキシから選ばれることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

40

【請求項6】

R^2 は、 R^7 、-(CH₂)_xR⁷、-(CH₂)_xNH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)C(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NR⁷(CH₂)_yR⁸及び-(CH₂)_xNR⁷C(O)(CH₂)_yR⁸から選ばれ、好ましくは R^2 は、 R^7 、-(CH₂)_xR⁷、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_x

50

$S(O)_2(CH_2)_yR^7$ 、 $-(CH_2)_xC(O)C(O)(CH_2)_yR^7$ 、 $-(CH_2)_xC(O)O(CH_2)_yR^7$ 、 $-(CH_2)_xC(O)NH(CH_2)_yR^7$ から選ばれ、より好ましくは R^2 は、 R^7 、 $-(CH_2)_xR^7$ 、 $-(CH_2)_xC(O)(CH_2)_yR^7$ から選ばれることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

【請求項7】

R^7 と R^8 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-R^{10}-O-R^9$ 、 $-R^{10}-NH-R^9$ 、 $-R^{10}-C(O)-R^9$ 、 $-R^{10}-NHC(O)-R^9$ 、 $-R^{10}-C(O)NH-R^9$ 、 $-R^{10}-S-R^9$ 、 $-R^{10}-S-C(O)-R^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-R^{10}-C_{6-10}$ アリール、 $-R^{10}-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-O-R^{10}-C_{6-10}$ アリール、 $-O-R^{10}-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-R^{10}-O-C_{6-10}$ アリール、 $-R^{10}-O-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{2-6} アルケン及び C_{2-6} アルキンから選ばれ、又は R^7 と R^8 がともに同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 と R^8 とそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^9 は C_{1-6} アルキルであり、 R^{10} は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン又は C_{2-6} アルキニレンであり、 R^7 と R^8 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-NHCN$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $-SC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキルなどから選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、 R^7 は、独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-R^{10}-O-R^9$ 、 $-R^{10}-NHC(O)-R^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 C_{2-6} アルケン及び C_{2-6} アルキンから選ばれ、又は R^7 と R^8 が共に同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 と R^8 とそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換の3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、より好ましくは、 R^7 は、独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-R^{10}-O-R^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選ばれ、さらに好ましくは、 R^7 は、独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-R^{10}-O-R^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-NHCN$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $-SC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル等から選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 $NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキルなどから選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味し、より好ましくは、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシなどから選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味することを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

【請求項8】

R^7 と R^8 は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、ピペリジル、オキシラニル、オキセタニル、オキサシクロペンチル、オキサシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンジル、フェニルエチル、ビニル、プロペニル、エチニル、プロピルから選ばれ、好ましくは、 R^7 は、独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、ピペリジル、オキセタニル、オキサシクロヘキシル、フェニル、ピ

リジル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンジル、ビニル、プロペニル、及びエチニルから選ばれ、より好ましくは、 R^7 は、独立して、メチル、エチル、メチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジル、オキセタニル、オキサシクロヘキシル、ピリジル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ビニル、プロペニル及びエチニルから選ばれ、さらに好ましくは、 R^7 は、独立して、メチル、エチル、シクロプロピル、ピペリジル、オキセタニル、ピラゾリル、ビニル、プロペニル及びエチニルから選ばれ、さらに好ましくは、 R^7 は、独立して、メチル、エチル及びシクロプロピルから選ばれ、 R^7 と R^8 における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-SH、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルオキシ、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ハロアルキルオキシ、-NHCN、-NHCONH₂、NHC(O)CH₃、N(CH₃)₂、N(C₂H₅)₂、-SC(O)CH₃、-OC(O)-C₁₋₆アルキル等から選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味することを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

10

【請求項9】

以下の構造を有することを特徴とする化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ。

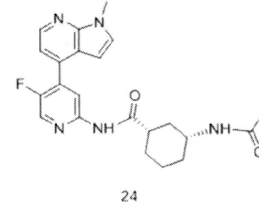
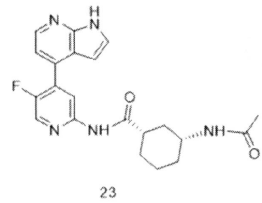
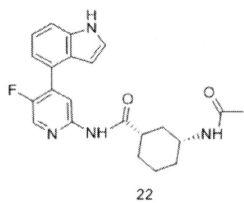
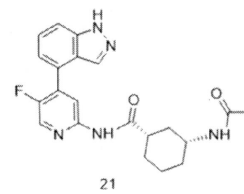
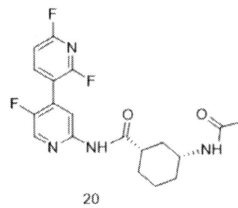
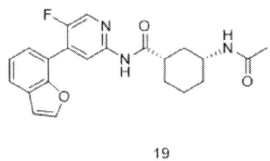
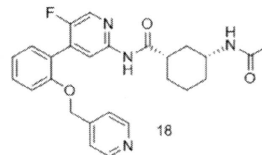
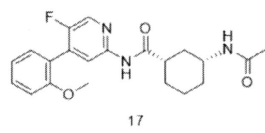
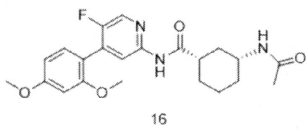
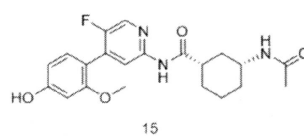
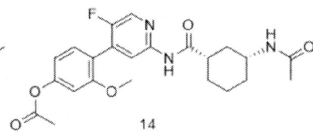
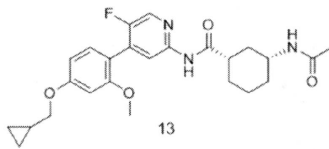
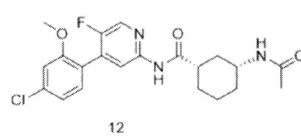
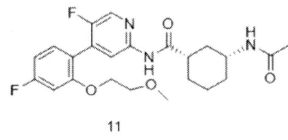
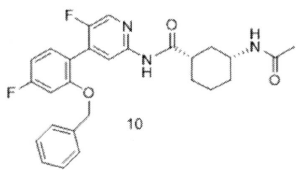
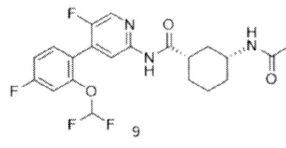
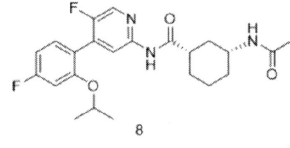
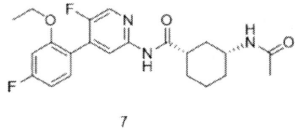
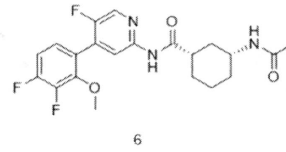
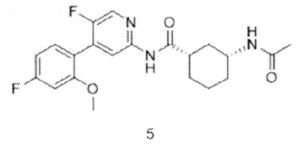
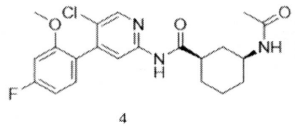
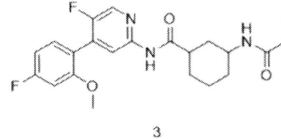
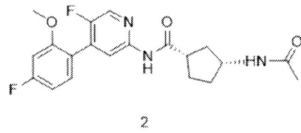
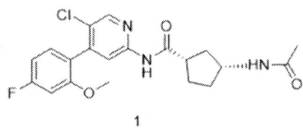
20

30

40

50

【化 3】



10

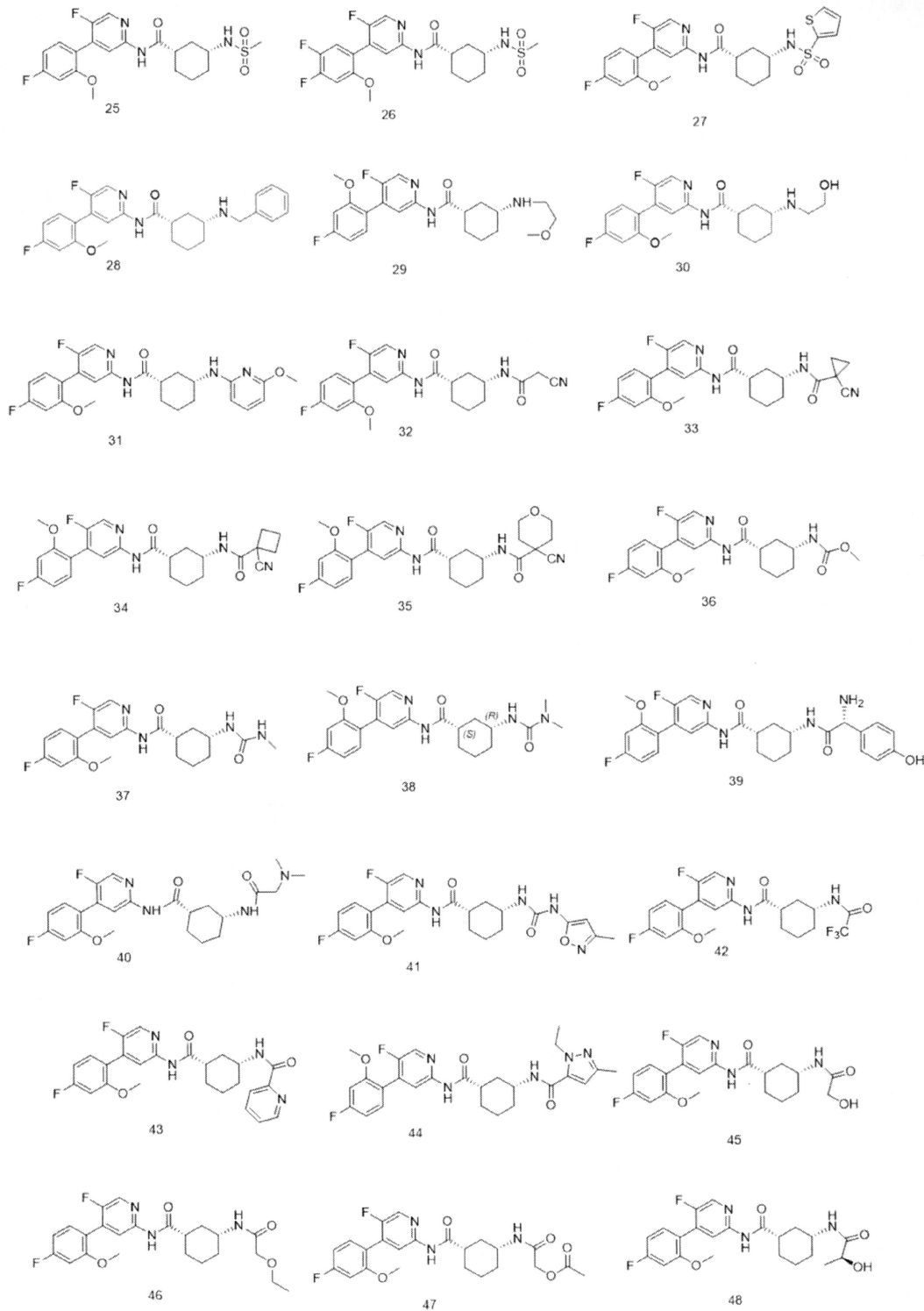
20

30

40

50

【化 4】



10

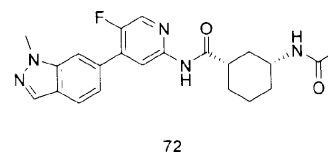
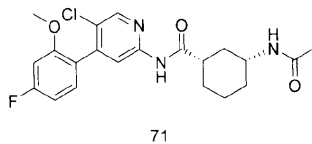
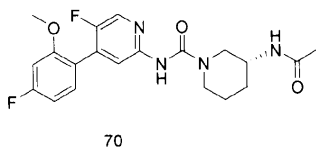
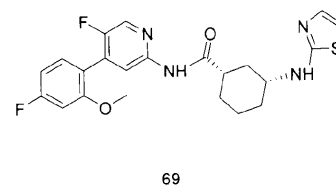
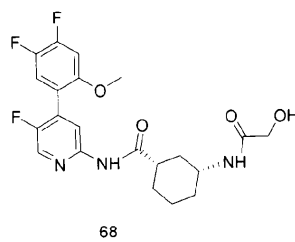
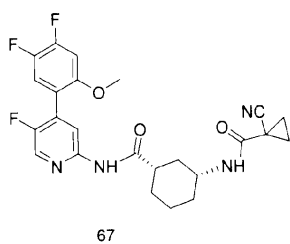
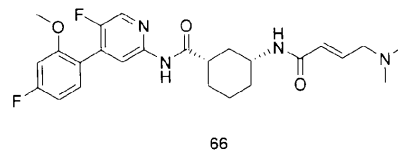
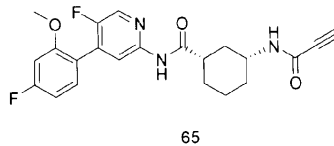
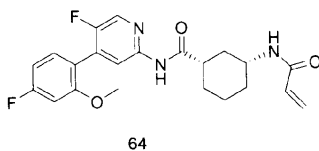
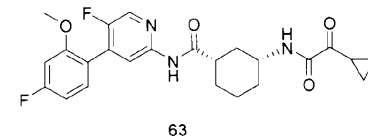
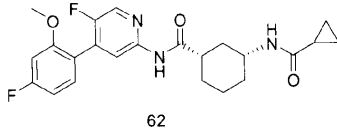
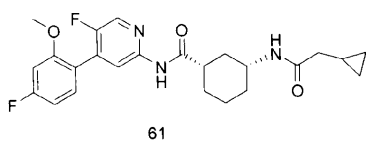
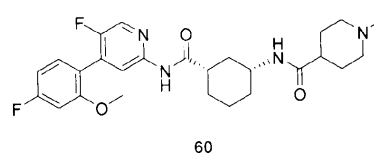
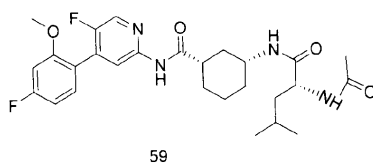
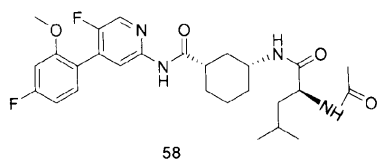
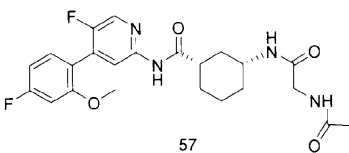
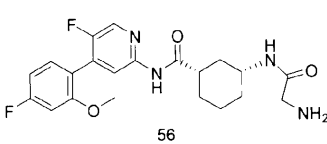
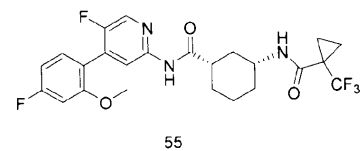
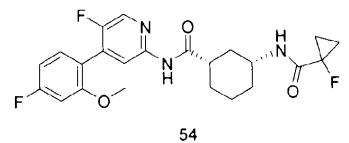
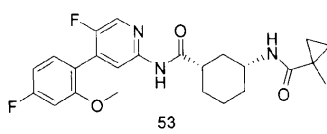
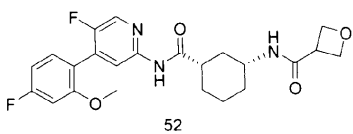
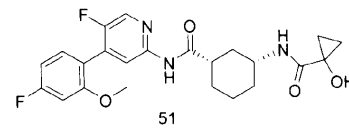
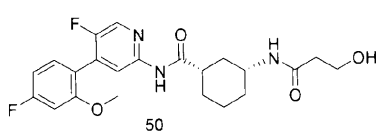
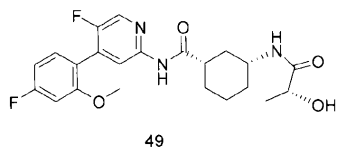
20

30

40

50

【化 5】



10

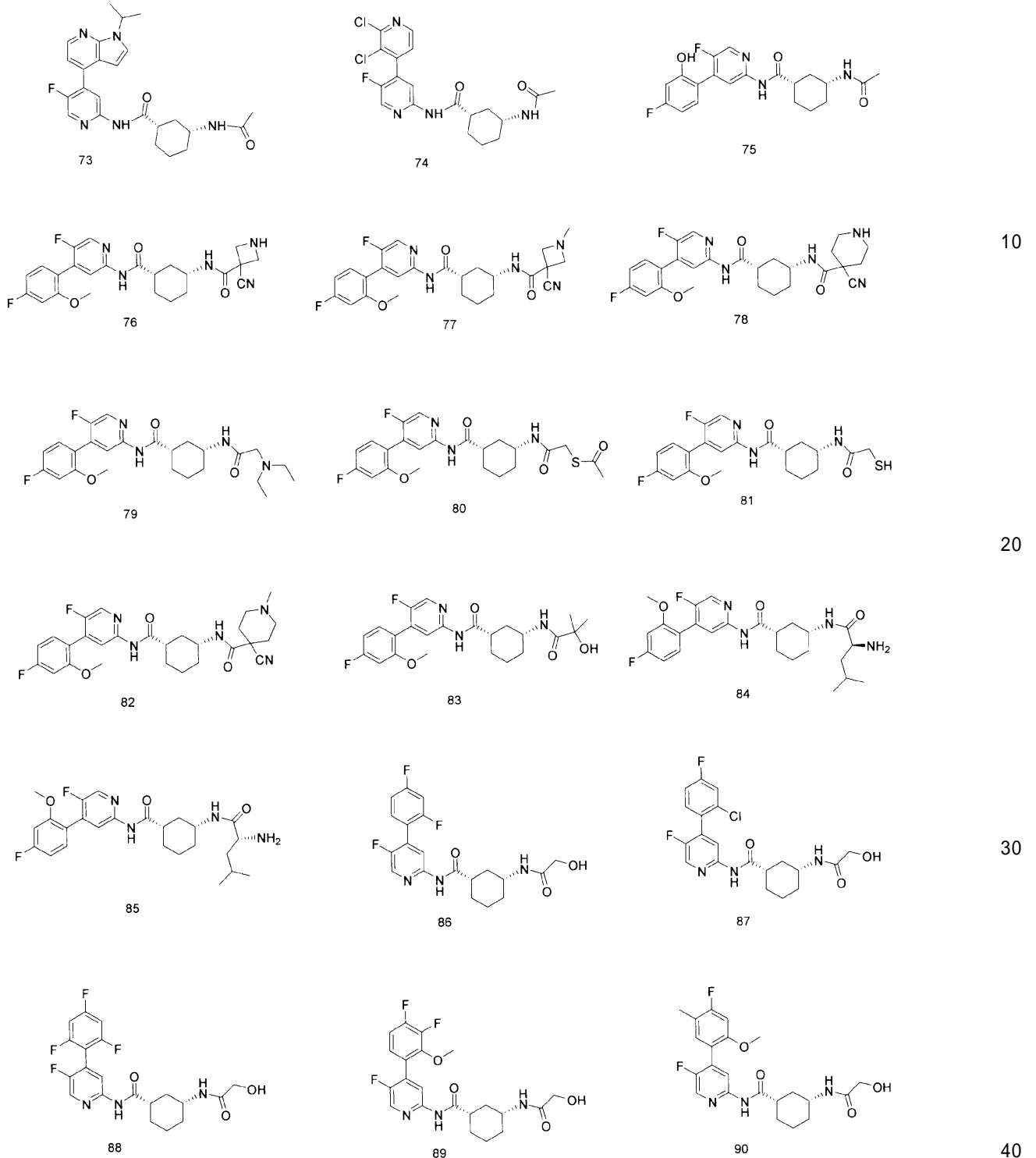
20

30

40

50

【化 6】



【請求項 10】

請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを含む、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は請求項 10に記載の医薬組成物の、サイクリン依存性キナーゼ 9の活性に関連した疾患を予防及び/又は治療するための医薬品の製造における用途であって、好ましくは、前記の疾患は過増殖性疾患又は炎症性疾患であり、より好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましく

は、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である用途。

【請求項12】

請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は請求項10に記載の医薬組成物の、医薬品としての用途であって、好ましくは、前記の医薬品は過増殖性疾患又は炎症性疾患を治療するための医薬品であり、より好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品の技術分野に関し、特に、サイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)阻害剤としての活性を有する新規化合物、その薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、及びそれらの医薬品としての用途に関するものである。

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)は、細胞周期や転写の制御に重要な役割を果たすセリン/スレオニンプロテインキナーゼ群である。現在まで、ヒトには約20種類のCDK亜型と約30種類のサイクリンが存在している(Cao et al. 2014)。これらのCDKはサイクリンによって活性化され、異なる生物学的機能を発揮することができる。その中でも、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6は細胞周期に直接介入している。CDK5は細胞周期を制御しないが、有糸分裂後の神経細胞の複雑な移動に重要な役割を担っている。一方、CDK7はこれらのCDKの活性化因子として間接的に作用する。さらに、CDK9、CDK7及びCDK8は、RNAポリメラーゼII(RNAPII)を介した転写の制御に関与している。

【0003】

CDK9はもともと1990年代に発見され、Pro-Ile-Thr-Ala-Leu-Arg-Gluモチーフを持つことから、PITALREというCDC2関連キナーゼと同定された(Grana et al, 1994)。さらに研究が進み、サイクリン依存性キナーゼであることがわかり、CDK9-42 (372 aa, 42 kDa) とCDK9-55 (489 aa, 55 kDa) という2つのアイソザイムが存在し、サイクリンT1、サイクリンT2a、サイクリンT2b、サイクリンKという4つのサイクリンに結合している (Fu et al, 1999)。CDK9は細胞周期制御には関与しないが、転写制御には重要な役割を担っている(de Falco & Giordano 1998)。CDK9とその制御サブユニットであるcyclin T又はcyclin K(Fu et al. 1999)は、ポジティブ転写伸長因子b(P-TEFb)として知られるものの主要な構成要素である。CDK9とサイクリンTはP-TEFb複合体を形成し、RNAポリメラーゼII(RNAPII)のC末端ドメイン(CTD)のリン酸化を可能にし、mRNA転写物の生産的伸長を活性化させる。

【0004】

CDK9は、ポジティブ転写伸長因子の触媒サブユニットである。細胞内の転写の制御にネガティブ転写伸長因子(NELF、NELFs)が関与している場合、転写が阻害され、転写が阻害された系にP-TEFbがリクルートされ、RNAPIIのC末端のリン酸化を触媒し、同時にNELFのSPT5サブユニットとRDサブユニットのリン酸化を触媒して、ネガティブ転写伸長因子を転写複合体から切り離し、転写を継続させることができる。そこで、CDK9を阻害してRNAPIIのC末端領域におけるP-TEFbのリン酸化を阻害することにより、転写を抑制し、細胞内のmRNAと半減期の短いタンパク質のレベルを急速に低下させ、腫瘍細胞をアポトーシスに至らせることができる。

【0005】

腫瘍は通常、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(CDKI)の発現低下やサイクリンの過剰発現により、細胞が制御不能となり、過剰に増殖することによって引き起こされる疾患である。CDK9阻害剤は、CDK9によるRNAPIIのC末端でのリン酸化を阻害し、さらにNEFL

10

20

30

40

50

の脱離を妨げ、ネガティブな抑制を強くし、最終的に転写停止をもたらす。CDK9は、効果的ながん治療法を開発するための潜在的なタンパク質標的となっており、CDK9の阻害をターゲットにすることは、ヒトの疾患の治療に有益であると考えられる。最近、製薬会社はCDK9阻害剤をがん治療に使用する研究を開始した。例えば、AstraZeneca社は急性骨髄性白血病(AML)や非ホジキンリンパ腫などの再発性血液悪性腫瘍を対象に、現在AZD 4573の第1相臨床試験を行っている。また、Bayerは、CDK9阻害剤BAY-1251152の進行性固形癌や血腫への適用を検討して、現在、第I相臨床試験中である。

【0006】

公開資料によると、WO2009047359は、過剰増殖性疾患の治療に使用できる多環式アミド誘導体に関し、WO2014076091は、疾患、特に過剰増殖性疾患、ウイルス感染症及び/又は心血管疾患の治療及び/又は予防用の、スルホキシミン基を含む5-フルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-アミン誘導体及びその製造方法に関し、WO2011116951は、選択的CDK9阻害剤としての置換トリアジン誘導体を開示し、WO2011110612は、CDK9を選択的に阻害する効果を有する、抗炎症用タンパク質キナーゼ阻害剤を開示している。このように、CDK9を阻害することにより、理論的には上記疾患に対する治療効果を示すことができる。

10

【0007】

現在、いくつかの低分子CDK9阻害剤が開示されているが、有効性がより高く、毒性がより低く、薬物形成に有利な新規化合物の開発が依然として必要である。本発明人は、継続的な研究を重ねて、一般式(1)で示される構造を有する化合物を設計し、生体外及び生体内実験により、当該構造を有する化合物が優れた効果及び機能を示し、特に生体内での活性が先行技術の類似分子よりも明らかに高く、当該構造を有する化合物が医薬品となる可能性が高いことを明らかにした。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、以下の技術課題のいずれかを解決することを目的とする。

- CDK9阻害活性、選択性、及び腫瘍細胞阻害活性に優れたCDK9阻害剤である新規構造の低分子化合物を提供すること。
- 既知の化合物と比較してより優れた生体内抗腫瘍活性を有し、良好なCDK9阻害活性、選択性、及び腫瘍細胞阻害活性を維持するCDK9阻害剤である低分子化合物を提供すること。
- 既知の化合物と比較して安全性に優れ、良好なCDK9阻害活性、選択性及び腫瘍細胞阻害活性を維持するCDK9阻害剤である低分子化合物を提供すること。
- 既知の化合物と比較して、より優れた生体内抗腫瘍活性及びより優れた安全性を有するCDK9阻害剤である低分子化合物を提供すること；及び
- 既知の化合物と比較して、より優れた生体内抗腫瘍活性、及び、より優れた安全性を有し、良好なCDK9阻害活性、選択性、及び腫瘍細胞阻害活性を維持するCDK9阻害剤である低分子化合物を提供すること。

30

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

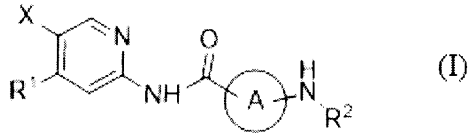
本発明は、化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグを提供することを目的とし、また、当該化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグをサイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)阻害剤として使用することを提供するものである。

【0010】

具体的には、本発明は、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供するものである。

50

【化1】



式中、XはCl又はFであり、好ましくはFであり、

R¹ は、置換又は非置換のアリール又は置換又は非置換のヘテロアリールであり、R¹ における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、-COOH、-R³、-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNH(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNR³(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wS(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)O(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wOC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)NH(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wNHC(O)(CH₂)_nR³、-(CH₂)_wC(O)NR³(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wNR³C(O)(CH₂)_nR⁴、-(CH₂)_wOS(O)₂(CH₂)_nR³及び-(CH₂)_wS(O)₂O(CH₂)_nR³から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、各w及びnは、出現毎に、それぞれ独立して、0、1、2、3及び4から選ばれ、

R³ とR⁴ は、それぞれ独立して、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のC₁₋₆アルキル、置換又は非置換のC₁₋₆ハロアルキル、置換又は非置換のC₂₋₆アルケニル、置換又は非置換のC₂₋₆アルキニル、置換又は非置換のC₁₋₆アルキルオキシ、置換又は非置換のC₁₋₆ハロアルキルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選ばれ、又はR³とR⁴はともに同じ窒素原子に結合している場合、R³、R⁴及びそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、R³とR⁴における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、-COOH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆ハロアルキルオキシ等から選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味し、

環Aは、置換又は非置換のシクロアルキル、又は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、環Aにおける「置換」とは、それぞれ独立して、-Cl、-Br、OH、NH₂、SH、CN、NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、COOH、R⁵、OR⁵、-NHR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-NHCOR⁵、-CONHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-S(O)₂NHR⁵、-NR⁵S(O)₂R⁶及び-S(O)₂NR⁵R⁶から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、又は環Aの構造中の1つ、2つ又はそれ以上の-CH₂-基は任意に-C(O)-により取り替えてもよくて、R⁵とR⁶は、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆ハロアルキルであり、

R²は、H、R⁷、-(CH₂)_xR⁷、-(CH₂)_xNH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xO(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNR⁷(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yH、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)C(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂NH₂、-(CH₂)_xNHS(O)₂H、-(CH₂)_xS(O)₂NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNHS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂NR⁷(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xNR⁷S(O)₂(CH₂)_yR⁸、-(CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xOC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NH₂、-(CH₂)_xNHC(O)H、-(CH₂)_xC(O)NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xNHC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NR⁷(CH₂)_yR⁸及び-(CH₂)_xNR⁷C(O)(CH₂)_yR⁸から選ばれ、ここで、1つ、2つ又はそれ以上の-CH₂-基は、任意に-C(O)-により取り替えてもよくて、x及びyは、出現毎に、それぞれ独立して、0、1、2、3及び4から選ばれ、

R⁷ とR⁸ は、それぞれ独立して、置換又は非置換の、R⁹、OR⁹、-R¹⁰-O-R⁹、-R¹⁰-NH-R⁹、-R¹⁰-C(O)-R⁹、-R¹⁰-NHC(O)-R⁹、-R¹⁰-C(O)NH-R⁹、-R¹⁰-S-R⁹、-R¹⁰-S(O)-R⁹、-R¹⁰-S-C(O)-R⁹、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-R¹⁰-アリール、-R¹⁰-ヘテロアリール、-O-R¹⁰-アリール、-O-R¹⁰-ヘテロアリール、-R¹⁰-O-アリール、-R¹⁰-O-ヘテロアリール、-シクロアルキル-アリール、-シクロアルキル-ヘテロアリール、-ヘテロシクロアルキル-アリール、-ヘテロシ

クロアルキル-ヘテロアリール、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルから選ばれ、又は R^7 と R^8 がともに同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 と R^8 とそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 R^9 は C_{1-6} アルキルであり、 R^{10} は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン又は C_{2-6} アルキニレンであり、 R^7 と R^8 における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-NO₂、-N₃、-C(CH₃)₃、-COOH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ、-NHCN、-NHCONH₂、NHC(O)CH₃、N(CH₃)₂、N(C₂H₅)₂、-SC(O)CH₃、-OC(O)- C_{1-6} アルキル等から選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味する。

【0011】

好ましくは、前記同位体誘導体は、重水素化された誘導体である。

本発明における「アリール」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」の定義は、以下の「定義」の部分に示されている。

【0012】

好ましい実施形態において、アリールは好ましくは6~10個の炭素原子を含み、シクロアルキルは好ましくは3~6個の炭素原子を含み、ヘテロアリールは好ましくは5~10員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキルは好ましくは3~8員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルは、好ましくは、それぞれ独立してN、O及びSから選ばれた1、2又は3個のヘテロ原子を含み、残部は炭素原子である。

上述したように、本発明における「w」、「n」、「x」及び「y」は、それぞれ独立して、0、1、2、3及び4から選ばれることができる。「w」と「n」、又は「x」と「y」が同時に存在する場合、具体的には、「w」と「n」の組み合わせ、「x」と「y」の組み合わせは、(0,0)、(0,1)、(0,2)、(0,3)、(0,4)、(1,0)、(1,1)、(1,2)、(1,3)、(1,4)、(2,0)、(2,1)、(2,2)、(2,3)、(2,4)、(3,0)、(3,1)、(3,2)、(3,3)、(3,4)、(4,0)、(4,1)、(4,2)、(4,3)、(4,4)から選ばれることができる。前記の数値の組み合わせは、 R^1 と R^2 の定義における各関連基に適用される。例えば、 R^1 の定義における $-(CH_2)_wO(CH_2)_nR^3$ は、 $-OR^3$ 、 $-OCH_2R^3$ 、 $-O(CH_2)_2R^3$ 、 $-O(CH_2)_3R^3$ 、 $-O(CH_2)_4R^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-CH_2OCH_2R^3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2R^3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_3R^3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4R^3$ 、 $-(CH_2)_2OR^3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2R^3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2R^3$ 、 $-(CH_2)_2(CH_2)_3R^3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_4R^3$ 、 $-(CH_2)_3OR^3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_2R^3$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)_3R^3$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)_4R^3$ 、 $-(CH_2)_4OR^3$ 、 $-(CH_2)_4OCH_2R^3$ 、 $-(CH_2)_4O(CH_2)_4R^3$ 、 $-(CH_2)_4O(CH_2)_3R^3$ 、 $-(CH_2)_4O(CH_2)_4R^3$ などがあげられる。同様に、 R^1 及び/又は R^2 の他の関連基も、そのような選択肢を適用することができ、詳細な説明は省略する。

【0013】

好ましくは、本発明は、環Aが、置換又は非置換の4~6員シクロアルキル、置換又は非置換の4~6員ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換の5~6員シクロアルキル、及び置換又は非置換の5~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、より好ましくは、環Aが、置換又は非置換の5~6員シクロアルキル、又は置換又は非置換の5~6員ヘテロシクロアルキルであり、さらに好ましくは、環Aが、置換又は非置換の5~6員シクロアルキルである化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグを提供する。別の好ましい実施形態において、環Aはシクロヘキシル、テトラヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選ばれ、より好ましくは環Aがシクロヘキシル又はテトラヒドロピロリルである。

【0014】

さらに好ましくは、本発明は、環Aにおける「置換」とは、それぞれ独立して-F、-Cl、-Br、OH、NH₂、SH、CN、 R^5 及び OR^5 から選ばれた1、2、3、4又は5個の基によって置換されたことを意味し、ここで、 R^5 は C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ、 R^5 はさらに C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシである化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグを提供する。

10

20

30

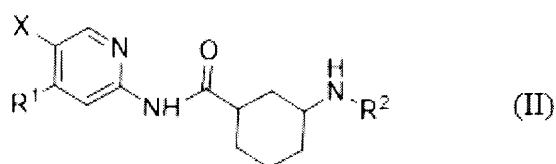
40

50

【0015】

さらに好ましくは、本発明は、式(II)で示される構造を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグを提供する。

【化2】



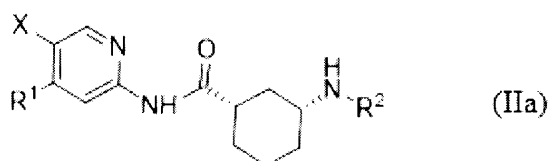
10

ここで、 R^1 、 R^2 、及びXは、式(I)で定義したものである。

【0016】

さらに好ましくは、本発明は、式(IIa)で示される構造を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの立体異性体、同位体誘導体又はプロドラッグを提供する。

【化3】



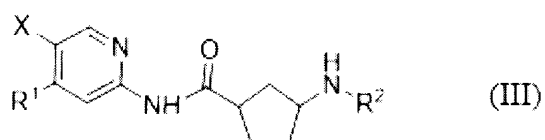
20

ここで、 R^1 、 R^2 、及びXは、式(I)で定義したものである。

【0017】

さらに好ましくは、本発明は、式(III)で示される構造を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【化4】



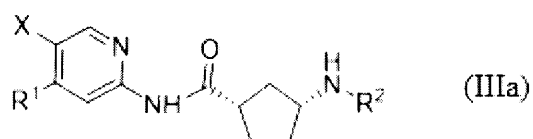
30

ここで、 R^1 、 R^2 、及びXは、式(I)で定義したものである。

【0018】

さらに好ましくは、本発明は、式(IIIa)で示される構造を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【化5】



40

ここで、 R^1 、 R^2 、及びXは、式(I)で定義したものである。

【0019】

好ましくは、本発明は、 R^1 が置換又は非置換の6~10員アリアル又は置換又は非置換の5~10員ヘテロアリアルから選ばれ、前記ヘテロアリアルはそれぞれ独立してN及びOから選ばれた1又は2のヘテロ原子を含み、置換基数は1、2又は3である化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【0020】

さらに好ましくは、本発明は、 R^1 が置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換のピ

50

リジン環、置換又は非置換のインドール環、置換又は非置換のインダゾール環、置換又は非置換のベンゾフラン環及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、好ましくは置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換のピリジン環、置換又は非置換のインドール環、置換又は非置換のベンゾフラン環、及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、さらに好ましくは置換のベンゼン環、置換のピリジン環、非置換のインドール環、非置換のベンゾフラン環、及び置換又は非置換のピロロピリジン環から選ばれ、さらにより好ましくは置換のベンゼン環である化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【0021】

さらに好ましくは、本発明は、前記 R^1 の置換基がそれぞれ独立して、-F、-Cl、-OH、-NH₂、-R³、-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³及び-(CH₂)_wOC(O)(CH₂)_nR³から選ばれ、w及びnはそれぞれ独立して0、1及び2から選ばれ、ここで、R³は、式(I)で定義したものである化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。好ましくは前記 R^1 の置換基は、それぞれ独立して、-F、-Cl、-OH、-R³及び-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³から選ばれ、より好ましくは前記 R^1 の置換基は、それぞれ独立して、-F、-OH、-R³及び-(CH₂)_wO(CH₂)_nR³から選ばれる。例えば、 R^1 が置換ベンゼン環である場合、その置換基は-F、-OH及びアルコキシから選ばれ、好ましくは1又は2のフッ素原子によって置換されたこと又は1つの-OH又はアルコキシによって置換されたことである。

10

【0022】

好ましくは、本発明は、R³とR⁴がそれぞれ独立して、置換又は非置換の6員アリアル、置換又は非置換の5~6員ヘテロアリアル、置換又は非置換のC₁₋₃アルキル、置換又は非置換のC₁₋₃アルキルオキシ、置換又は非置換のC₃₋₆シロアルキル及び置換又は非置換のC₃₋₆ヘテロシクロアルキルから選ばれ、又は、R³とR⁴がともに同じ窒素原子に結合している場合、R³、R⁴及びそれらが結合している窒素原子が一緒に3~7員の置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、N、O及びSから選ばれた1又は2個のヘテロ原子を含み、R³とR⁴における「置換」とは、それぞれ独立して-F、-Cl、-Br、-OH、-CH₃、-C₂H₅、-OCH₃及び-OC₂H₅から選ばれた1、2又は3個の置換基により置換されたことを意味し、好ましくは、R³とR⁴は、それぞれ独立して、置換又は非置換のC₁₋₃アルキル及び置換又は非置換のC₁₋₃アルキルオキシから選ばれる化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

20

30

【0023】

より好ましくは、本発明は、R³とR⁴がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、ベンゼン環、ピリジン環、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選ばれ、R³とR⁴における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH₃、-C₂H₅、-OCH₃及び-OC₂H₅から選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、R³とR⁴がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、ピリジン環から選ばれ、より好ましくは、R³とR⁴がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、イソプロピル、メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロピルオキシから選ばれ、さらに好ましくは、R³とR⁴がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル及びメチルオキシから選ばれる化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

40

【0024】

好ましくは、本発明は、R²がR⁷、-(CH₂)_xR⁷、-(CH₂)_xNH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xS(O)₂(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)C(O)(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NH(CH₂)_yR⁷、-(CH₂)_xC(O)NR⁷(CH₂)_yR⁸及び-(CH₂)_x

50

$\text{NR}^7\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_y\text{R}^8$ から選ばれ、ここで、 R^7 と R^8 が式(1)で定義したものであり、さらに好ましくは R^2 が R^7 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ から選ばれ、より好ましくは R^2 は、 R^7 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ から選ばれる化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【0025】

さらに好ましくは、本発明は、 R^7 と R^8 がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{NH}-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{S}-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 $-\text{R}^{10}-\text{C}_{6-10}$ アリール、 $-\text{R}^{10}-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-\text{O}-\text{R}^{10}-\text{C}_{6-10}$ アリール、 $-\text{O}-\text{R}^{10}-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}_{6-10}$ アリール、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{2-6} アルケン及び C_{2-6} アルキンから選ばれ、又は R^7 と R^8 がともに同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 と R^8 とそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換3~6員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^9 が C_{1-6} アルキルであり、 R^{10} が C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン又は C_{2-6} アルキニレンであり、 R^7 と R^8 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-\text{NHCN}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルなどから選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、 R^7 が独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 C_{2-6} アルケン及び C_{2-6} アルキンから選ばれ、又は R^7 と R^8 が共に同じ窒素原子に結合している場合、 R^7 と R^8 とそれらが結合している窒素原子と一緒に置換又は非置換の3~6員ヘテロシクロアルキルを形成し、より好ましくは、 R^7 が独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選ばれ、さらに好ましくは、 R^7 は、独立して、置換又は非置換の、 R^9 、 OR^9 、 $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 C_{3-6} シクロアルキル及び3~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-\text{NHCN}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル等から選ばれた1、2又は3個の置換基によって置換されたことを意味し、好ましくは、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルなどから選ばれた1、2又は3個の基によって置換されたことを意味し、より好ましくは、 R^7 における「置換」とは、それぞれ独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシなどから選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味する化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【0026】

さらに好ましくは、本発明は、 R^7 と R^8 がそれぞれ独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサシクロペンチル、オキサシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンジル、フェニルエチル、ビニル、プロベニル、エチニル、プロピルから選ばれ、好ましくは、 R

⁷が独立して、置換又は非置換の、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、ピペリジル、オキセタニル、オキサシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、ベンジル、ビニル、プロペニル、及びエチニルから選ばれ、より好ましくは、R⁷が独立して、メチル、エチル、メチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジル、オキセタニル、オキサシクロヘキシル、ピリジル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ビニル、プロペニル及びエチニルから選ばれ、さらに好ましくは、R⁷が独立して、メチル、エチル、シクロプロピル、ピペリジル、オキセタニル、ピラゾリル、ビニル、プロペニル及びエチニルから選ばれ、さらに好ましくは、R⁷が独立して、メチル、エチル及びシクロプロピルから選ばれ、R⁷とR⁸における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-SH、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルオキシ、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ハロアルキルオキシ、-NHCN、-NHCONH₂、NHC(O)CH₃、N(CH₃)₂、N(C₂H₅)₂、-SC(O)CH₃、-OC(O)-C₁₋₆アルキル等から選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味すし、好ましくは、R⁷とR⁸における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルオキシ、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ハロアルキルオキシ、NHC(O)CH₃、N(CH₃)₂、N(C₂H₅)₂、-OC(O)-C₁₋₆アルキル等から選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味すし、好ましくは、R⁷とR⁸における「置換」とは、それぞれ独立して、-F、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ハロアルキルオキシ等から選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味すし、さらに好ましくは、R⁷とR⁸における「置換」とは、-F、-OH、-CN等から選ばれた1、2又は3個の基で置換されたことを意味する化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

10

20

【0027】

さらに好ましくは、本発明は、R⁹がC₁₋₄アルキルであり、R¹⁰がC₁₋₄アルキレンである化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

【0028】

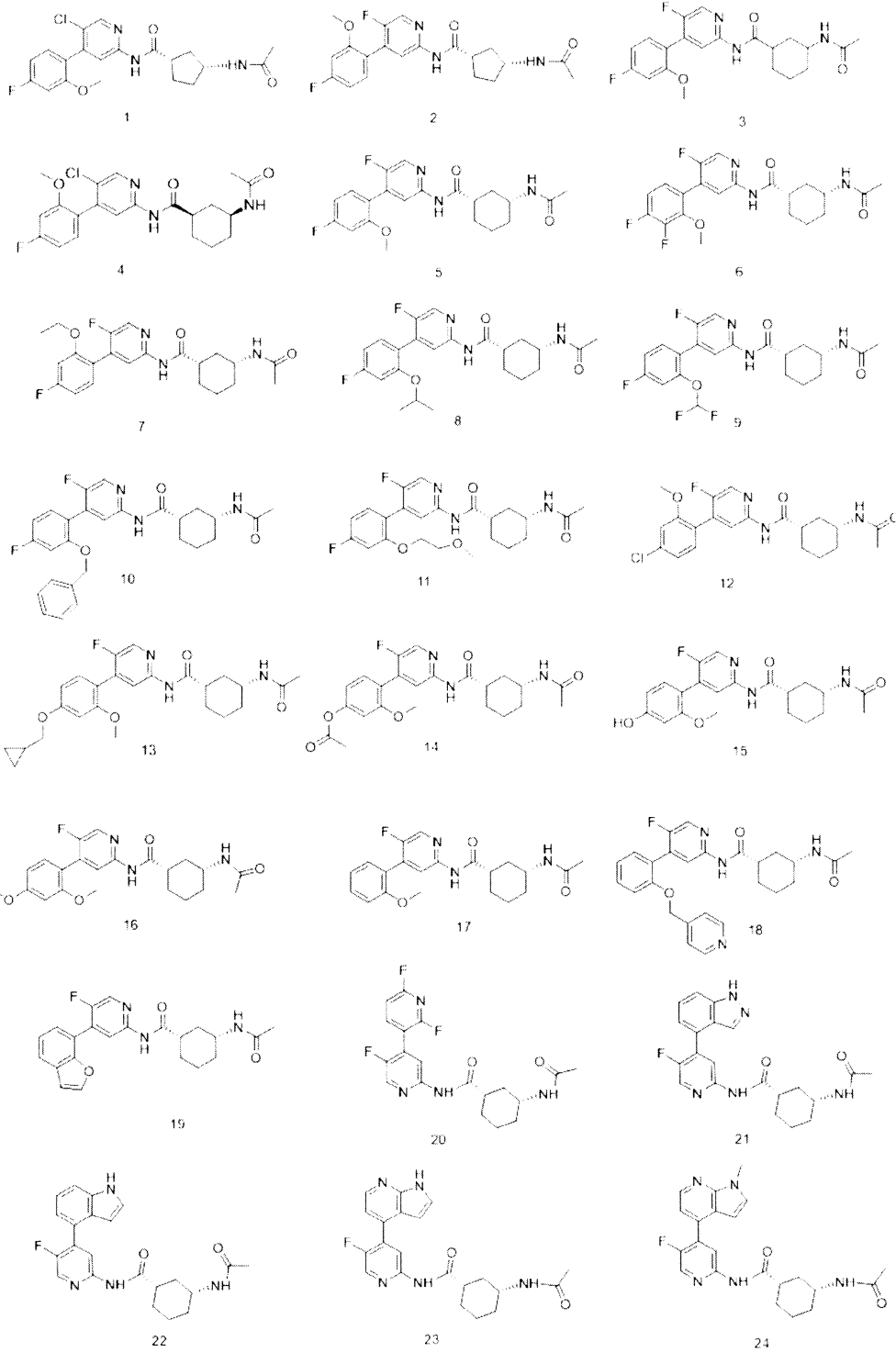
好ましくは、本発明は、以下構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを提供する。

30

40

50

【化 6】



10

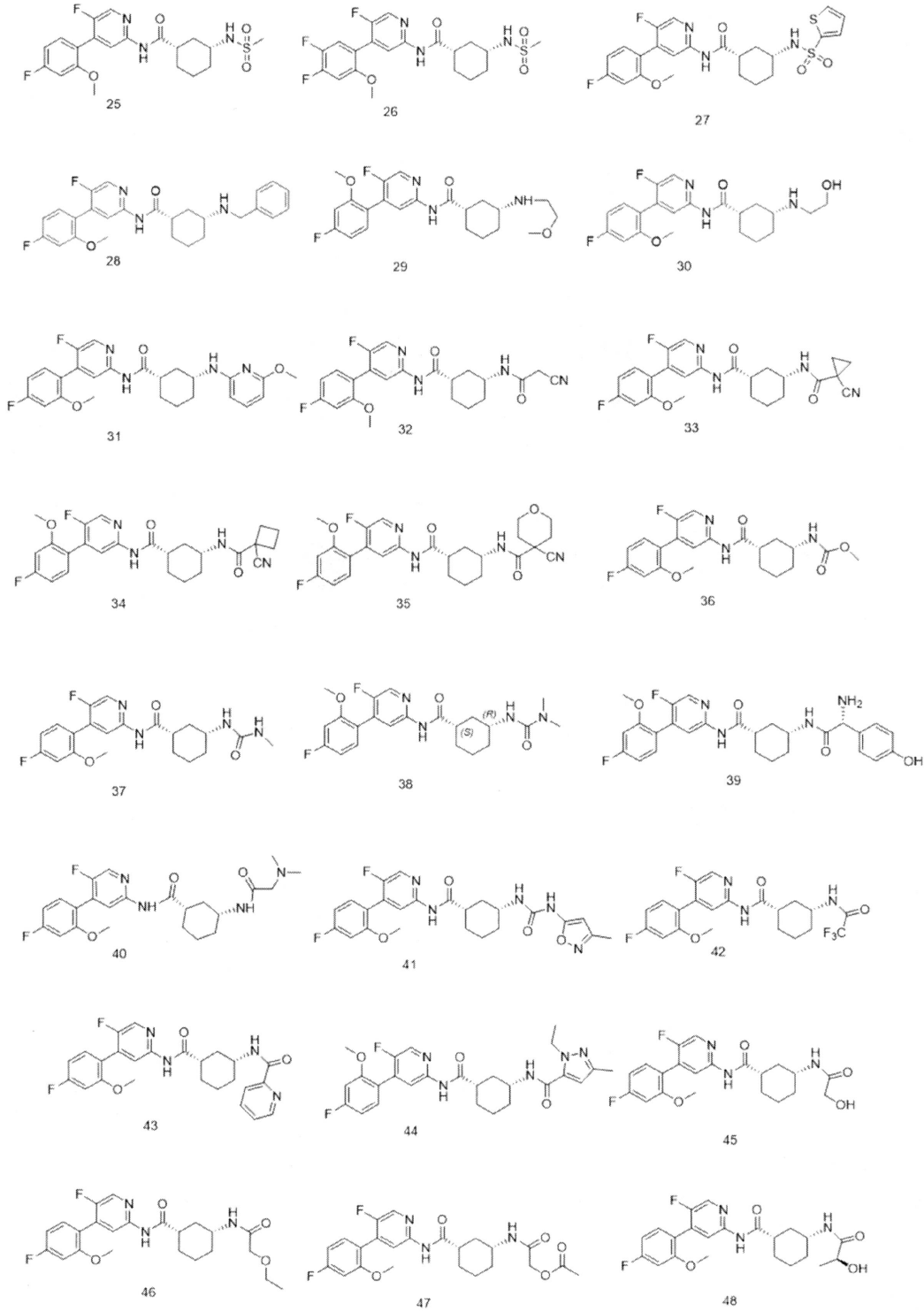
20

30

40

50

【化 7】



10

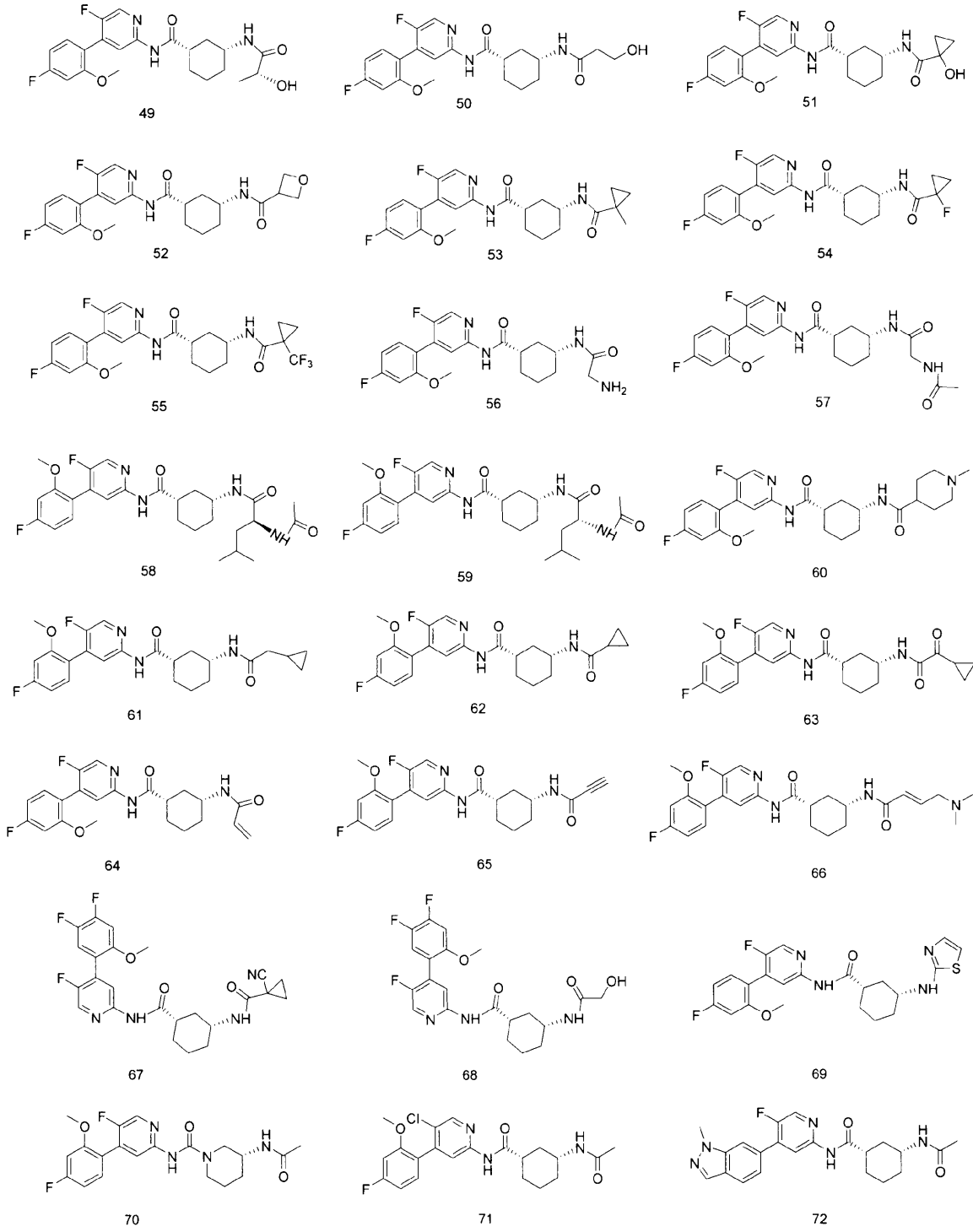
20

30

40

50

【化 8】



10

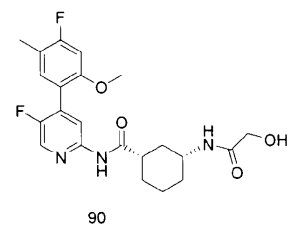
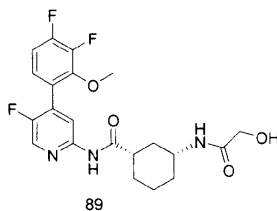
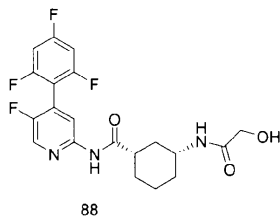
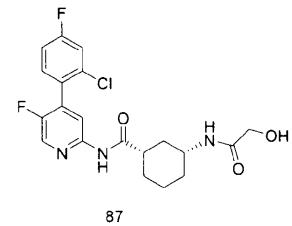
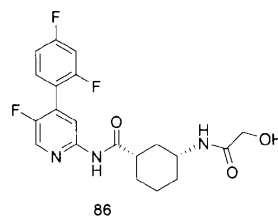
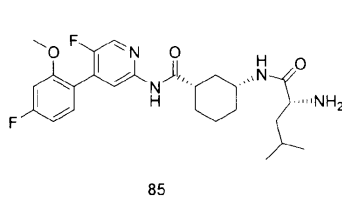
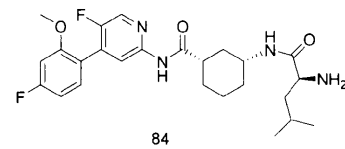
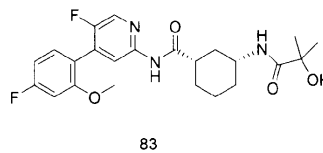
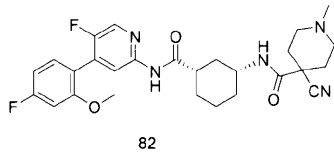
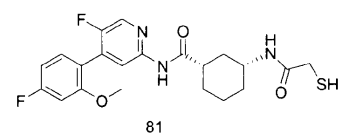
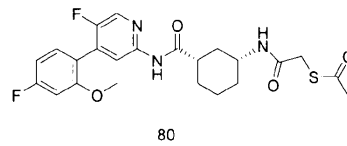
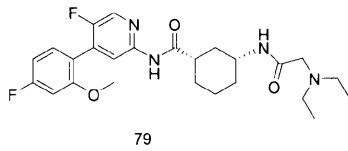
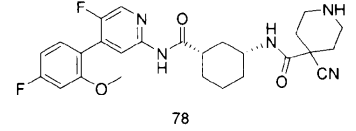
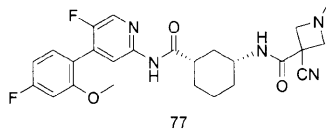
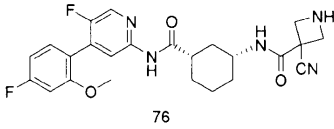
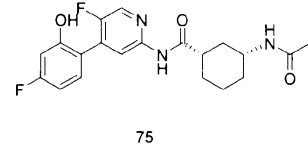
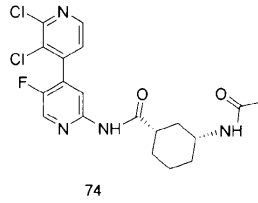
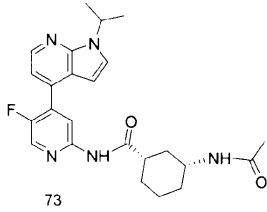
20

30

40

50

【化 9】



【0029】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグを含む、医薬組成物を提供する。

【0030】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物の、サイクリン依存性キナーゼ9 (CDK9) の活性に関連した疾患を予防及び / 又は治療するための医薬品の製造における用途を提供する。好ましくは、前記の疾患は過増殖性疾患又は炎症性疾患であり、より好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ま

10

20

30

40

50

しくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である。

【0031】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物の、医薬品としての用途を提供する。

【0032】

更に、本発明は、前記の医薬品が過増殖性疾患又は炎症性疾患を治療するための医薬品である用途を提供する。

【0033】

更に、本発明は、前記の過増殖性疾患が血液腫瘍又は固形腫瘍であり、好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、より好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である用途を提供する。

【0034】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物の、サイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)の活性に関連した疾患を予防及び/又は治療するための用途を提供する。好ましくは、前記の疾患は過増殖性疾患又は炎症性疾患であり、より好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である。

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物の、過増殖性疾患又は炎症性疾患を治療するための用途を提供する。好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である。

【0035】

別の態様において、本発明は、患者に本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物を投与する疾患の治療方法を提供し、前記患者は有する疾患がサイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)の活性に関連した疾患であり、好ましくは、前記疾患は過増殖性疾患又は炎症性疾患であり、より好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である。

【0036】

別の態様において、本発明は、患者に本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、それらの立体異性体、同位体誘導体、又はプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物を投与する疾患の治療方法を提供し、前記患者は有する疾患が過増殖性疾患であり、好ましくは、前記の過増殖性疾患は血液腫瘍又は固形腫瘍であり、更に好ましくは、前記の血液腫瘍は白血病であり、更により好ましくは、前記の白血病は急性骨髄性白血病である。

【0037】

本発明の化合物は光学活性を有し、ラセミ体、光学異性体、又はそれらの混合物として存在してもよい。本発明の化合物の光学異性体を合成するために、出発物質の光学異性体から調製してもよいし、本発明の化合物のラセミ体を光学分割することによって調製してもよい。

【0038】

定義

用語「アルキル」は、一価の飽和脂肪族炭化水素基であって、1~20個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の基である。好ましくは1~10個の炭素原子を含み(すなわちC₁₋₁₀アルキル)、より好ましくは1~8個の炭素原子を含み(すなわちC₁₋₈アルキル)、さらに好ましくは1~6個の炭素原子を含む(すなわちC₁₋₆アルキル)。例えば、「C₁₋₆アルキル」

10

20

30

40

50

は、アルキル基であって、炭素鎖の炭素原子数が1～6(具体的には1、2、3、4、5又は6)である基を指す。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0039】

用語「シクロアルキル」は、所定の炭素原子数を有する単環飽和脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは3～12個の炭素原子を含み(すなわちC₃₋₁₂シクロアルキル)、より好ましくは3～10個の炭素原子を含み(C₃₋₁₀シクロアルキル)、更に好ましくは3～6個の炭素原子(C₃₋₆シクロアルキル)、4～6個の炭素原子(C₄₋₆シクロアルキル)及び5～6個の炭素原子(C₅₋₆シクロアルキル)である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロプロピル、2-エチル-シクロペンチル、ジメチルシクロブチル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0040】

用語「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基を指し、ここでアルキルは、上記で定義した通り、すなわち1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～8個の炭素原子、更に好ましくは1～6個の炭素原子(特に1、2、3、4、5又は6)を含有する。代表例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、1-メチルプロピルオキシ、2-メチルプロピルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、1-メチルブチルオキシ、2-メチルブチルオキシ、3-メチルブチルオキシ、1,1-ジメチルプロピルオキシ、1,2-ジメチルプロピルオキシ、2,2-ジメチルプロピルオキシ、1-エチルプロピルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0041】

用語「ハロゲン」又は用語「ハロ」は、F、Cl、Br、及びIを指す。用語「ハロアルキル」は、1個、2個又はそれ以上、又はすべての水素原子がハロゲン原子で置換された上記のように定義したアルキル基を指す。ハロアルキルの代表例としては、CCl₃、CF₃、CHCl₂、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂I、CH₂CF₃、CF₂CF₃等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0042】

用語「複素環基」は、飽和又は部分的に不飽和の単環式、二環式又は多環式環状の炭化水素置換基であって、3～20個の環原子(ここで、1、2又は3個以上の環原子がN、O及びSから選ばれ、残りの環原子はCである)を含む非芳香族構造を指す。好ましくは3～12個の環原子(C₃₋₁₂複素環基)を含み、より好ましくは3～10個の環原子(C₃₋₁₀複素環基)、又は3～8個の環原子(C₃₋₈複素環基)、又は3～6個の環原子(C₃₋₆複素環基)、又は4～6個の環原子(C₄₋₆複素環基)、又は5～6個の環原子(C₅₋₆複素環基)を含むことがある。好ましくは1～4個のヘテロ原子を有し、より好ましくは1～3個(すなわち、1、2又は3個)のヘテロ原子を有する。単環式複素環基の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニルなどが挙げられる。多環式複素環基としては、スピロ型、縮合型、橋架け型の複素環基が挙げられる。

40

【0043】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、3～20個の環原子(ここで、1、2、3又はそれ以上の環原子がN、O、及びSから選ばれ、残りの環原子がCである)を含み、上記で定義された飽和の「複素環基」を指す。好ましくは3～12の環原子を含み(C₃₋₁₂ヘテロシクロアルキル)、より好ましくは3～10個の環原子(C₃₋₁₀ヘテロシクロアルキル)、又は3～8個の環原子(C₃₋₈ヘテロシクロアルキル)、又は3～7個の環原子(C₃₋₇ヘテロシクロアルキル)、又は3～6個の環原子(C₃₋₆ヘテロシクロアルキル)、又は4～6個の環原子(C₄₋₆ヘテロシクロアルキル)、又は5～6個の環原子(C₅₋₆ヘテロシクロアルキル)を含む

50

ことがある。好ましくは1~4個のヘテロ原子を有し、より好ましくは1~3個(すなわち、1、2又は3個)のヘテロ原子を有する。例えば、アジリジニル、オキシラニル、チラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、オキサシクロヘキサニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアシクロヘキシル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

用語「アリール」は、6~16個の炭素原子、又は6~14個の炭素原子、又は6~12個の炭素原子、又は6~10個の炭素原子を含む単環式、二環式、及び三環式の芳香族炭素環系を指す。好ましくは6~10個の炭素原子を有する。用語「アリール」は、用語「芳香環」と交換に使用することができる。アリール基の例としては、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、フェナントレニル、ピレニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0045】

用語「ヘテロアリール」は、5~12員構造、好ましくは5~10員構造、5~8員構造、より好ましくは5~6員構造を含み、1、2、3又はそれ以上の環原子がヘテロ原子で、且つ残りの環原子が炭素である芳香族単環式又は多環式環系を指す。ヘテロ原子は独立してO、N、Sから選ばれ、ヘテロ原子数は1、2又は3個であることが好ましい。ヘテロアリール基の例としては、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チオジアゾリル、トリアジニル、フトラジニル、キノリニル、イソキノリニル、プテリジル、プリニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピリジル、ベンゾピリミジニル、ベンゾピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフトラジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0046】

用語「薬学的に許容される塩」は、合理的な医学的判断の範囲内に適用する哺乳動物は特に人の組織に接触し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、合理的な利益/リスクに見合った塩を指す。例えばアミン、カルボン酸やその他のタイプ化合物の薬学的に許容される塩は所属分野で知られる。

30

【0047】

用語「塩」は、塩酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸などの無機酸から由来する塩を含み、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸など有機酸から由来する塩も含む。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性塩基から好都合に調製することができる。このような無機塩基から由来する塩としては、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩等が挙げられる。有機無毒塩基から由来する塩としては、1級アミン塩、2級アミン塩、3級アミン塩等が挙げられる。

40

【0048】

用語「立体異性体」とは、空間における分子の原子の配置の異なりによって生じる異性体のことで、構造異性体と立体配座異性体を含み、構造異性体には幾何異性体(又はシス-トランス異性体)、光学異性体(エナンチオマー、ジアステレオマーを含む)を含んでいる。本発明の化合物では幾何異性体が存在し得る。本発明の化合物は、EまたはZ配置で炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含むことができ、Cahn-Ingold-Prelog順位則によって決定されるように、「E」という用語は炭素-炭素または炭素-窒素二重結合の反対側に相対的に上位の2個の置換基があることを表し、「Z」という用語は炭素-炭素ま

50

たは炭素-窒素二重結合の同じ側に相対的に上位の2個の置換基があることを表す。本発明の化合物は、「E」および「Z」異性体の混合物として存在することもできる。シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル周囲の置換基は、シス配置またはトランス配置のものとも称される場合もある。

【0049】

光学異性体とは、分子構造が同一で、物理的・化学的性質が似ているが、旋光性が異なる物質のことである。

【0050】

本発明の化合物はR又はS配置に不斉置換炭素原子を含む場合があり、ここで、「R」及び「S」なる用語はIUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10に定義されている通りである。R及びS配置が等量の不斉置換炭素原子をもつ化合物はこれらの炭素原子においてラセミである。一方の配置が他方よりも多い原子は過剰に存在する配置、好ましくは約85%-90%、より好ましくは約95%-99%、更により好ましくは約99%を上回る過剰に存在する配置を割り当てられる。従って、本発明はラセミ混合物、相対及び絶対立体異性体、並びに相対立体異性体と絶対立体異性体の混合物を含む。

10

【0051】

本発明の化合物は天然に最も多量に存在する原子質量ないし質量数と異なる原子質量ないし質量数をもつ1個以上の原子を含む同位体標識ないし添加形態で存在することができる。同位体は放射性同位体でも非放射性同位体でもよい。水素、炭素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素等の原子の異性体としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これら及び/又は他の原子の他の異性体を含有する化合物も本発明の範囲内に含まれる。

20

【0052】

別の実施形態において、同位体標識化合物は重水素(^2H)、三重水素(^3H)又は ^{14}C 同位体を含有する。本発明の同位体標識化合物は当業者に周知の一般方法により製造することができる。関連文献としては、Lizondo, J et al, Drugs Fut, 21(11), 1116(1996); Brickner, S J et al, J Med Chem, 39(3), 673(1996); Malle sham, B et al, Org Lett, 5(7), 963(2003)がある。

【0053】

同位体含有化合物は非同位体標識親化合物の作用メカニズムと代謝経路の評価により化合物のインビボ代謝結末を調査するために医薬研究で使用されている(Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391(1975))。患者に投与されるインビボ活性化合物又は親化合物から産生される代謝物は毒性又は発癌性であることが明らかであるため、このような代謝試験は安全で有効な治療薬の設計に重要である(Kushner et al, Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88(1999); Foster et al, Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932(1995))。

30

【0054】

更に、非放射性同位体を含有する薬剤は、例えば「ヘビードラッグ」と呼ばれ重水素化された薬剤があり、関連する疾病及び病態の治療に使用することができる。上記化合物中に存在する同位体の量をその天然存在量よりも増加させることを濃縮と言う。濃縮量の例としては、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96-約100モル%が挙げられる。

40

【0055】

同位体誘導体を得るために、分子構造中の可能な任意の部位に同位体との置換することができる。例えば、重水素(^2H)による置換は、重水素化された形態の誘導体を生成するために、分子内の可能なあらゆる部位に存在させることができる。

【0056】

50

薬剤を安定な同位体で標識すると、pKaや脂質溶解度等のその物理化学的性質を変化させることができる。同位体置換がリガンド-受容体相互作用に關与する領域に影響を与える場合には、これらの効果及び変化は薬剤分子の薬理応答に影響を与えることができる。安定な同位体で標識した分子の物理的性質は標識していない分子と異なる場合もあるが、重い同位体の質量増加により、重い同位体と別の原子との結合が軽い同位体とその原子との同一結合よりも強くなるという重要な点を除き、化学的及び生物学的性質は同一である。従って、代謝又は酵素変換部位に同位体を導入すると、前記反応は遅くなり、薬物動態プロファイル又は効力は非同位体化合物と比較して変化する。

【0057】

プロドラッグは確認された所定の望ましくない物理的又は生物学的性質を改善するように設計された活性薬剤の誘導体である。該当する物理的性質は通常では溶解度(過度に高いか又は不十分な脂質又は水溶解度)又は關連する安定性であり、問題となる生物学的性質としては過度に迅速な代謝又は不良な生体利用性が挙げられ、それ自体物理化学的性質と關連し得る。

10

【0058】

プロドラッグは通常、a)活性薬剤のエステル、ヘミエステル、炭酸エステル、硝酸エステル、アミド、ヒドロキサム酸、カルバメート、イミン、マンニヒ塩基、リン酸塩、リン酸エステル及びエナミンの形成、b)アゾ、グリコシド、ペプチド及びエーテル官能基による薬剤の官能基化、c)薬剤のアミナール、ヘミアミナール、ポリマー、塩、錯塩、ホスホロアミド、アセタール、ヘミアセタール及びケタール形態の使用により製造される。例えば、その開示内容全体を本願に援用するAndrejus Korolkovas著、"Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York(1988), pp.97-118参照。エステルは当業者に公知の一般方法により、ヒドロキシ基又はカルボキシ基を含有する基質から製造することができる。これらの化合物の典型的な反応は例えばヘテロ原子の1個を別の原子で置換える置換である。アミドは同様にアミノ基又はカルボキシ基を含有する基質から製造することができる。エステルは更にアミン又はアンモニアと反応し、アミドを形成することができる。アミドを製造する別の方法はカルボン酸とアミンと一緒に加熱する方法である。

20

【0059】

本発明の有益な効果は、以下の通りである。

30

本発明は、新規構造を有する一連の化合物を設計し、過増殖性疾患、特に血液腫瘍及び固形腫瘍の進行を治療するための新しい化合物を提供するものである。

【0060】

生体外でのキナーゼ活性アッセイ及び細胞アッセイの結果から、本発明の化合物は、CDK9に対する良好な生体外でのキナーゼ阻害活性、他のCDKサブユニットに対する良好な選択性、及びMV4;11細胞に対する強い阻害作用を有することが示された。本発明の好ましい化合物は、生体外でMV4;11細胞に対して、300nM以下のIC₅₀値、好ましくは200nM以下のIC₅₀値、より好ましくは100nM以下のIC₅₀値、さらに好ましくは数十nM以下のIC₅₀値を示した。

【0061】

生体外でのhERG阻害活性アッセイにより、本発明の化合物は、心毒性のリスクが低いことが示された。

40

【0062】

生体内でアッセイの結果により、対照化合物と比較して、本発明の化合物は、より優れた生体内での抗腫瘍効果を有し、毒性が低く、医薬品となる可能性が高く、CDK9標的を阻害する医薬品としてより良い選択性を提供することが示された。

【0063】

本発明の化合物の開発により、がん治療のための薬剤の選択肢を拡大した。さらに、本発明は、特定の合成方法を検討し、その合成方法は、簡単で、操作が便利であり、大規模な工業生産及び応用に資するものである。

50

【発明を実施するための形態】

【0064】

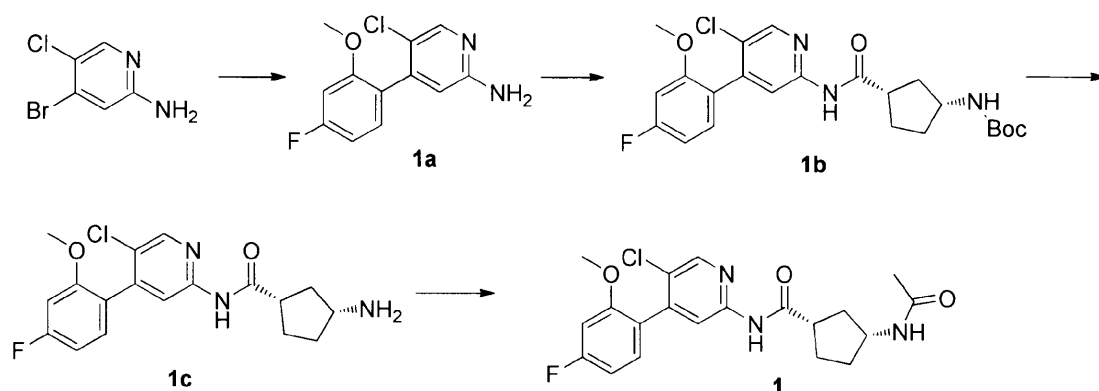
本発明は、特定の実施例により以下にさらに説明される。これらの実施例は、本発明を説明するためにのみ使用され、本発明の範囲を限定するものではないことを理解すべきである。以下の実施例における特定の条件を伴わない実験方法は、従来条件に従って、又は製造者によって提案された条件に従って行われる。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、当業者に周知のものと同じ意味を有する。さらに、本明細書に記載されるものと類似又は同等の任意の方法及び材料が、本発明の方法に使用され得る。本明細書に示される好ましい実施態様及び材料は、説明のためにのみ提供される。

10

【0065】

実施例1

【化10】



20

【0066】

中間体1aの合成

4-ブromo-5-クロロピリジン-2-アミン (3.00 g, 14.50 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (50 mL) 及び水 (10 mL) に溶解した後、4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (2.50 g, 14.70 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (1.06 g, 1.45 mmol) 及び炭酸カリウム (6.00 g, 44.10 mmol) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を攪拌し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間還流加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製して、1a(3.11g、収率85%)を得た。

30

【0067】

中間体1bの合成

1a (0.89g, 3.50mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸 (0.85 g, 3.50 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.60 g, 4.20 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.91 g, 7.00 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応混合物に水(100 mL)を加えた。その混合物を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム(50 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、1b(0.96g、収率59%)を得た。

40

【0068】

中間体1cの合成

50

1b (0.96 g, 2.07 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷浴中で添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~8：1)で精製し、1c(0.66 g、収率88%)を得た。

【0069】

最終製品1の合成

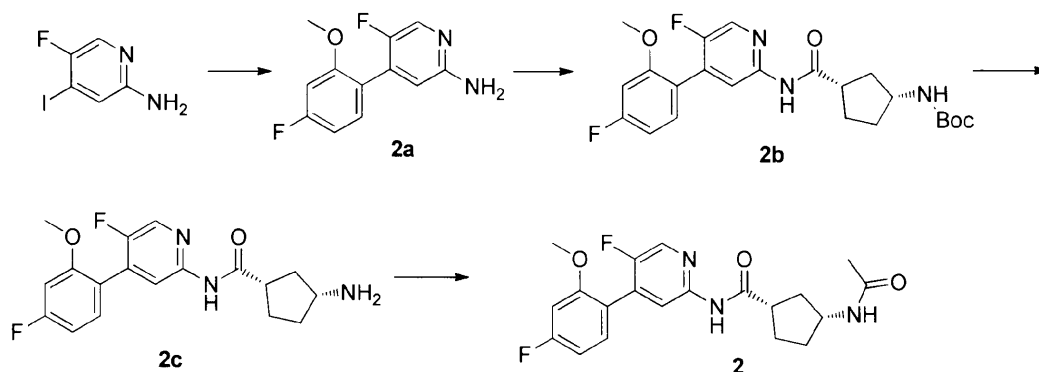
1c (0.66 g, 1.80 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.92 g, 9.00 mmol) 及びトリエチルアミン (0.91 g, 9.00 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1-2：1)で精製し、最終生成物1(0.48 g、収率64%)を得た。MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 9.16 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 3H)。

【0070】

実施例2

【化11】



【0071】

中間体2aの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (1.00 g, 4.20 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) 及び水 (4 mL) に溶解し、4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.71 g, 4.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.31 g, 0.42 mmol) 及び炭酸カリウム (1.70 g, 12.60 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を攪拌し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100℃で4時間還流加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~10：1)で精製し、2a(0.80g、収率81%)を得た。

【0072】

中間体2bの合成

2a (0.80 g, 3.40 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し

10

20

30

40

50

、次に (1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸 (0.83 g, 3.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.56 g, 4.10 mmol)及び*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(0.88 g, 6.80 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、2b(0.82g、収率54%)を得た。

10

【0073】

中間体2cの合成

2b (0.82 g, 1.83 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、2c(0.59g、収率93%)を得た。

20

【0074】

最終製品2の合成

2c (0.59 g, 1.70 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.87 g, 8.50 mmol) 及びトリエチルアミン (0.86 g, 8.50 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、最終生成物2(0.42 g、収率63%)を得た。MS *m/z* (ESI): 390.2 [M+H]⁺。

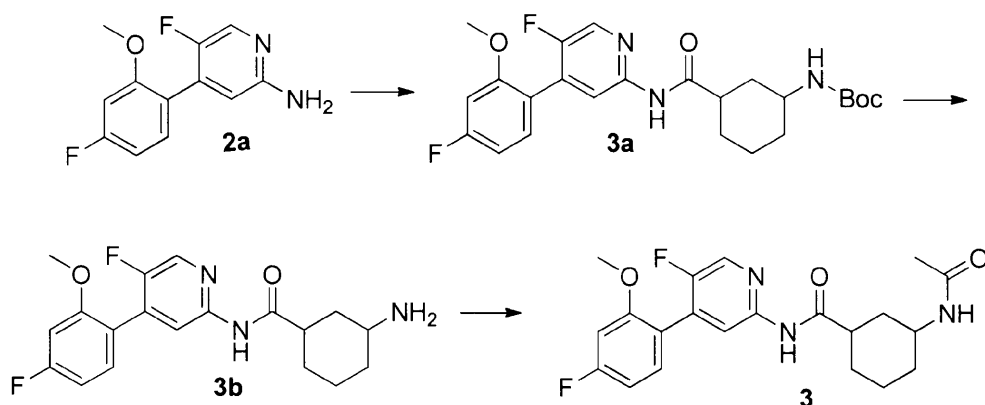
30

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 9.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=6.6Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (q, *J*=3.6Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.85 (m, 3H)。

【0075】

実施例3

【化12】



40

【0076】

中間体3aの合成

50

2a (0.80 g, 3.40 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、シス-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(0.83 g, 3.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.56 g, 4.10 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.88 g, 6.80 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1)で精製し、3a(0.90g、収率57%)を得た。

10

【0077】

中間体3bの合成

3a (0.90 g, 1.95 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷浴中で添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~8：1)で精製し、3b(0.61 g、収率87%)を得た。

20

【0078】

最終製品3の合成

3b (0.61 g, 1.69 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.86 g, 8.40 mmol) 及びトリエチルアミン (0.85 g, 8.40 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~2：1)で精製し、最終生成物3(0.38 g、収率56%)を得た。MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺。

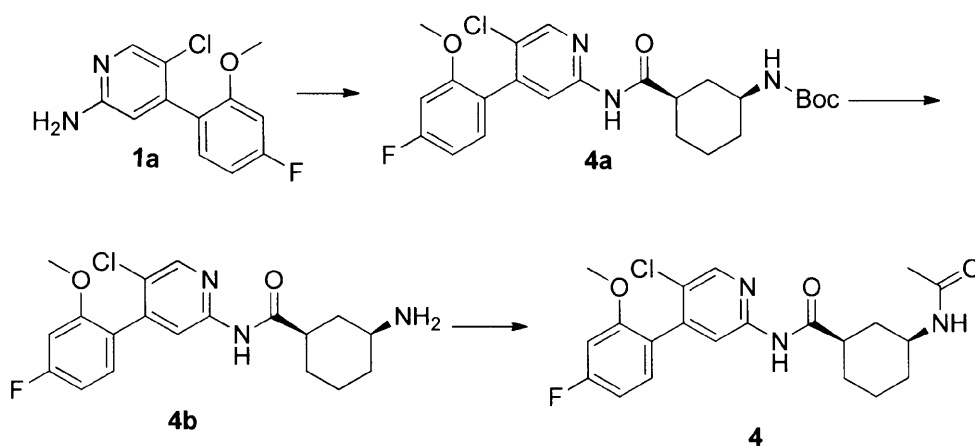
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77-6.72 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.18-1.13 (m, 1H)。

30

【0079】

実施例4

【化13】



40

【0080】

50

中間体4aの合成

1a (0.40 g, 1.58 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1R,3S)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.38 g, 1.58 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.72 g, 1.90 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.41 g, 3.16 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、4a(0.45g、収率60%)を得た。

10

【0081】

中間体4bの合成

4a (0.45 g, 0.94 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、4b(0.30g、収率85%)を得た。

20

【0082】

最終製品4の合成

4b (0.30 g, 0.80 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.24 g, 2.39 mmol) 及びトリエチルアミン (0.24 g, 2.39 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、最終生成物4(0.17 g、収率51%)を得た。MS m/z (ESI): 420.14 [M+H]⁺。

30

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 10.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.86 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 1H)。

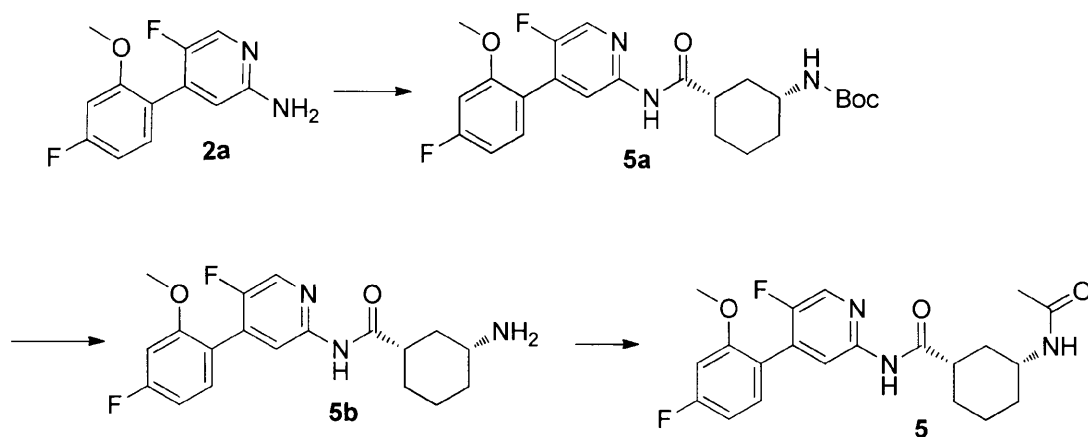
【0083】

実施例5

40

50

【化 1 4】



【 0 0 8 4】

中間体 5a の合成

2a (0.80 g, 3.40 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.83 g, 3.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.56 g, 4.10 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.88 g, 6.80 mmol) を添加した。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製し、5a (0.90 g、収率 58%) を得た。

20

【 0 0 8 5】

中間体 5b の合成

5a (0.90 g, 1.95 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 9 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1) で精製し、5b (0.61 g、収率 87%) を得た。

30

【 0 0 8 6】

最終製品 5 の合成

5b (0.61 g, 1.69 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.86 g, 8.40 mmol) 及びトリエチルアミン (0.85 g, 8.40 mmol) を添加した。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、最終生成物 5 (0.38 g、収率 56%) を得た。MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺。

40

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.94 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.0 Hz, 2H)

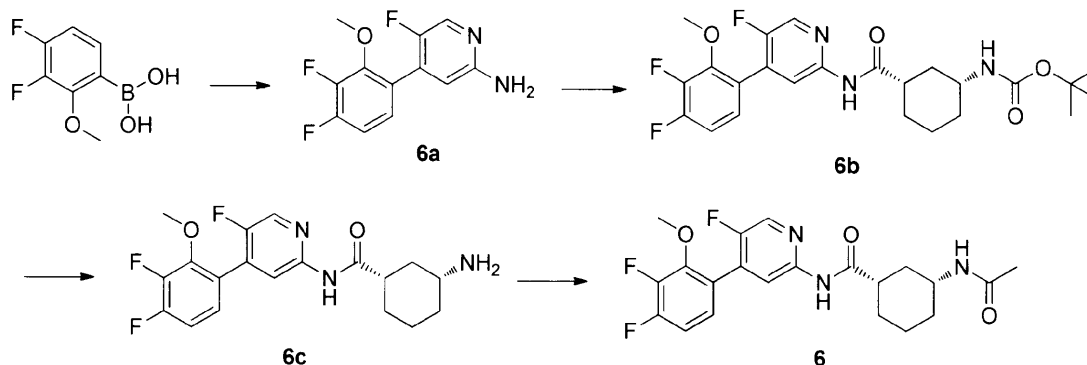
50

z, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 3H), 1.24-1.21 (m, 1H)。

【0087】

実施例6

【化15】



10

【0088】

中間体6aの合成

3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.57 g, 3.03 mmol) をジオキサン (50 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (0.60 g, 2.52 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (150 mg, 0.13 mmol) 及びリン酸カリウム3水和物 (1.00 g, 3.78 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 °Cまで加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間反応させた。反応溶液を室温まで冷却した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1-1 : 1)で精製し、6a(0.40g、収率52%)を得た。

20

【0089】

中間体6bの合成

(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (348 mg, 1.43 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ピリジン (572 mg, 7.24 mmol) 及び塩化チオニル (300 mg, 2.52 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で4時間反応させた後、6a (400 mg, 1.57 mmol)を上記反応液に直接添加した。この反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で一晩反応させ続けた。反応溶液に水(30 mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1~2 : 1)で精製し、6b(250mg、収率33%)を得た。

30

【0090】

中間体6cの合成

6b (250 mg, 0.52 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。得られた混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで1.5時間室温で反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、6c (130 mg、収率 65%) を得た。

40

【0091】

最終製品6の合成

6c (130 mg, 0.34 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、無水酢酸 (45 mg, 0.44 mmol) 及びトリエチルアミン (44 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで1.5時間室温で反応させた。

50

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~30：1)で精製して、最終生成物6(120mg、収率84%)を得た。MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺。

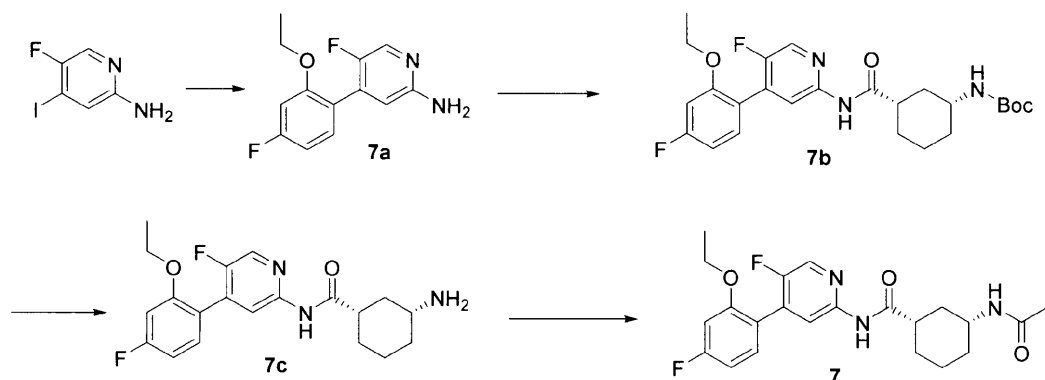
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 1H), 7.21(t, J=7.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H)。

10

【0092】

実施例7

【化16】



20

【0093】

中間体7aの合成

2-アミノ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン(0.50 g, 2.10 mmol)と5-フルオロ-2-エトキシフェニルボロン酸(0.46 g, 2.50 mmol)をエチレングリコールジメチルエーテル(10 mL)及び水(2 mL)に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(71 mg, 0.10 mmol)及び炭酸カリウム(0.87 g, 6.30 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、反応混合物を100 で2時間反応させた。混合物を冷却し、溶媒を濃縮して除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~2：1)で精製し、7a(0.50g、収率95%)を得た。

30

【0094】

中間体7bの合成

化合物(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(0.29 g, 1.20 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、氷浴中でピリジン(395 mg, 5.00 mmol)と塩化チオニル(202 mg, 1.70 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間反応させ、濃縮して溶媒及び過剰の塩化チオニルを除去した。次に、ジクロロメタン(10 mL)及び化合物7a(250 mg, 1.00 mmol)を添加した。この反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で一晩反応させた。混合物を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~1：1)で精製して7b(100mg、収率21%)を得た。

40

【0095】

中間体7cの合成

7b(47 mg, 0.10 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加えた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で1時間反応させた。混合物を濃縮して7c(50 mg、粗生成物)を得た。この生成物

50

はさらに精製せず、次のステップの反応に直接使用した。

【0096】

最終製品7の合成

7c (37 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (20 mg, 0.20 mmol) 及び無水酢酸 (20 mg, 0.20 mmol) を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で1時間反応させた。混合物を濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)により精製し、最終生成物7(30 mg、収率72%)を得た。MS:(m/z, ESI): 417.2 [M+H]⁺。

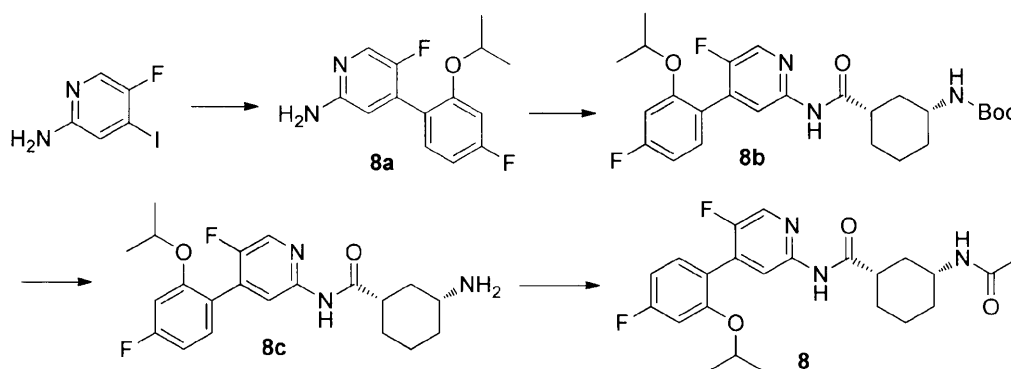
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.79(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.09(s, J=7.4 Hz, 1H) 10-4.07 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.24-1.21 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 1H)。

10

【0097】

実施例8

【化17】



20

【0098】

中間体8aの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (1.00 g, 4.20 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) 及び水 (4 mL) に溶解し、4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニルボロン酸(0.83 g, 4.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.31 g, 0.42 mmol) 及び炭酸カリウム (1.74 g, 12.60 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を100 の還流下で攪拌し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間反応させた。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、8a(0.85g、収率77%)を得た。

40

【0099】

中間体8bの合成

8a (0.85 g, 3.20 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.78 g, 3.20 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.44 g, 3.80 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.83 g, 6.40 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下

50

で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、8b(0.90g、収率57%)を得た。

【0100】

中間体8cの合成

8b (0.90 g, 1.84 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、8c(0.64g、収率89%)を得た。

10

【0101】

最終製品8の合成

8c (0.64 g, 1.64 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.84 g, 8.20 mmol) 及びトリエチルアミン (0.83 g, 8.20 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、最終生成物8(0.42 g、収率59%)を得た。MS:(m/z, ESI): 431.2 [M+H]⁺。

20

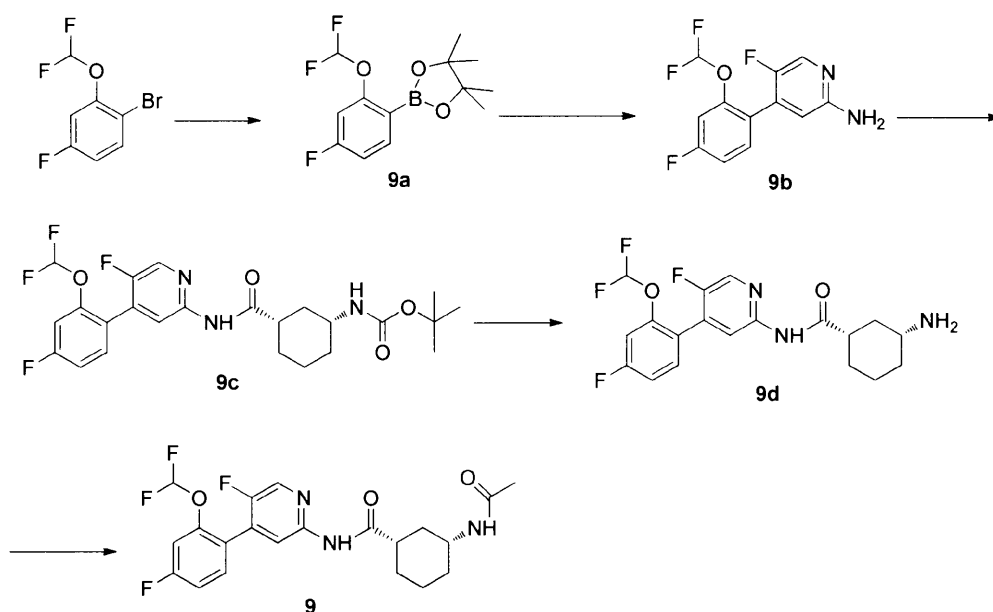
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.31-1.23 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.09-1.04 (m, 1H)。

【0102】

実施例9

【化18】

30



40

【0103】

中間体9aの合成

50

1-ブロモ-2-ジフルオロメトキシ-4-フルオロベンゼン (1.00 g, 4.15 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.26 g, 4.98 mmol)、酢酸カリウム (1.22 g, 12.45 mmol)、45 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.24 g, 0.33 mmol)、及びエチレングリコールジメチルエーテル(30 mL)を反応器に加えた。反応混合物を窒素ガス保護下で100 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製して9a(0.50g、収率42%)を得た。

【0104】

中間体9bの合成

9a (0.50 g, 1.74 mmol)、5-フルオロ-4-ヨード-ピリジン-2-アミン (0.33 g, 1.39 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.12 g, 0.10 mmol)、リン酸三カリウム3水和物 (0.60 g, 2.26 mmol)、ジオキサン (30 mL)を反応器に添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。加熱を停止し、反応混合物を室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、9b (0.39 g、収率 83%) を得た。

【0105】

中間体9cの合成

9b (0.39 g, 1.43 mmol)、(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.35 g, 1.43 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.65 g, 1.72 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.37 g, 2.86 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を反応器に添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で15時間反応させた。反応液に水(30 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、9c (0.16 g、収率 23%) を得た。

【0106】

中間体9dの合成

9c (0.16 g, 0.33 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。反応液を水(20 mL×3)で洗浄し、水相を合わせた。合わせた水相を炭酸ナトリウムでpH8~9に調整し、ジクロロメタン(30mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、9d (0.10 g、収率 76%) を得た。

【0107】

最終製品9の合成

9d (0.10 g, 0.26 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.05 g, 0.52 mmol) 及びトリエチルアミン (0.05 g, 0.52 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で2時間反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=25：1)で精製し、最終生成物9(0.05g、収率44%)を得た。MS m/z (ESI):440.2 [M+H]⁺。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 3.57-3.56 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.08-1.06 (m, 1H)。

【0108】

10

20

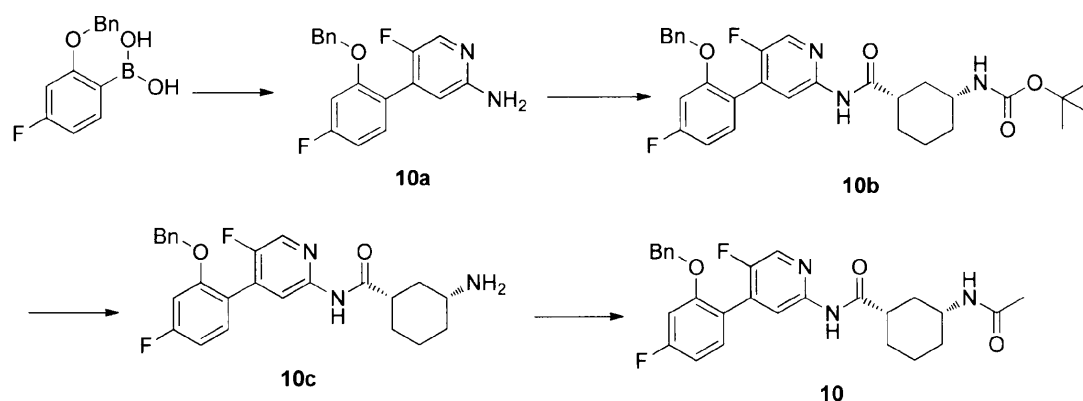
30

40

50

実施例 10

【化 19】



10

【0109】

中間体 10a の合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (500 mg, 2.10 mmol) を DME (20 mL) と水 (4 mL) の混合溶媒に溶解し、2-ベンジルオキシ-4-フルオロフェニルボロン酸 (620 mg, 2.52 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (90 mg, 0.11 mmol) 及び炭酸カリウム (870 mg, 6.30 mmol) を添加した。反応システム全体を 3 回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を 100 で還流させ攪拌し、TLC で出発物質が検出されなくなるまで 4 時間反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、10a (0.50 g、収率 76%) を得た。

20

【0110】

中間体 10b の合成

10a (0.30 g, 0.96 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.25 g, 1.01 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.43 g, 1.15 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 g, 1.92 mmol) を添加した。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、10b (0.30 g、収率 58%) を得た。

30

【0111】

中間体 10c の合成

10b (0.30 g, 0.56 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷水浴でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。その後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 9 ~ 10 に調整した。混合物をジクロロメタン (50 mL x 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1) で精製し、10c (0.20 g、収率 82%) を得た。

40

【0112】

最終製品 10 の合成

10c (0.20 g, 0.46 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、無水酢酸 (94 mg, 0.92 mmol) 及びトリエチルアミン (93 mg, 0.92 mmol) を添加

50

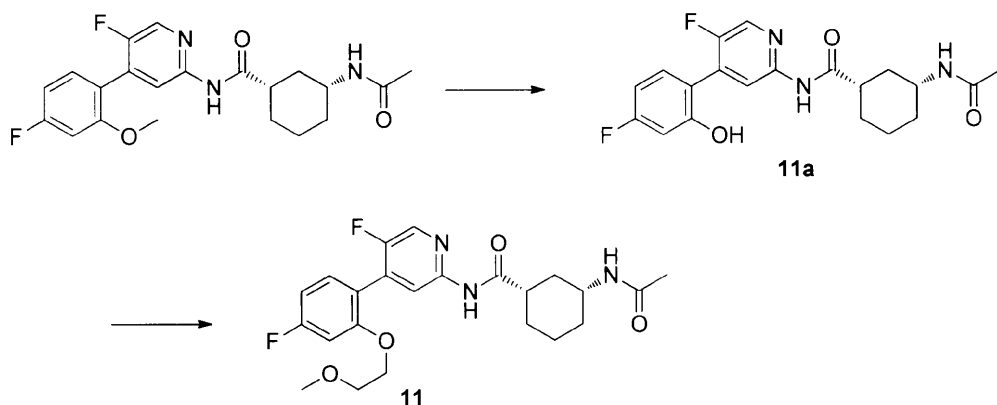
した。反応混合物を室温で 1.5 時間反応させ、TLC (酢酸エチル) でモニターしたところ、出発物質は完全に変換された。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加した。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物10(150mg、収率68%)を得た。MS m/z (ESI): 480.2 [M+H]⁺。

¹HNMR(600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.16 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.4 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.55-3.54 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 6H), 1.33-1.15 (m, 4H)。

【0113】

実施例11

【化20】



20

【0114】

中間体11aの合成

5 (0.10 g, 0.25 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、三臭化ホウ素 (0.12 g, 0.50 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間反応させた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを約6に調整し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、11a (0.08 g、収率82%)を得た。

30

【0115】

最終製品11の合成

11a (0.08 g, 0.21 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、2-ブロモエチルメチルエーテル (0.03 g, 0.25 mmol) 及び炭酸カリウム (0.06 g, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で8時間反応させた。反応液に水 (20 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 25 : 1)で精製し、最終生成物11(0.05 g、収率53%)を得た。MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺。

40

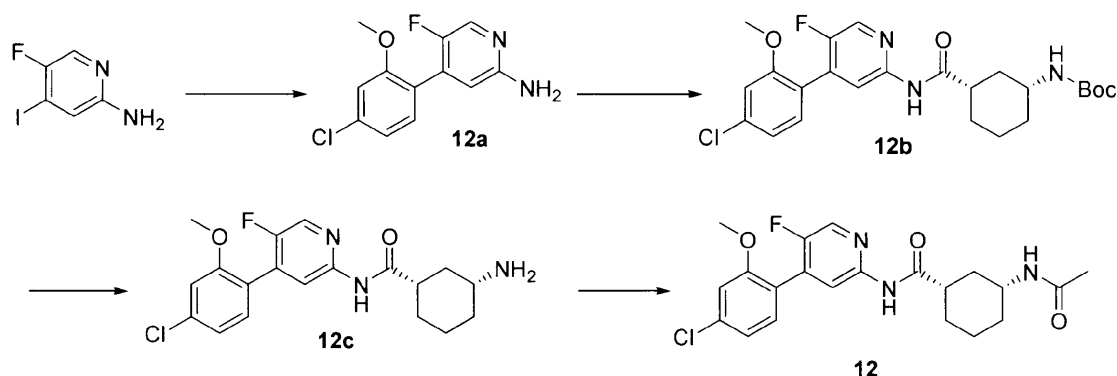
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.59-2.58 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.47 (m, 4H), 1.29-1.04 (m, 4H)。

【0116】

50

実施例 12

【化 2 1】



10

【0117】

中間体 12a の合成

2-アミノ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (0.50 g, 2.10 mmol) と5-クロロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.47 g, 2.50 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶解し、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (73 mg, 0.10 mmol)、炭酸カリウム (0.87 g, 6.3 mmol) 及び水 (2 mL) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で2時間反応させた。混合物を冷却し、次に溶媒を濃縮により除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、12a (0.50 g、収率95%)を得た。

20

【0118】

中間体 12b の合成

(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.29 g, 1.20 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷浴中でピリジン (0.40 g, 5.00 mmol) と塩化チオニル (0.20 g, 1.70 mmol) とを添加した。反応混合物を室温で2時間反応させた後、濃縮した。次に、ジクロロメタン (10 mL) と化合物 12a (0.25 g, 1.00 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩反応させた。反応混合物を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1)で精製して12b (0.10 g、収率21%)を得た。

30

【0119】

中間体 12c の合成

12b (48 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で1時間反応させた。混合物を濃縮して12c (50 mg、粗生成物)を得た。この生成物はさらに精製せず、次のステップの反応に直接使用した。

40

【0120】

最終製品 12 の合成

12c (50 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (20 mg, 0.20 mmol) 及び無水酢酸 (20 mg, 0.20 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で1時間反応させた。反応混合物を濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)により精製して、最終生成物 12 (30 mg、収率72%)を得た。MS: (m/z, ESI): 420.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H)

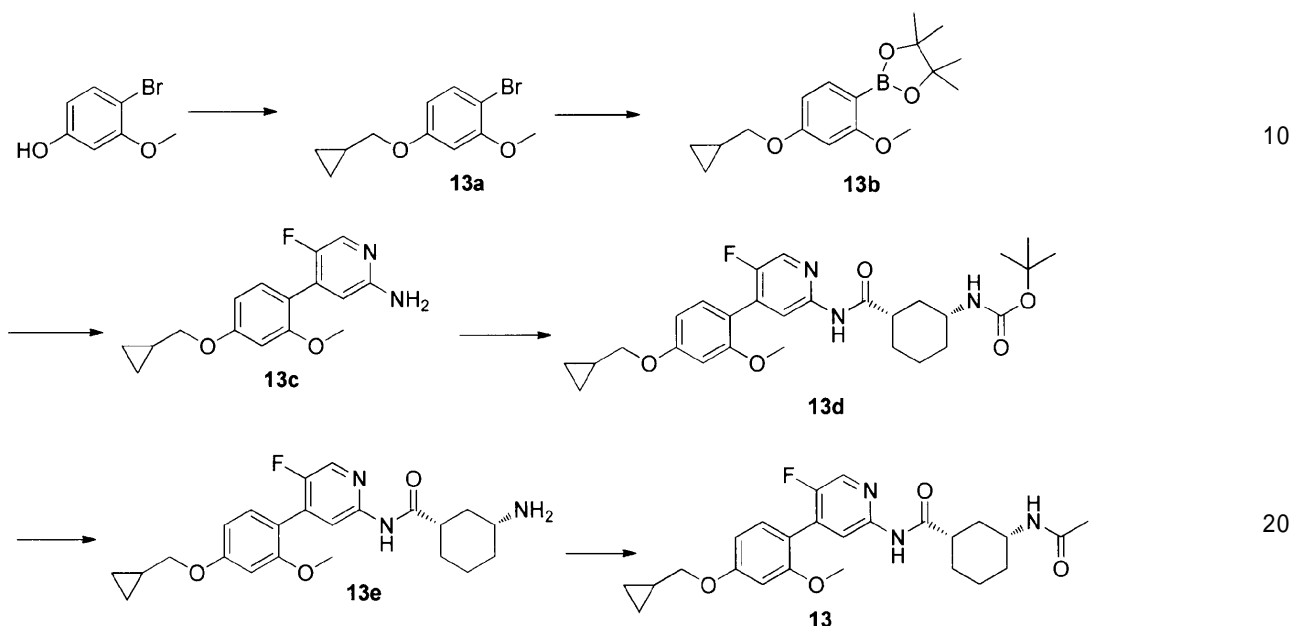
50

z, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 6H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 1H)。

【0121】

実施例13

【化22】



【0122】

中間体13aの合成

3-メトキシ-4-ブロモフェノール (3.00 g, 14.80 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解し、プロモメチルシクロプロパン (2.20 g, 16.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.11 g, 7.40 mmol) 及び炭酸セシウム (9.64 g, 29.60 mmol) を添加した。反応混合物を還流条件下で攪拌し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却した。アセトンを減圧下で除去した。残渣に水 (50 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、13a (3.70 g、収率 97%) を得た。

【0123】

中間体13bの合成

13a (3.20 g, 12.40 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (50 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.79 g, 14.90 mmol)、酢酸カリウム (3.65 g, 37.2 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.88 g, 1.2 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。加熱を停止し、混合物を室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1)で精製し、13b (2.50 g、収率66%)を得た。

【0124】

中間体13cの合成

13b (2.19 g, 7.20 mmol) をジオキサン (50 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨード-ピリジン-2-アミン (1.38 g, 5.80 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.46 g, 0.40 mmol) 及びリン酸カリウム3水和物 (2.50 g, 9.40 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。加熱を停止し、反応混合物を

室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、13c(1.90g、収率92%)を得た。

【0125】

中間体13dの合成

13c (0.60 g, 2.10 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、次に (1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.51 g, 2.10 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.95 g, 2.50 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.54 g, 4.20 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で15時間反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、13d (0.50 g、収率 46%) を得た。

10

【0126】

中間体13eの合成

13d (0.50 g, 0.97 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間反応させた。反応液を水(30 mL×3)で洗浄し、水相を合わせた。合わせた水相を炭酸ナトリウムでpH8~9に調整し、ジクロロメタン(30 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、13e (0.35 g、収率 88%) を得た。

20

【0127】

最終製品13の合成

13e (0.06 g, 0.14 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.03 g, 0.28 mmol) 及びトリエチルアミン (0.03 g, 0.28 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で2時間反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(DCM : MeOH = 25 : 1)で精製し、最終生成物13(0.02g、収率31%)を得た。MS *m/z* (ESI): 456.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 10.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.75 (m, 3H), 1.31-1.23 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.60-0.59 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 2H)。

30

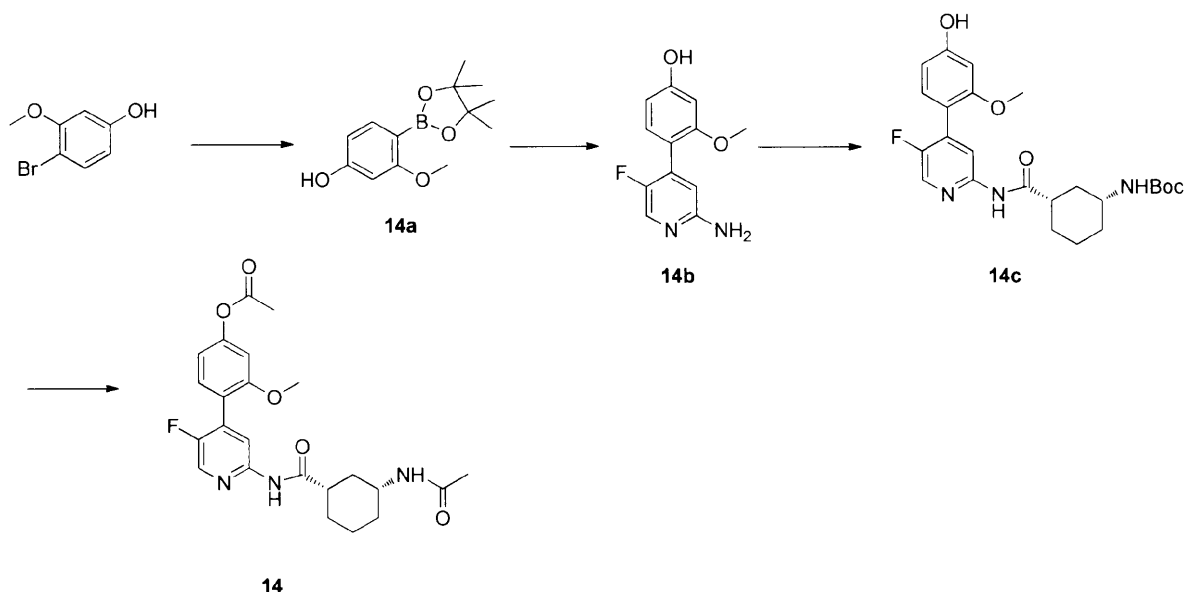
【0128】

実施例14

40

50

【化 2 3】



10

【 0 1 2 9】

中間体 14a の合成

4-ブromo-3-メトキシフェノール (0.40 g, 2.00 mmol) をジオキサン (50 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.60 g, 2.40 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.12 g, 0.16 mmol) と酢酸カリウム (0.59 g, 6.00 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で5時間攪拌反応させた。反応溶液に水 (100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1)で精製し、14a(0.36g、収率72%)を得た。

20

【 0 1 3 0】

中間体 14b の合成

14a (0.36 g, 1.44 mmol) をジエチレングリコールジメチルエーテル (50 mL) 及び水 (10 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨード-ピリジン-2-アミン (0.29 g, 1.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.44 g, 0.60 mmol) 及び炭酸カリウム (0.50 g, 3.60 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで80 で5時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1~2:3)で精製し、14b(0.25g、収率74%)を得た。

30

40

【 0 1 3 1】

中間体 14c の合成

14b (0.15 g, 0.64 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.18 g, 0.72 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.58 g, 0.72 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.20 mL, 1.20 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで25 で15時間攪拌し反応させた。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を

50

減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 4：1-2：1)で精製し、14c(0.15g、収率51%)を得た。

【0132】

最終製品14の合成

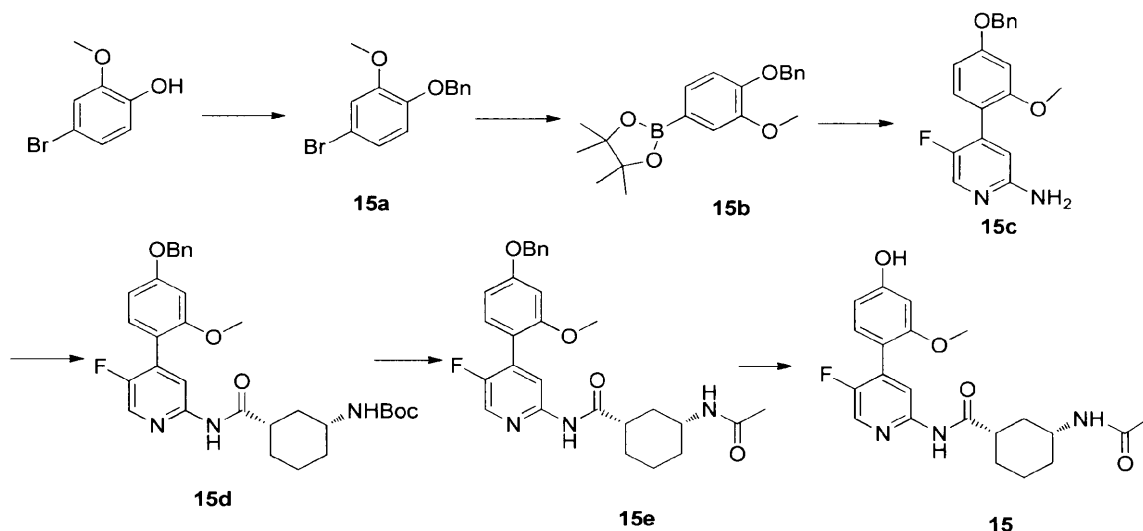
14c (0.15 g, 0.32 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。この混合物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物のpH値を9~10に調整した。反応混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、約50mLの容量まで濃縮した。トリエチルアミン(2mL)及び無水酢酸(2mL)を添加した。混合物を室温で30分間反応させた。炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機相を洗浄した。水相を分離し、次いでジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、最終生成物14(90mg、収率63%)を得た。MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, CD₃OD) 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.72 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H)。

【0133】

実施例15

【化24】



【0134】

中間体15aの合成

3-メトキシ-4-ブロモフェノール (540 mg, 2.66 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (735 mg, 5.32 mmol) 及び臭化ベンジル (910 mg, 5.32 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで15時間室温で攪拌反応させた。反応混合物に水(50 mL)を加えた。その混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-石油エーテル：酢酸エチル = 4：1)で精製して、15a(662mg、収率85%)を得た。

【0135】

中間体15bの合成

10

20

30

40

50

化合物15a (662 mg, 2.27 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.15 g, 4.54 mmol)、酢酸カリウム (667 mg, 6.81 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (146 mg, 0.20 mmol) を無水 1,4-ジオキサン (100 mL) 中に溶解した。反応混合物を窒素ガス保護下、TLCで出発物質が検出されなくなるまで100 で4時間反応させた。反応混合物に水(100 mL)を加えた。この混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-石油エーテル：酢酸エチル=4：1)で精製して、15b(510mg、収率65%)を得た。

【0136】

10

中間体15cの合成

15b (510 mg, 1.50 mmol)をジエチレングリコールジメチルエーテル(150 mL)に溶解した。5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (536 mg, 2.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (110 mg, 0.15 mmol) 及び炭酸カリウム (621 mg, 4.50 mmol) を室温にて添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで80 で4時間攪拌した。反応混合物に水(100 mL)を加えた。その混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で精製して、15c(263mg、収率54%)を得た。

20

【0137】

中間体15dの合成

15c (263 mg, 0.81 mmol) 及び(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (290 mg, 1.23 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に溶解した。2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-тетрамethylуpоhиум hexafluoro phosphate (470 mg, 1.23 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (480 mg, 3.69 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。反応混合物に水(100 mL)を加えた。その混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1~2：1)で精製して、15d (250mg、収率56%)を得た。

30

【0138】

中間体15eの合成

15d (250 mg, 0.45 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。この混合物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物のpH値を9~10に調整した。水相を分離し、次いでジクロロメタン(100mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、約50mLの容量まで濃縮した。トリエチルアミン(2mL)及び無水酢酸(2mL)を添加した。反応混合物を室温で30分間反応させた。炭酸ナトリウム水溶液を加えて有機相を洗浄し、混合物をジクロロメタン (20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、15e(176mg、収率79%)を得た。

40

【0139】

最終製品15の合成

15e (175 mg, 0.36 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10 mg) を添加した。反応混合物を水素ガスで保護しながら、LC-MSで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で反応させた。パラジウム/炭素を濾過し、反応液を減圧下で濃縮して、最終生成物15(117mg、収率81%)を得た。MS m/z (ESI): 402.2 [M+H]⁺。

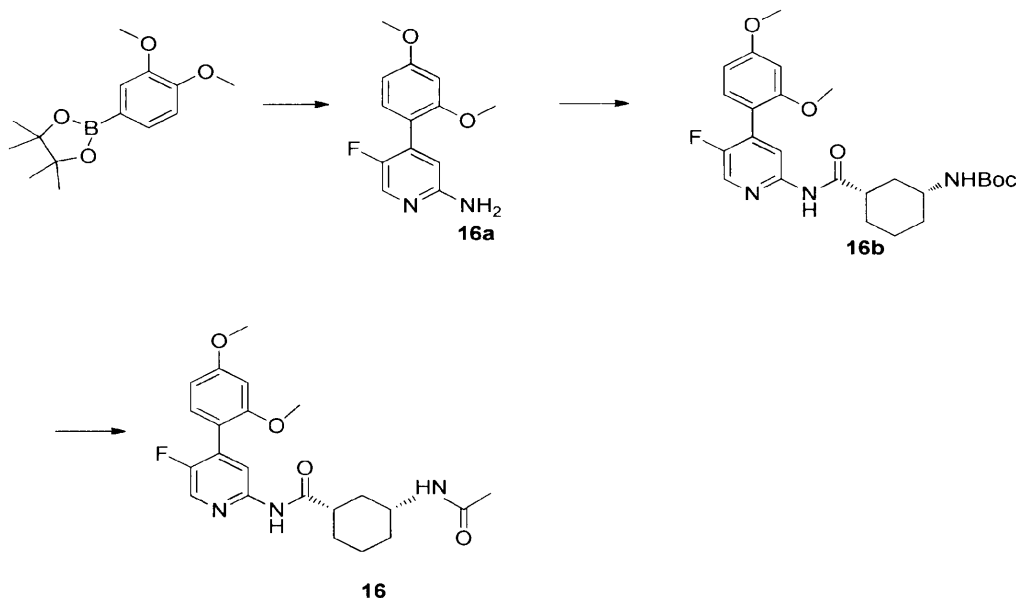
50

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 10.49 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.87 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 4H).

【0140】

実施例16

【化25】



【0141】

中間体16aの合成

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(150 mg, 0.57 mmol)及び5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン(202 mg, 0.85 mmol)をジエチレングリコールジメチルエーテル(50 mL)に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(37 mg, 0.05 mmol)、炭酸カリウム(117 mg, 0.85 mmol)及び水(10 mL)を連続的に添加した。反応混合物を窒素ガス保護下、TLCで出発物質が検出されなくなるまで80℃で4時間反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1～1：1)で精製して、16a(124 mg、収率88%)を得た。

30

【0142】

中間体16bの合成

化合物16a(36 mg, 0.15 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(71 mg, 0.29 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(110 mg, 0.29 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(57 mg, 0.44 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで25℃で15時間攪拌反応させた。反応液に水(15 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1～2：1)で精製して、16b(35 mg、収率49%)を得た。

40

【0143】

50

最終製品16の合成

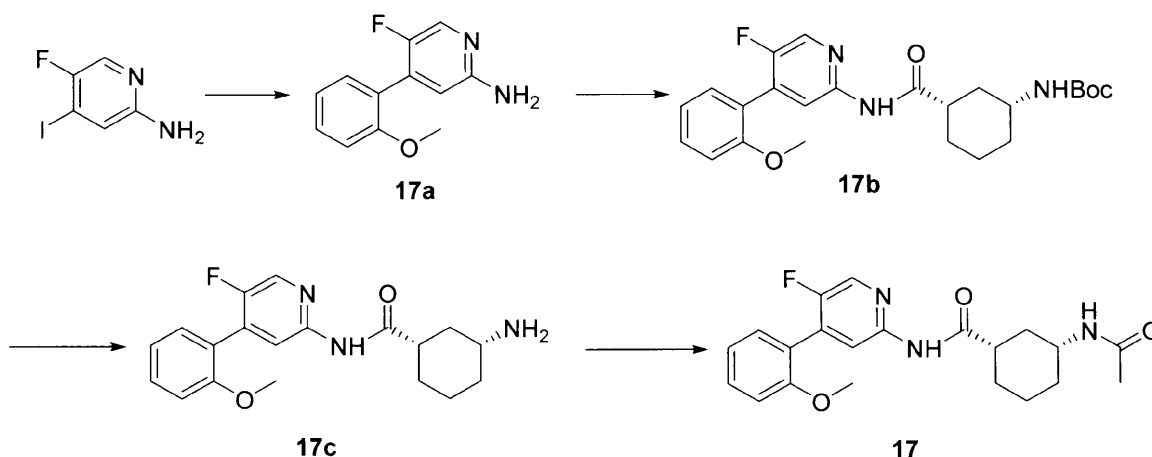
16b (35 mg, 0.074 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。この混合物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物のpH値を9~10に調整した。混合物をジクロロメタン(50 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、約20mLの容量まで濃縮した。トリエチルアミン(2mL)及び無水酢酸(2mL)を添加した。反応混合物を室温で30分間反応させた。炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機相を洗浄した。水相をジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、最終生成物16(15mg、収率49%)を得た。MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]⁺。¹HNMR (600 MHz, CD₃OD) 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.49-1.19 (m, 6H)。

10

【0144】

実施例17

【化26】



20

30

【0145】

中間体17aの合成

2-メトキシフェニルボロン酸 (0.42 g, 2.77 mmol) をジエチレングリコールジメチルエーテル (30 mL) 及び水 (6 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (0.60 g, 2.52 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (95 mg, 0.13 mmol) と炭酸カリウム (1.04 g, 7.56 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下、100 で4時間、TLCで出発物質が検出されなくなるまで攪拌し、反応させた。反応混合物に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム(50 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 3)で精製し、17a(0.60g、収率99%)を得た。

40

【0146】

中間体17bの合成

17a (0.60 g, 2.77 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサカルボン酸 (0.79 g, 3.20 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.22 g, 3.20 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.2 mL, 7.00 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発

50

物質が検出されなくなるまで室温で15時間攪拌した。反応混合物に水(100 mL)を加えた。その混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1~2：3)で精製し、17b(0.60g、収率49%)を得た。

【0147】

中間体17cの合成

17b(0.60 g, 1.35 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3 mL)を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで25で攪拌し反応させた。反応液に炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物17cは、次ステップの反応に直接使用することができる。

10

【0148】

最終製品17の合成

17cをジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.4 mL, 2.70 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL, 2.70 mmol)を添加した。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。その混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1~2：1)で精製し、最終生成物17(0.35g、収率68%)を得た。MS m/z (ESI): 386.2 [M+H]⁺。

20

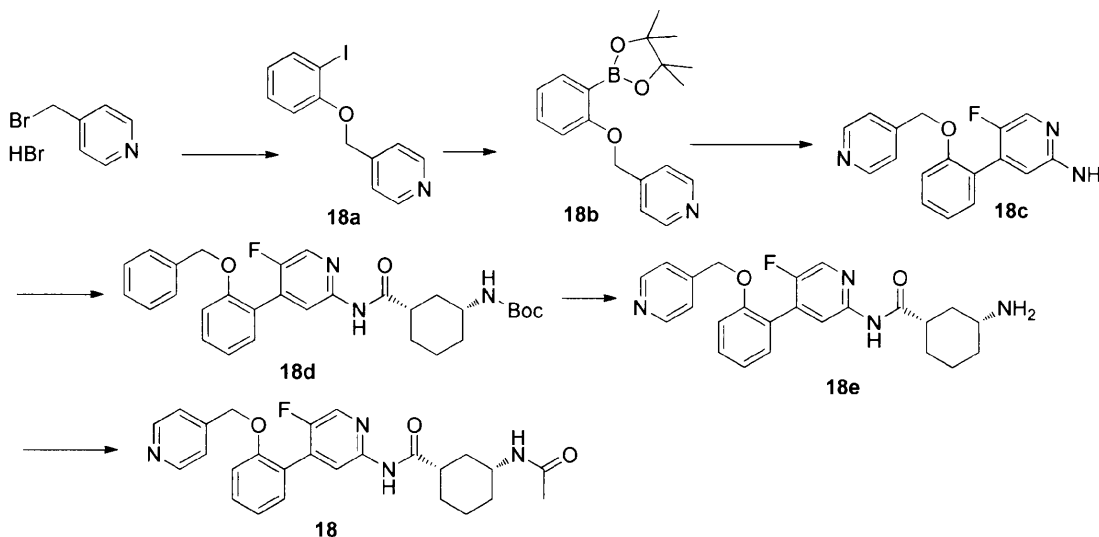
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.54 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 6H), 1.31-1.02 (m, 4H)。

30

【0149】

実施例18

【化27】



40

【0150】

中間体18aの合成

50

4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (1.72 g, 6.81 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、2-ヨードフェノール (1.50 g, 6.81 mmol)、炭酸カリウム (2.83 g, 20.45 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (1.02 g, 6.81 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間室温で攪拌反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1-石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、18a(1.90g、収率90%)を得た。

【0151】

中間体18bの合成

18a (1.00 g, 3.21 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (15 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (980 mg, 3.85 mmol), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (234 mg, 0.32 mmol) と酢酸カリウム (0.95 g, 9.64 mmol) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで100 で4時間攪拌反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1-石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、化合物18b (0.80g、収率80%)を得た。

10

【0152】

中間体18cの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (802 mg, 3.37 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) に溶解し、18b (700 mg, 2.25 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (168 mg, 0.23 mmol) と炭酸カリウム (932 mg, 6.75 mmol) とを添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間攪拌反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1-ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)で精製して、18c(220mg、収率33%)を得た。

20

【0153】

中間体18dの合成

18c (220 mg, 0.75 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (217 mg, 0.89 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(340mg、0.89mmol)及びN,N-ジメチルエチルアミン(192mg、1.49mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1-ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1)で精製して、18d(300mg、収率77%)を得た。

30

【0154】

中間体18eの合成

18d (0.30 g, 0.58 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。その後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整した。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1-ジクロロメタン：メタノール = 8 : 1)で精製し、18e(0.16g、収率66%)を得た。

40

【0155】

50

最終製品18の合成

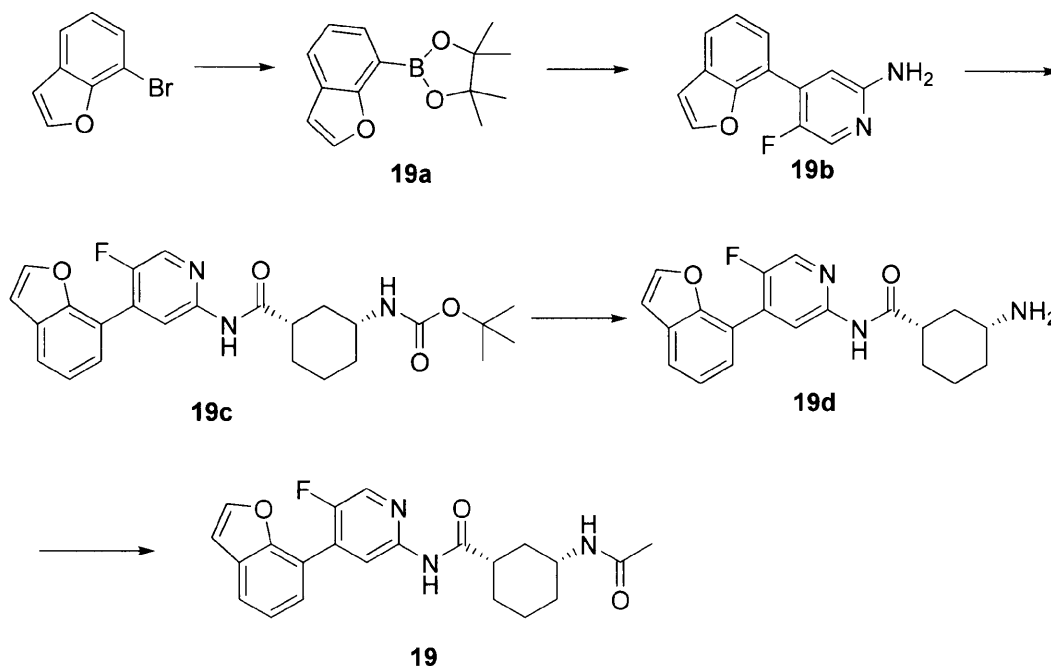
18e (160 mg, 0.38 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、無水酢酸 (116 mg, 1.14 mmol) 及びトリエチルアミン (115 mg, 1.14 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1-石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1)で精製して、最終生成物18(60mg、収率34%)を得た。MS m/z (ESI): 463.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.61 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 7H), 1.30-1.04 (m, 4H)。

【0156】

実施例19

【化28】



【0157】

中間体19aの合成

7-プロモベンゾフラン (600 mg, 3.00 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (50 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (928 mg, 3.70 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム・ジクロロメタン錯体 (163 mg, 0.20 mmol) と酢酸カリウム (892 mg, 9.10 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100℃まで加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間反応させた。反応溶液を室温まで冷却した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 50 : 1)により精製して19a(450mg、収率62%)を得た。

【0158】

中間体19bの合成

19a (450 mg, 1.84 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (50 mL) 及び水 (10 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (350 mg, 1.84 mmol) を添加し、室温で攪拌した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1-石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1)で精製して、最終生成物19(60mg、収率34%)を得た。MS m/z (ESI): 463.2 [M+H]⁺。

50

1.47 mmol), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム・ジクロロメタン錯体 (110 mg, 0.15 mmol) と炭酸カリウム (405 mg, 2.94 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 °Cまで加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間反応させた。反応溶液を室温まで冷却した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)により精製して19b(300mg、収率71%)を得た。

【0159】

中間体19cの合成

(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (292 mg, 1.20 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ピリジン (474 mg, 6.00 mmol) と塩化チオニル (242 mg, 2.04 mmol) とを添加した。反応混合物を室温で4時間反応させた後、上記反応液に19b (300 mg, 1.32 mmol)を添加した。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、一晚室温で反応を続けた。反応溶液を水(30 mL)で希釈し、抽出した。有機相を集め、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)により精製して、19c(200mg、収率39%)を得た。

10

【0160】

中間体19dの合成

19c (200 mg, 0.47 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で1.5時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、19d(128mg、収率83%)を得た。

20

【0161】

最終製品19の合成

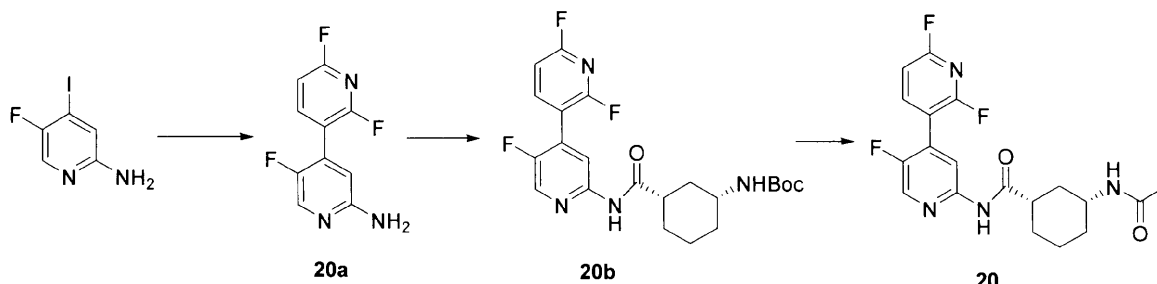
19d (128 mg, 0.39 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、無水酢酸 (48 mg, 0.47 mmol) 及びトリエチルアミン (47 mg, 0.47 mmol) を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で1.5時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加した。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物19(117mg、収率76%)を得た。MS m/z (ESI): 396.2[M+H]⁺。¹HNMR(600 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 6H), 1.31-1.25 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H)。

30

【0162】

実施例20

【化29】



50

【0163】

中間体20aの合成

2,6-ジフルオロピリジン-3-ボロン酸 (550 mg, 3.14 mmol) 及び5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (898 mg, 3.77 mmol) を 1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (219 mg, 0.30 mmol) 及び炭酸カリウム (1.30 g, 9.42 mmol) を順次加え、次いで水 (6 mL) を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下、100 で5時間、TLCで出発物質が検出されなくなるまで攪拌し反応させた。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 3) で精製して、20a (700 mg、収率99%) を得た。

10

【0164】

中間体20bの合成

20a (700 mg, 3.14 mmol) をアセトニトリル (50 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (778 mg, 3.20 mmol)、クロロ-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート (898 mg, 3.20 mmol) 及びN-メチルイミダゾール (0.87 mL, 11.00 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で15時間攪拌した。濃縮により溶媒を除去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 3) により精製して20b (1.40 g、収率99%) を得た。

20

【0165】

最終製品20の合成

20b (1.40 g, 3.14 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を室温で添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで4時間反応させた。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で弱アルカリ性に洗浄し、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を50 mLに濃縮し、トリエチルアミン (2 mL) 及び無水酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で30分間攪拌した。混合物を無水炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そしてジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、最終生成物20 (750 mg、収率61%) を得た。MS m/z (ESI): 393.2 [M+H]⁺。

30

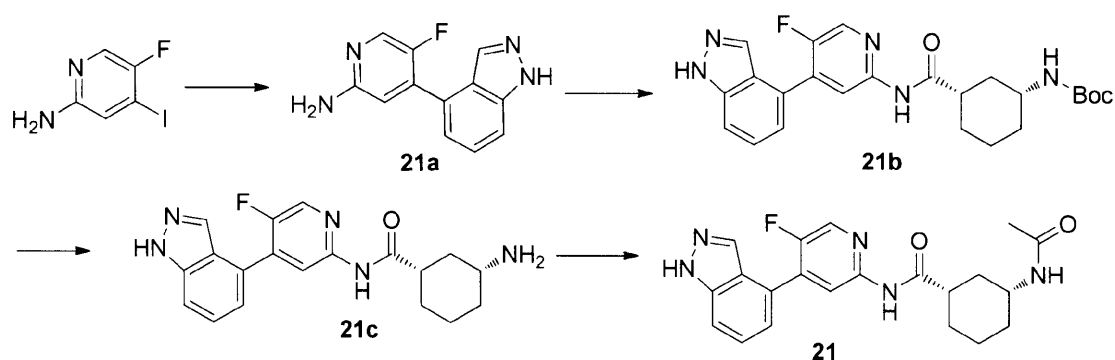
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (dd, J=16.8 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (dd, J=7.8 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 6H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 1H)。

【0166】

実施例21

40

【化 3 0】



10

【 0 1 6 7】

中間体 21a の合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (1.00 g, 4.20 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) 及び水 (4 mL) に溶解し、インダゾール-4-ボロン酸 (0.68 g, 4.20 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.34 g, 0.42 mmol) 及び炭酸カリウム (1.74 g, 12.60 mmol) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間攪拌反応させた。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、21a(0.77g、収率80%)を得た。

20

【 0 1 6 8】

中間体 21b の合成

21a (0.75 g, 3.30 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.80 g, 3.30 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.56 g, 4.10 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.85 g, 6.60 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、21b(0.91g、収率60%)を得た。

30

【 0 1 6 9】

中間体 21c の合成

21b (0.91 g, 2.00 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL x 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、21c(0.61g、収率86%)を得た。

40

【 0 1 7 0】

最終製品 21 の合成

21c (0.61 g, 1.72 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.53 g, 5.20 mmol) 及びトリエチルアミン (0.52 g, 5.20 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液

50

に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~2：1)で精製し、最終生成物21(0.32 g、収率47%)を得た。MS m/z (ESI): 396.1 [M+H]⁺。

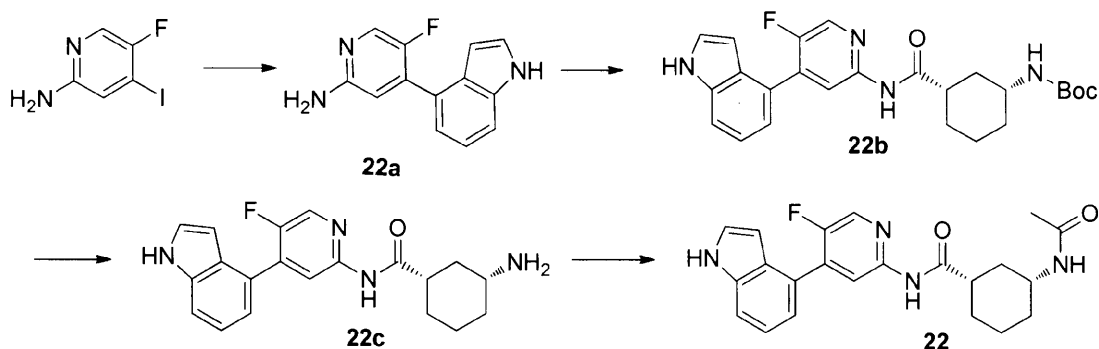
¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.29 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.79-1.77 (m, 6H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.12-1.09 (m, 1H)。

10

【0171】

実施例22

【化31】



20

【0172】

中間体22aの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン(1.00 g, 4.20 mmol)をエチレングリコールジメチルエーテル(20 mL)及び水(4 mL)に溶解し、インドール-4-ボロン酸(0.68 g, 4.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.34 g, 0.42 mmol)及び炭酸カリウム(1.74 g, 12.60 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間攪拌反応させた。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~10：1)で精製し、22a(0.78g、収率82%)を得た。

30

【0173】

中間体22bの合成

22a(0.78 g, 3.40 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、次に(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(0.83 g, 3.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.56 g, 4.10 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.88 g, 6.80 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1)で精製し、22b(0.92g、収率59%)を得た。

40

【0174】

中間体22cの合成

22b(0.92 g, 2.03 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、次にトリフルオロ酢酸(2 mL)を氷水浴中で加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物

50

を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=50:1~8:1)で精製し、22c(0.61g、収率85%)を得た。

【0175】

最終製品22の合成

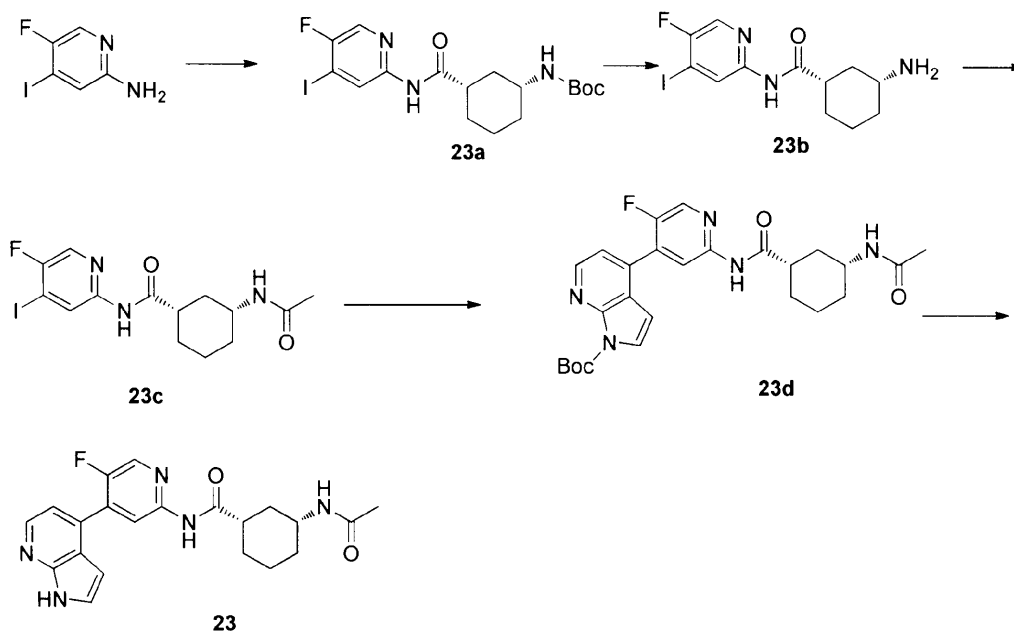
22c(0.61g, 1.73 mmol)をジクロロメタン(35 mL)に溶解し、無水酢酸(0.53g, 5.20 mmol)及びトリエチルアミン(0.52g, 5.20 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:酢酸エチル=10:1~2:1)で精製し、最終生成物22(0.35g、収率51%)を得た。MS m/z (ESI): 395.1 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.38 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.89 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.77-1.76 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.10-1.08 (m, 1H)。

【0176】

実施例23

【化32】



【0177】

中間体23aの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン(1.00g, 4.20 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、次に(1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(1.32g, 5.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチランモニウムヘキサフルオロホスフェート(2.39g, 6.29 mmol)及びN,N-ジメチルエチルアミン(2.08 mL, 12.6 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機

相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、23a(806mg、収率41%)を得た。

【0178】

中間体23bの合成

23a (806 mg, 1.74 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷水浴中でトリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。その後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整した。混合物をジクロロメタン(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去し、23b(770mg、粗生成物)を得た。

10

【0179】

中間体23cの合成

23b (770 mg、粗生成物) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (883 μL, 6.35 mmol) 及び無水酢酸 (297 μL, 3.18 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、23c(490mg、収率69%)を得た。

20

【0180】

中間体23dの合成

23c (100 mg, 0.25 mmol) を1,4-ジオキサソ (10 mL) 及び水 (5 mL) に溶解し、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸塩(167 mg, 0.49 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(15 mg, 0.02 mmol)及び炭酸カリウム(68 mg, 0.49 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間攪拌反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、23d(122mg、収率99%)を得た。

30

【0181】

最終製品23の合成

23d (122 mg, 0.24 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷水浴でトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。その後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整した。混合物をジクロロメタン(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製して、最終生成物23(57mg、収率59%)を得た。MS m/z (ESI): 396.2 [M+H]⁺。

40

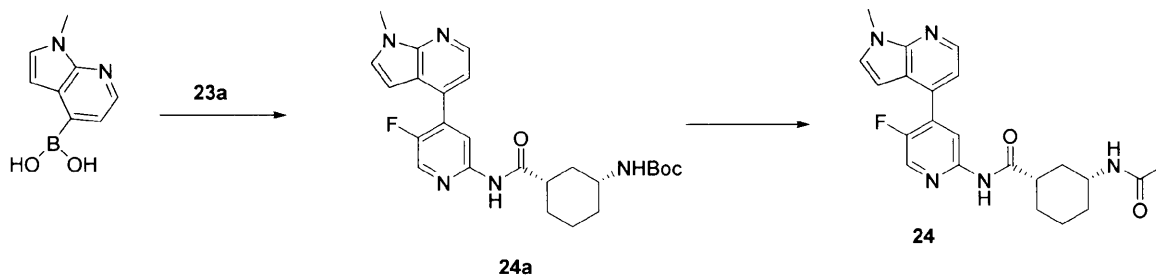
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.97 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.23 (d, J=4.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 1H), 1.99 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.91-1.89 (m, 6H), 1.39-1.21 (m, 3H), 1.20-1.09 (m, 1H)。

【0182】

実施例24

50

【化33】



10

【0183】

中間体24aの合成

(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸(176 mg, 1.00 mmol)及び23a(461 mg, 1.00 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(73 mg, 0.10 mmol)及び炭酸カリウム(414 mg, 3.00 mmol)を連続的に添加した。反応混合物を窒素ガス保護下、TLCで出発物質が検出されなくなるまで100 で4.5時間攪拌反応させた。反応混合物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1-石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で精製して、24a(400 mg、収率86%)を得た。

20

【0184】

最終製品24の合成

24a(400 mg, 0.86 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3 mL)を室温で添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。この混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で弱アルカリ性に洗浄した。水相をジクロロメタン(30 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を15 mLまで濃縮した。トリエチルアミン(2 mL)及び無水酢酸(2 mL)を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で30分間反応させた。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を濃縮して除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~10：1)により精製し、最終生成物24(169 mg、収率48%)を得た。MS m/z (ESI): 410.2 [M+H]⁺。

30

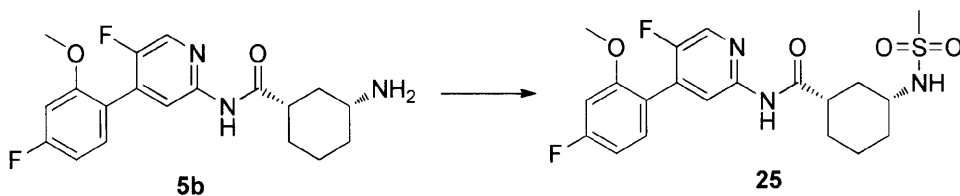
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.09-1.07 (m, 1H)。

40

【0185】

実施例25

【化34】



【0186】

50

最終製品25の合成

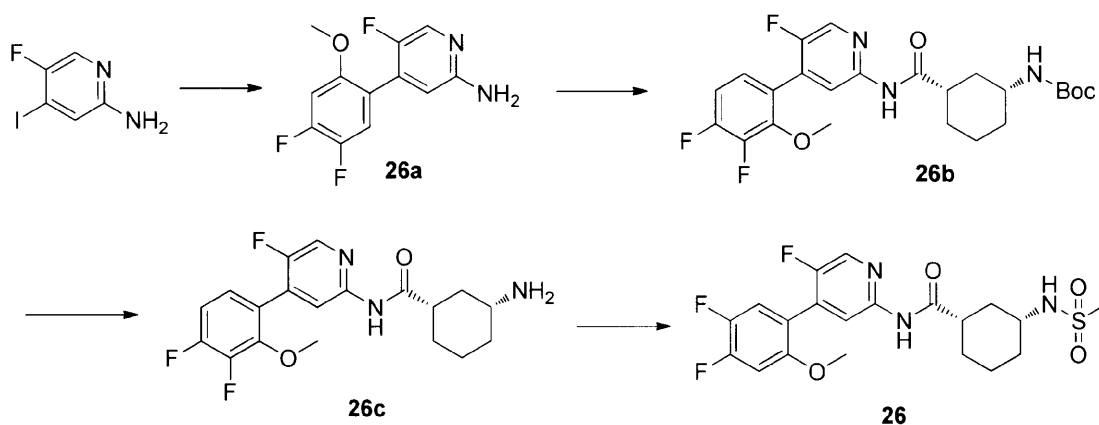
5b (0.61 g, 1.69 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、塩化メチルスルホニル (0.29 g, 2.54 mmol) 及びトリエチルアミン (0.34 g, 3.38 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、最終生成物25(0.41 g、収率55%)を得た。MS m/z (ESI): 440.1 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.03 (d, J=12 Hz, 1H), 2.25 (d, J=12 Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.36-1.11 (m, 4H)。

【0187】

実施例26

【化35】



20

30

【0188】

中間体26aの合成

5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (0.50 g, 2.10 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) 及び水 (4 mL) に溶解し、4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.39 g, 2.10 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.15 g, 0.21 mmol) 及び炭酸カリウム (0.87 g, 6.3 mmol) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、100 で4時間攪拌反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、26a(0.40g、収率75%)を得た。

40

【0189】

中間体26bの合成

26a (0.30 g, 1.18 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.35 g, 1.42 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.54 g, 1.42 mmol)及びN,N-ジメチルエチルアミン(0.30 g, 2.36 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶

50

媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、26b(0.33g、収率58%)を得た。

【0190】

中間体26cの合成

26b (0.20 g, 0.42 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次に氷水浴中でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、26c(0.11 g、収率70%)を得た。

10

【0191】

最終製品26の合成

26c (0.11 g, 0.29 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、塩化メチルスルホニル (0.40 g, 0.35 mmol) 及びトリエチルアミン (44 mg, 0.46 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、最終生成物26(40mg、収率30%)を得た。MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺。

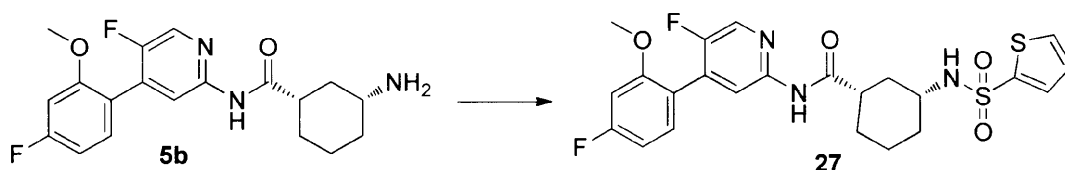
20

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 5H), 1.45-1.16 (m, 4H)。

【0192】

実施例27

【化36】



30

【0193】

最終製品27の合成

5b (0.61 g, 1.69 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、次にチオフェンスルホニルクロリド (0.46 g, 2.53 mmol) 及びトリエチルアミン (0.34 g, 3.38 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。その混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、最終生成物27(0.52 g、収率61%)を得た。MS m/z (ESI): 508.1 [M+H]⁺。

40

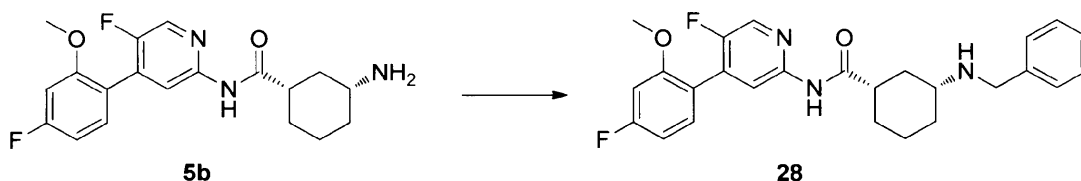
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 5H), 1.17-1.08 (m, 4H)。

50

【0194】

実施例28

【化37】



【0195】

最終製品28の合成

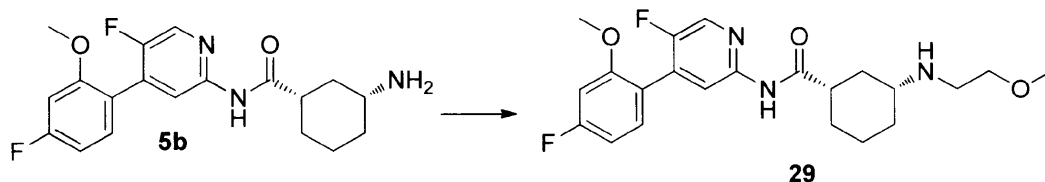
5b (79 mg, 0.22 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (47 mg, 0.44 mmol) 及び臭化ベンジル (37 mg, 0.22 mmol) を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩反応させた。溶媒を濃縮により除去した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)により精製して、最終生成物28(30 mg、収率30%)を得た。MS:(m/z, ESI): 451.2 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, CD₃OD) 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.93 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 1H)。

【0196】

実施例29

【化38】



【0197】

最終製品29の合成

5b (0.61 g, 1.69 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (35 mL) に溶解し、プロモエチルメチルエーテル (0.26 g, 1.86 mmol) 及び炭酸カリウム (0.47 g, 3.38 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1~20 : 1)で精製し、最終生成物29(0.42 g、収率59%)を得た。MS m/z (ESI): 420.2 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 8.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.37 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.26 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.52-1.22 (m, 4H)。

【0198】

実施例30

10

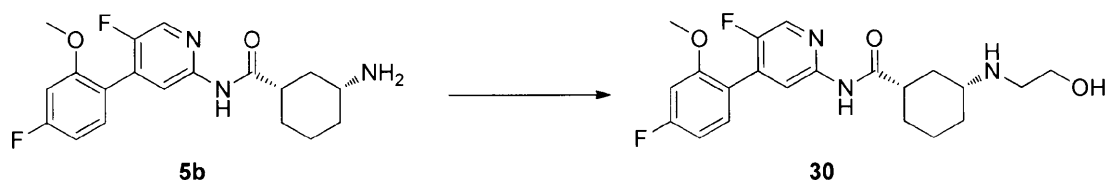
20

30

40

50

【化39】



【0199】

最終製品30の合成

5b (155 mg, 0.43 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (86 mg, 0.86 mmol)、プロモエタノール (54 mg, 0.43 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (10 mg, 0.06 mmol) を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、60 で12時間反応させた。混合物を冷却し、次に溶媒を濃縮により除去した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール：トリエチルアミン=40：2：1)により精製して、最終生成物30(30mg、収率17%)を得た。MS m/z (ESI): 406.2 [M+H]⁺。

10

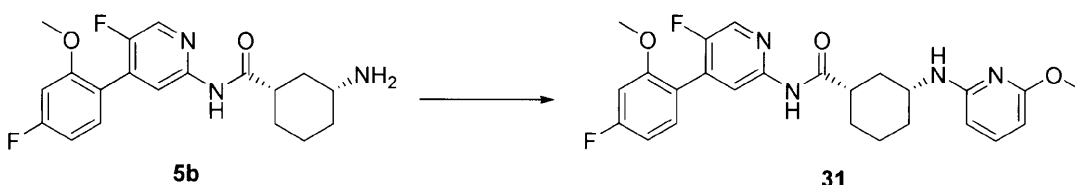
¹HNMR (600 MHz, CD₃OD) 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4, 1H), 3.82-3.80 (m, 5H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 3H)。

20

【0200】

実施例31

【化40】



30

【0201】

最終製品31の合成

5b (79 mg, 0.22 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、2-プロモ-6-メトキシピリジン (40 mg, 0.22 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (20 mg, 0.022 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(12.7 mg, 0.022 mmol)及び炭酸セシウム(215 mg, 0.66 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、120 で2時間反応させた。混合物を冷却し、次いで溶媒を濃縮により除去した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=10：1)により精製して、最終生成物31(30mg、収率29%)を得た。MS:(m/z, ESI): 469.2 [M+H]⁺。

40

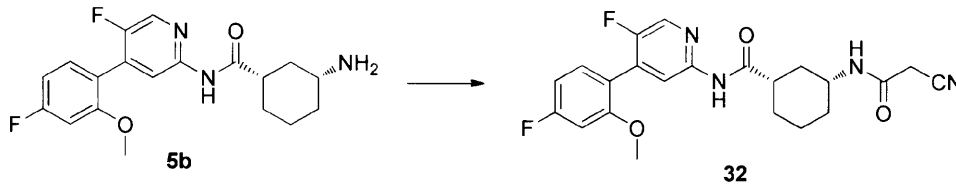
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.11-1.09 (m, 1H)。

50

【0202】

実施例32

【化41】



10

【0203】

最終製品32の合成

5b (61 mg, 0.17 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、シアノ酢酸 (16 mg, 0.18 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (69 mg, 0.18 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (83 μ L, 0.50 mmol) とを添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物32(50mg、収率71%)を得た。MS m/z (ESI): 429.2[M+H]⁺。

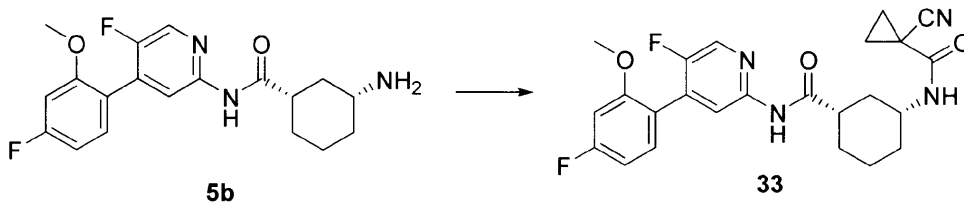
20

¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.20 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H)。

【0204】

実施例33

【化42】



30

【0205】

最終製品33の合成

5b (0.16 g, 0.43 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、1-シアノ-1-シクロプロパンカルボン酸(72 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(178 mg, 0.47 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(111 mg, 0.86 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物33(96mg、収率49%)を得た。MS m/z (ESI): 455.2 [M+H]⁺。

40

¹HNMR(600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.8 Hz,

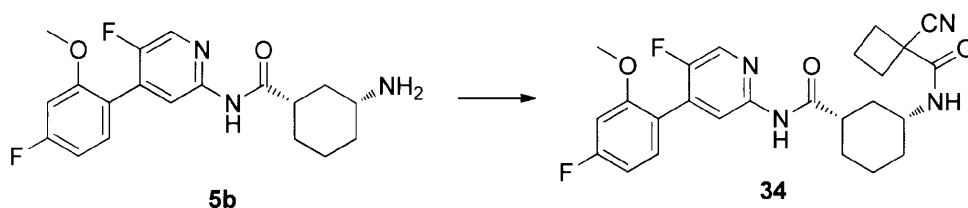
50

J=7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.4 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 5H), 1.28-1.23 (m, 3H)。

【0206】

実施例34

【化43】



10

【0207】

最終製品34の合成

5b (0.16 g, 0.43 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、1-シアノシクロブタンカルボン酸 (81 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、最終生成物34 (119 mg、収率59%) を得た。MS m/z (ESI): 469.2 [M+H]⁺。

20

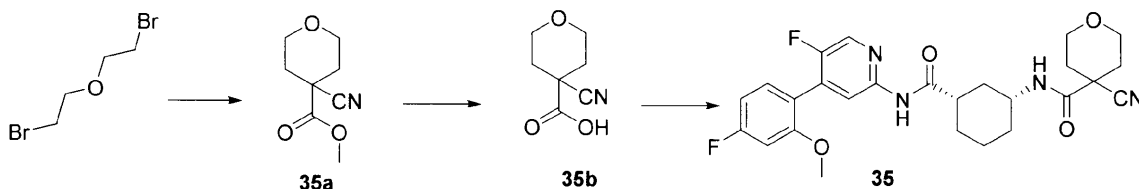
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 5H), 1.30-1.23 (m, 5H)。

30

【0208】

実施例35

【化44】



40

【0209】

中間体35aの合成

2,2'-ジブロモジエチルエーテル (12.85 g, 55.60 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、シアノ酢酸メチル (5.00 g, 50.45 mmol) 及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン (11.50 g, 75.68 mmol) を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで85 °Cで4時間攪拌し反応させた。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、35

50

a (5.00 g、収率59%)を得た。

【0210】

中間体35bの合成

35a (2.37 g, 14.00 mmol) をエタノール (36 mL) 及び水 (5 mL) に溶解し、次に水酸化ナトリウム (2.24 g, 56.00 mmol) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、35b (1.50 g、収率69%) を得た。

10

【0211】

最終製品35の合成

35b (123 mg, 0.79 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、(1S,3R)-3-アミノ-N-(5-フルオロ-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(260 mg, 0.72 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(548 mg, 1.44 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(357 µL, 2.16 mmol)を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物35(214 mg、収率60%)を得た。MS m/z (ESI): 499.2[M+H]⁺。

20

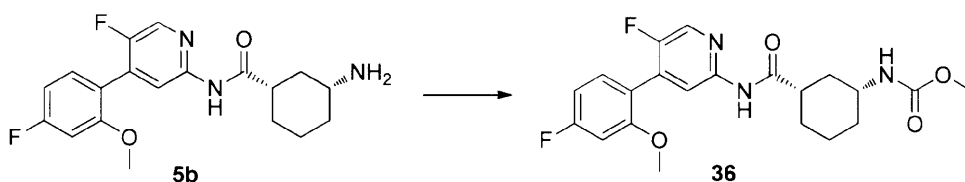
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 4H)。

【0212】

実施例36

30

【化45】



【0213】

最終製品36の合成

トリホスゲン (33 mg, 0.11 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、5b (61 mg, 0.17 mmol) 及びトリエチルアミン (22 mg, 0.22 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解した溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌反応させた後、メタノール溶液(2 mL)を添加した。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、3時間反応を継続した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物36(30 mg、収率42%)を得た。MS m/z (ESI): 420.2[M+H]⁺。

40

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 4H)。

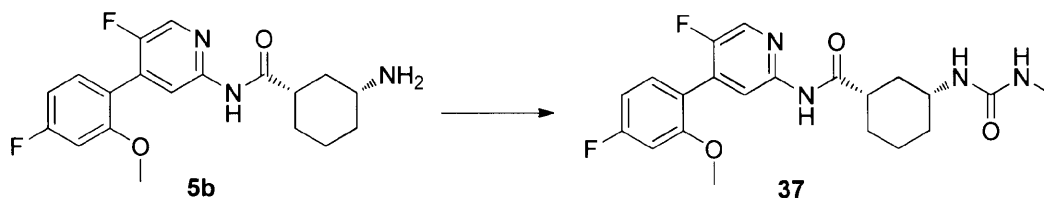
50

9.0 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.31-1.06 (m, 4H).

【0214】

実施例37

【化46】



10

【0215】

最終製品37の合成

トリホスゲン (33 mg, 0.11 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、5b (61 mg, 0.17 mmol) 及びトリエチルアミン (22 mg, 0.22 mmol) をジクロロメタンに溶解した溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌反応させた後、エタノール中のメチルアミン (33%, 3 mL) の溶液を添加した。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、3時間反応を継続した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=40：1~20：1)で精製して、最終生成物37(15mg、収率21%)を得た。MS m/z (ESI): 419.2[M+H]⁺。

20

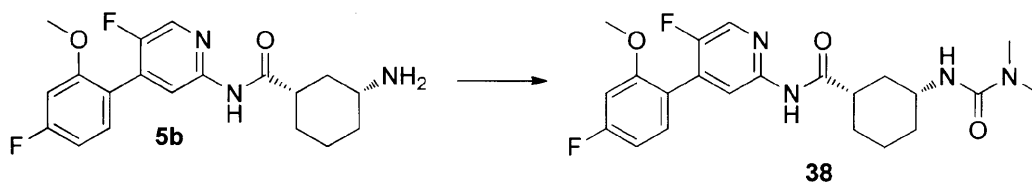
¹HNMR (600MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.28-0.82 (m, 4H)。

【0216】

30

実施例38

【化47】



【0217】

40

最終製品38の合成

5b (0.61 g, 1.69 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、ジメチルカルバミッククロリド (0.27 g, 2.54 mmol) 及びトリエチルアミン (0.34 g, 3.38 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。その混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：1~40：1)で精製し、最終生成物38(0.38 g、収率53%)を得た。MS m/z (ESI): 433.1 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 8.28-8.25 (m, 2H), 8.11 (s, 1H),

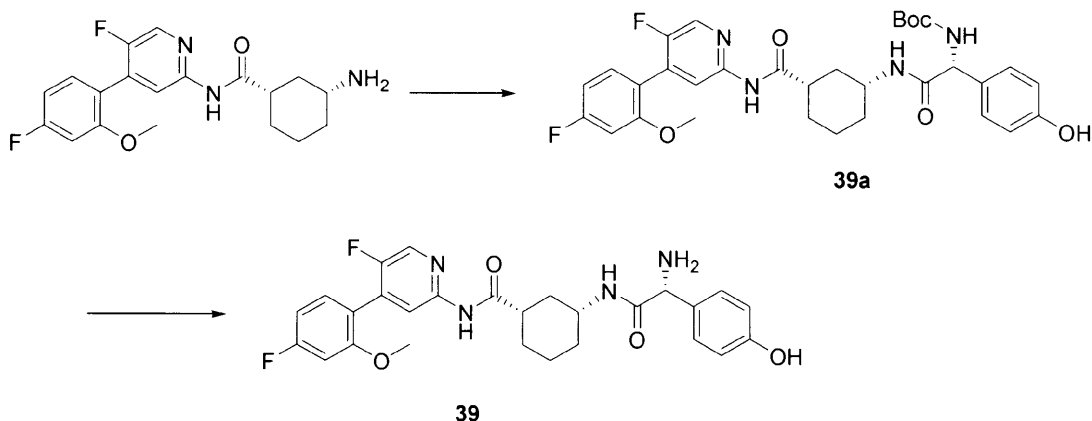
50

7.27-7.24 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.47-1.12 (m, 4H)。

【0218】

実施例39

【化48】



【0219】

中間体39aの合成

5b (0.12 g, 0.33 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、(S)-2-((tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ)-2-(4-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (0.10 g, 0.36 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.15 g, 0.40 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09 g, 0.66 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で8時間反応させた。反応液に水(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(15 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)で精製し、39a(0.12 g、収率60%)を得た。

20

【0220】

最終製品39の合成

39a (0.12 g, 0.20 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間反応させた。反応液を水(20 mL×3)で洗浄し、水相を合わせた。合わせた水相を炭酸ナトリウムでpH8~9に調整し、ジクロロメタン(30mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧下で蒸発させて除去し、最終生成物39(0.04 g、収率39%)を得た。MS m/z (ESI): 511.2 [M+H]⁺。
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.04 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 4H)。

30

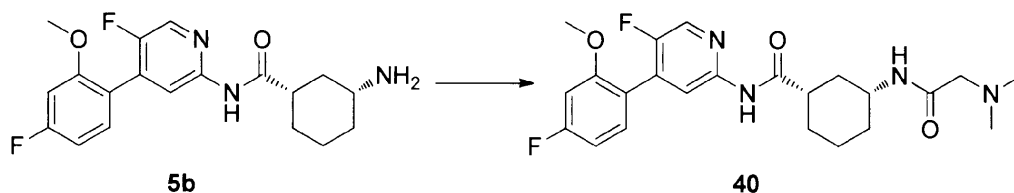
40

【0221】

実施例40

50

【化49】



【0222】

最終製品40の合成

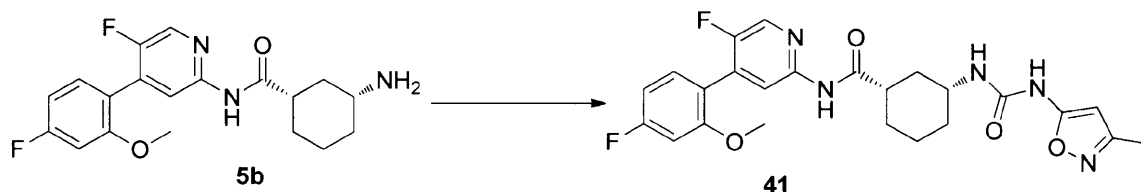
5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、N,N-ジメチルグリシン (67 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1)により精製し、最終生成物40(100 mg、収率41%)を得た。MS m/z (ESI): 447.2 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.08(d, J=10.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.8 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 3H)。

【0223】

実施例41

【化50】



【0224】

化合物41の合成

トリホスゲン (0.027 g, 0.09 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、3-メチルイソキサゾール-5-アミン (0.027 g, 0.28 mmol) のテトラヒドロフラン溶液、及びトリエチルアミン (0.028 g, 0.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で6時間反応させた。反応液に5b (0.10 g, 0.28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液、及びトリエチルアミン (0.028 g, 0.28 mmol)を添加した。反応混合物を70 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで6時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却した。反応液をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で精製し、最終生成物41(45 mg、収率33%)を得た。MS m/z (ESI): 486.2 [M+H]⁺。

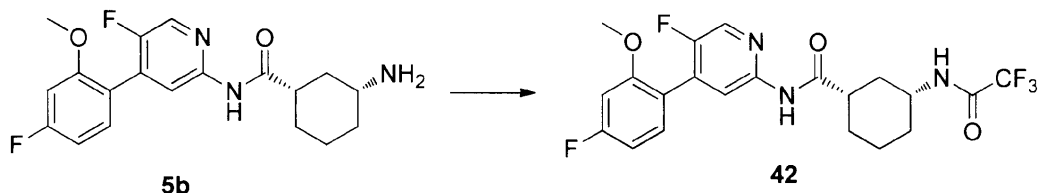
¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.36-

2.24 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.56-1.50 (m, 3H)。

【0225】

実施例42

【化51】



10

【0226】

最終製品42の合成

5b (100 mg, 0.28 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 (56 mg, 0.55 mmol) 及びトリエチルアミン (56 mg, 0.55 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで1.5時間室温で反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1) で精製して、最終生成物42(100mg、収率78%)を得た。MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺。

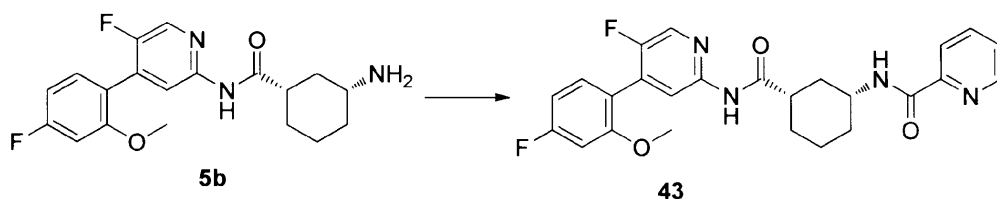
20

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 9.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 6.89(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.70-3.68(m, 1H), 2.63-2.59(m, 1H), 1.86-1.83(m, 1H), 1.80-1.76(m, 2H), 1.51-1.44(m, 1H), 1.33-1.24(m, 4H)。

【0227】

実施例43

【化52】



30

【0228】

化合物43の合成

5b (0.11 g, 0.30 mmol) 及び2-ピリジンカルボン酸 (0.04 g, 0.33 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.14 g, 0.36 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08 g, 0.6 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で8時間反応させた。反応液に水(30 mL)を加えた。固体を沈殿させ、濾過して最終生成物43 (0.07 g, 50%)を得た。MS m/z (ESI): 467.2 [M+H]⁺。

40

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.63 (s, 1H), 8.63-8.62 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.77 (s,

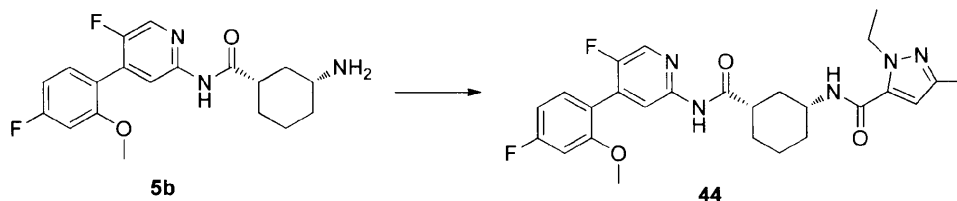
50

3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 3H)。

【0229】

実施例44

【化53】



10

【0230】

最終生成物である化合物44の合成

5b (188 mg, 0.52 mmol) 及び1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (161 mg, 1.04 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解した。2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (395 mg, 1.04 mmol) とジソプロピルエチルアミン (0.26 mL, 1.56 mmol) を連続的に添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で15時間反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1～2：1)で精製して、最終生成物44(230mg、収率88%)を得た。MS m/z (ESI): 498.2 [M+H]⁺。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.38 (dd, J=7.2 Hz, J=3.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 5H)。

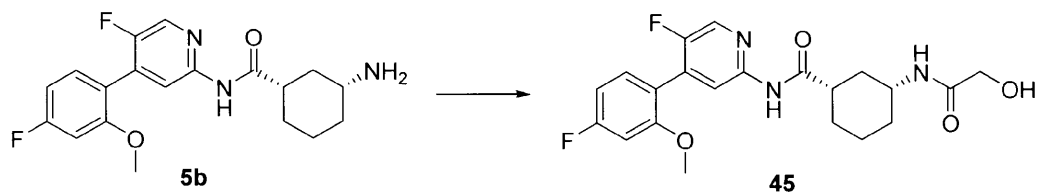
20

30

【0231】

実施例45

【化54】



40

【0232】

最終製品45の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ヒドロキシル酢酸 (16 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (80 mg, 0.21 mmol) 及びN,N-ジソプロピルエチルアミン (69 μL, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

50

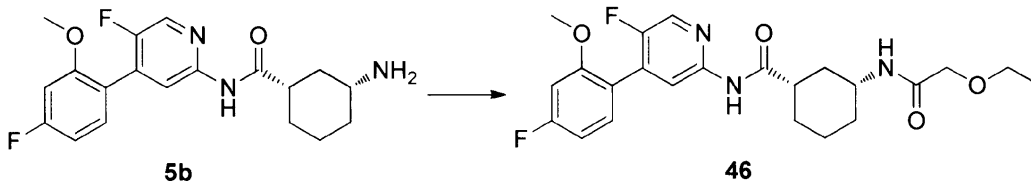
ムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物45(30mg、収率52%)を得た。MS m/z (ESI): 420.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 10.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 5H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 4H)。

【0233】

実施例46

【化55】



【0234】

最終製品46の合成

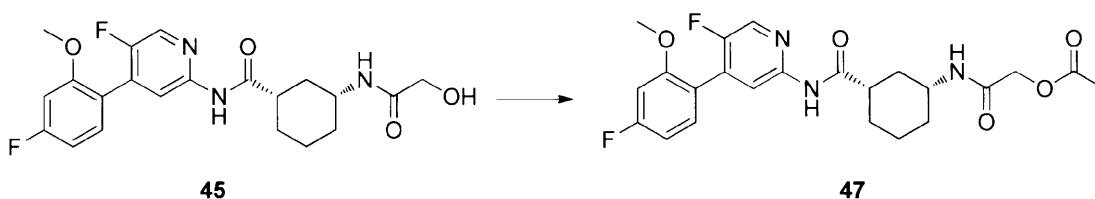
5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、エトキシ酢酸 (68 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物46(96mg、収率39%)を得た。MS m/z (ESI): 448.2 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 10.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 5H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.47-1.43(m, 1H), 1.30-1.28(m, 6H)。

【0235】

実施例47

【化56】



【0236】

最終製品47の合成

45 (0.20 g, 0.48 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、塩化アセチル (45 mg, 0.57 mmol) 及びトリエチルアミン (97 mg, 0.96 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで1.5時間室温で攪拌した

。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)により精製し、最終生成物47(100mg、収率45%)を得た。

MS m/z (ESI): 462.2 $[M+H]^+$ 。

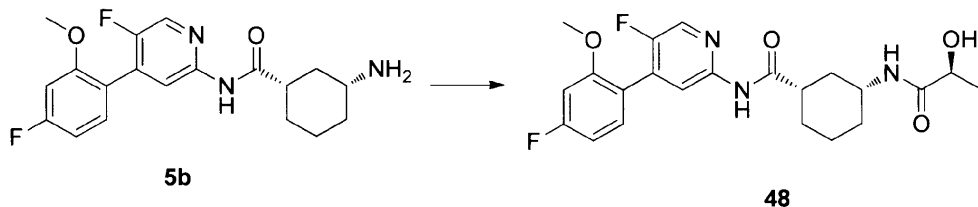
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 10.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.34(m, 1H), 7.33-7.11 (m, 1H), 7.09-6.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.39-1.24 (m, 3H), 1.16-1.14 (m, 1H)。

【0237】

実施例48

10

【化57】



【0238】

最終製品48の合成

20

5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、L-乳酸 (58.5 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物48(96mg、収率40%)を得た。MS m/z (ESI): 434.2 $[M+H]^+$ 。

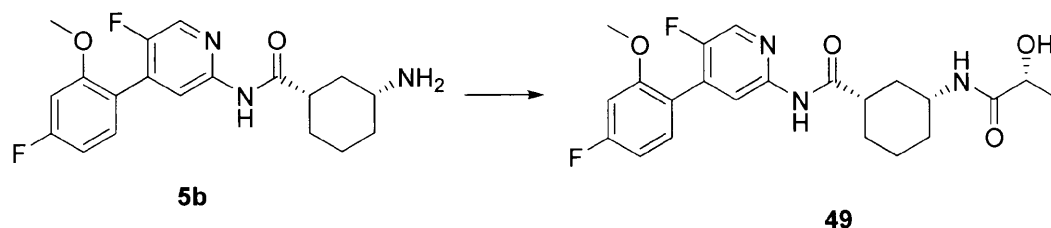
30

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 10.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.38 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 4H), 1.23(d, $J=13.2$ Hz, 3H)。

【0239】

実施例49

【化58】



40

【0240】

最終製品49の合成

5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し

50

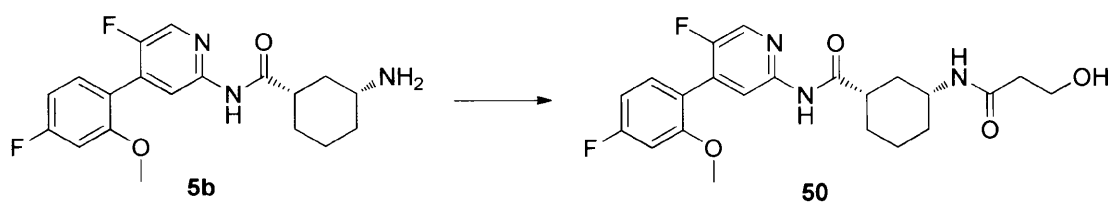
、D-乳酸 (58.5 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1～20：1)で精製して、最終生成物49(100mg、収率42%)を得た。MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.89(t, J=7.8Hz, 1H), 5.38 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.81 (d, J=12 Hz, 1H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.67 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 4H), 1.23(s, 3H)。

【0241】

実施例50

【化59】



20

【0242】

最終製品50の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、3-ヒドロキシプロピオン酸 (19 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (69 μL, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=40：1～20：1)で精製して、最終生成物50(32mg、収率53%)を得た。MS m/z (ESI): 434.2[M+H]⁺。

¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s,1H), 8.31 (s,1H), 8.06-8.05 (d, J=5.4 Hz,1H), 7.57-7.55 (d, J=9.0 Hz,1H), 7.34-7.31 (m, 1H),7.09-7.07 (m,1H),6.91-6.88 (m, 1H), 5.38-5.36 (t, J=5.4 Hz,1 H), 3.77-3.75 (m, 5H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 3H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 4H)。

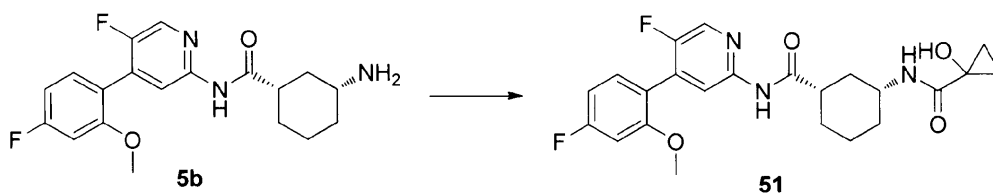
40

【0243】

実施例51

50

【化60】



【0244】

最終製品51の合成

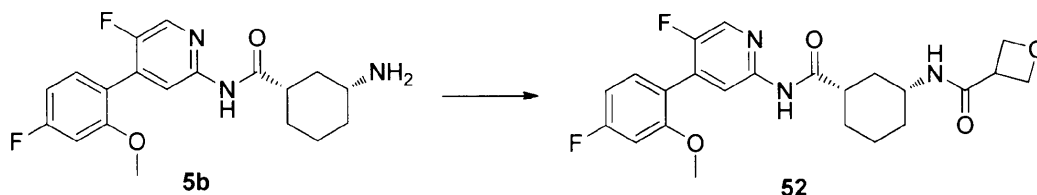
5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 (21 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (69 μ L, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1~20:1)で精製して、最終生成物51(36 mg、収率59%)を得た。MS m/z (ESI): 446.2[M+H]⁺。

¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.81-0.80 (m, 2H)。

【0245】

実施例52

【化61】



【0246】

最終製品52の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、3-オキセタンカルボン酸 (21 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (69 μ L, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1~20:1)で精製して、最終生成物52(36mg、収率59%)を得た。MS m/z (ESI): 446.2[M+H]⁺。

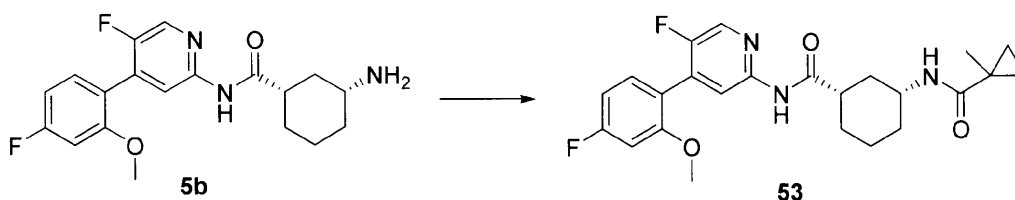
¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.6

9-3.67 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 1H).

【0247】

実施例53

【化62】



10

最終製品53の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)に溶解し、1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (21 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(69 μ L, 0.42 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=40：1~20：1)で精製して、最終生成物53(40mg、収率65%)を得た。MS m/z (ESI): 444.2[M+H]⁺。

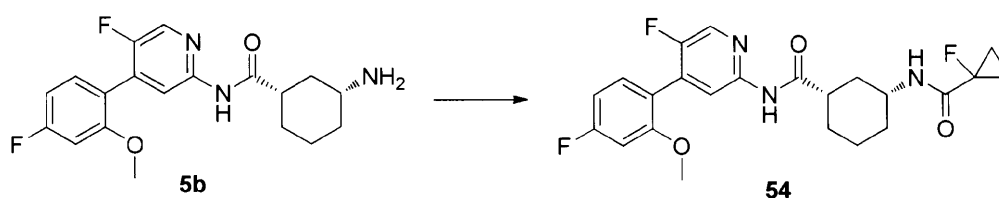
20

¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 6H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.46-0.44 (m, 2H)。

【0248】

実施例54

【化63】



30

【0249】

最終製品54の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (22 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(69 μ L, 0.42 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=40：1~20：1)で精製して、最終生成物54(37mg、収率60%)を得た。MS m/z (ESI): 448.2[M+H]⁺。

40

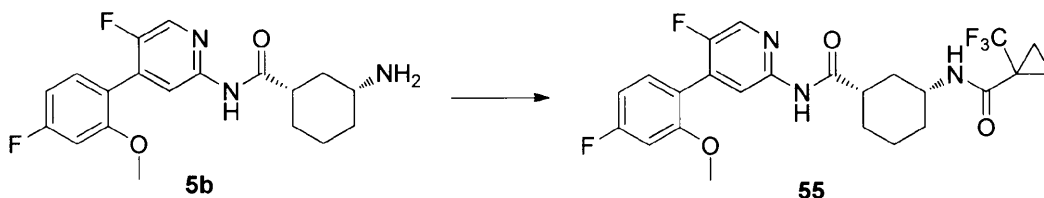
50

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 8.23-8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.40-6.25 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 3H)。

【0250】

実施例55

【化64】



10

【0251】

最終製品55の合成

5b (50 mg, 0.138 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、1-トリフルオロメチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (32 mg, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (79 mg, 0.21 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (69 μL , 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、最終生成物55 (45 mg、収率65%) を得た。MS m/z (ESI): 498.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

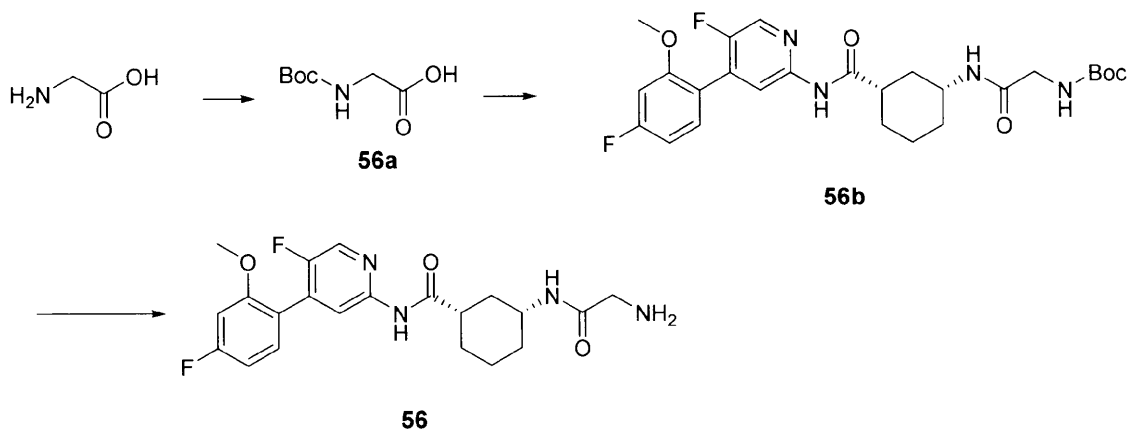
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 8.23-8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 6.05-5.95 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.56-1.35 (m, 5H), 1.21-1.15 (m, 3H)。

30

【0252】

実施例56

【化65】



40

【0253】

中間体56aの合成

グリシン (500 mg, 6.70 mmol) をジオキサン (10 mL) 及び水 (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.40 g, 14.40 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカー

50

ボネート (1.74 g, 8.00 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩反応させた。混合物を濃縮した。炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)を添加した。混合物を酢酸エチル(100mL×3)で洗浄した。水相を希塩酸でpH3に調整し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、56a (1.00 g、収率 85%) を得た。

【0254】

中間体56bの合成

56a (46 mg, 0.26 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(125 mg, 0.33 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (57 mg, 0.44 mmol)を添加した。反応混合物を10分間攪拌した後、5b (78 mg, 0.22 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩反応させた。反応混合物に水(100 mL)を添加した。その混合物を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(50 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)で精製し、56b(80mg、収率70%)を得た。

10

【0255】

最終製品56の合成

56b (80 mg, 0.22 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間反応させた。反応混合物を濃縮した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1)により精製して、最終生成物56(40mg、収率43%)を得た。MS m/z(ESI): 419.2 [M+H]⁺。

20

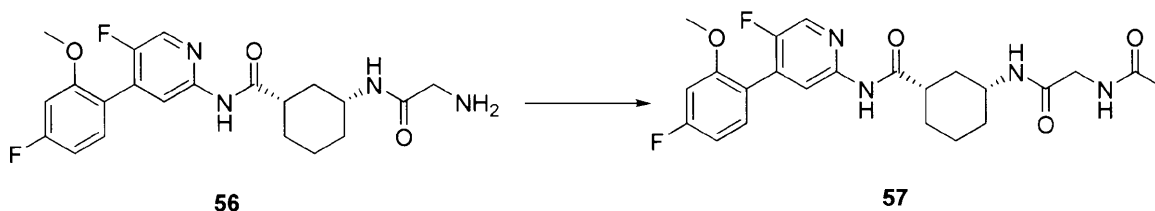
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.94 (br, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.15 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 1H)。

【0256】

実施例57

30

【化66】



【0257】

最終製品57の合成

化合物 56 (205 mg, 0.49 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (149 mg, 1.47 mmol) 及びトリエチルアミン (148 mg, 1.47 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製して、最終生成物57(138mg、収率61%)を得た。MS m/z (ESI): 461.2 [M+H]⁺。

40

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.

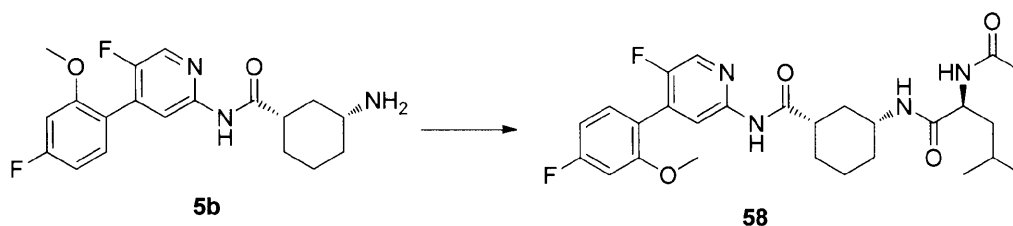
50

07 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.39-1.14 (m, 4H)。

【0258】

実施例58

【化67】



10

【0259】

最終製品58の合成

5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、N-アセチル-L-ロイシン (112 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1)で精製して、最終生成物58(190 mg、収率67%)を得た。MS m/z (ESI): 517.2 $[M+H]^+$ 。

20

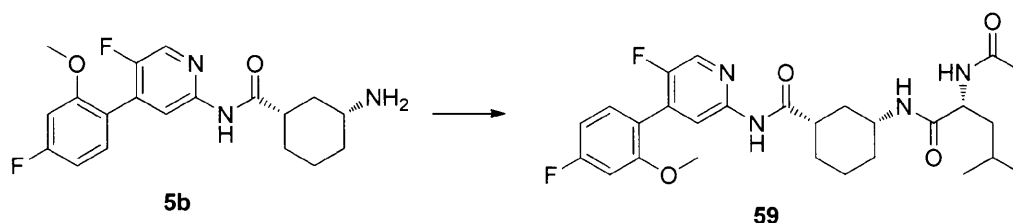
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) 10.60(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.07(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.94(dd, $J=10.2$, Hz, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35(dd, $J=7.8$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 7H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 6H), 0.91 (m, 6H)。

30

【0260】

実施例59

【化68】



40

【0261】

最終製品59の合成

5b (200 mg, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、N-アセチル-D-ロイシン (112 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~20：1)で精製して、最終生成物59(190 mg、収率67%)を得た。MS m/z (ESI): 517.2 $[M+H]^+$ 。

50

ol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=50:1~20:1)で精製して、最終生成物59(181 mg、収率64%)を得た。MS m/z (ESI): 517.2 [M+H]⁺。

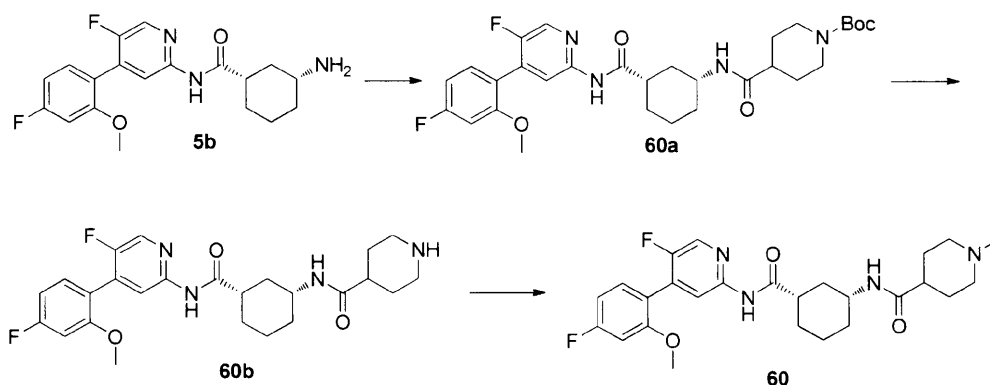
¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.2 Hz, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J=7.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 7H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 6H), 0.91 (m, 6H)。

10

【0262】

実施例60

【化69】



20

【0263】

中間体60aの合成

5b (500 mg, 1.385 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、1-Boc-4-ピペリジincarボン酸(380 mg, 1.66 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(787 mg, 2.07 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(687 µL, 4.15 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を30分間攪拌し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、60a(623mg、収率79%)を得た。

30

【0264】

中間体60bの合成

60a (623 mg, 1.09 mmol) をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、次にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウムでpH 8に調整し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、60b(500mg、収率97%)を得た。

40

【0265】

最終製品60の合成

60b (300 mg, 0.63 mmol) をメタノール(10 mL)に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液(1 mL)、トリアセトキシ水素化ナトリウム(269 mg, 1.27 mmol)及び酢酸1滴を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウム

50

でpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物60(214mg、収率70%)を得た。MS m/z (ESI): 487.2[M+H]⁺。

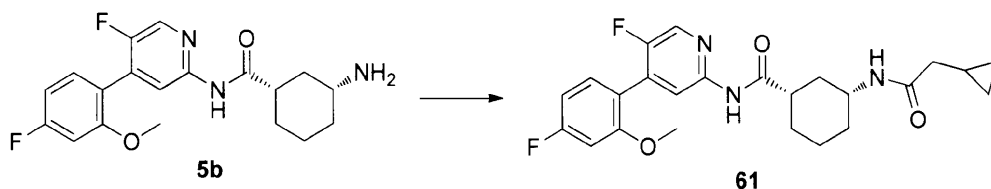
¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.18-1.08 (m, 1H)。

10

【0266】

実施例61

【化70】



20

【0267】

最終製品61の合成

5b (0.07 g, 0.19 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、シクロプロピル酢酸 (0.02 g, 0.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.09 g, 0.23 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 g, 0.38 mmol) とを添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で8時間反応させた。反応液に水(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(15 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製して最終生成物61(0.04 g、収率47%)を得た。MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]⁺。

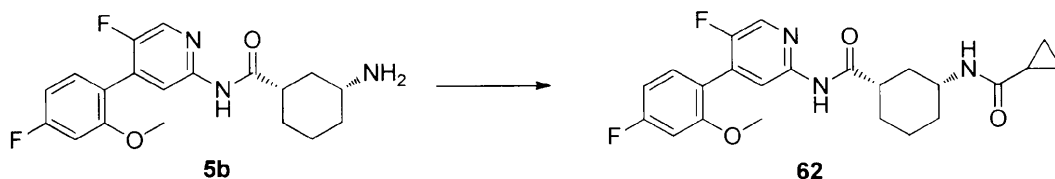
30

¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.60-2.61 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.10-1.08 (m, 1H), 0.54-0.45 (m, 2H), 0.19-0.15 (m, 2H)。

【0268】

実施例62

【化71】



40

【0269】

最終製品62の合成

5b (0.07 g, 0.19 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、シクロプロピルカルボン酸 (0.02 g, 0.21 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル

50

カルボジイミド ヒドロクロリド (0.07 g, 0.38 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (2.3 mg, 0.019 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で8時間反応させた。反応溶液を水及び炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を直接カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1)で精製し、最終生成物62(0.04 g、収率48%)を得た。MS m/z (ESI): 430.2 $[M+H]^+$ 。

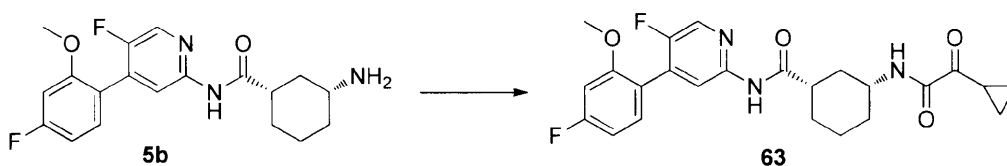
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) 10.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.50-1.47 (m, 1 H), 1.34-1.26 (m, 3H), 1.10-1.08 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 4H)。

10

【0270】

実施例63

【化72】



20

【0271】

最終製品63の合成

5b (0.10 g, 0.28 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL)に溶解し、2-シクロプロピル-2-カルボニル酢酸 (35 mg, 0.31 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(118 mg, 0.31 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07 g, 0.55 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：1~40：1)で精製して、最終生成物63(54mg、収率43%)を得た。MS m/z (ESI): 458.1 $[M+H]^+$ 。

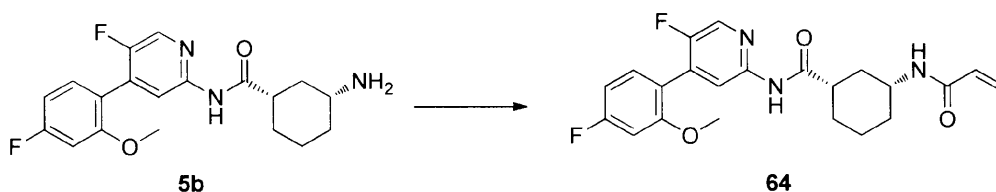
30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.25 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 4H)。

【0272】

実施例64

【化73】



40

【0273】

最終製品64の合成

50

5b (0.16 g, 0.44 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.05 g, 0.53 mmol) を添加した。氷浴中で塩化アクリロイル (0.05 g, 0.53 mmol) を添加した。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。反応液に水(30 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1)で精製し、最終生成物64(0.10g、収率55%)を得た。MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]⁺。

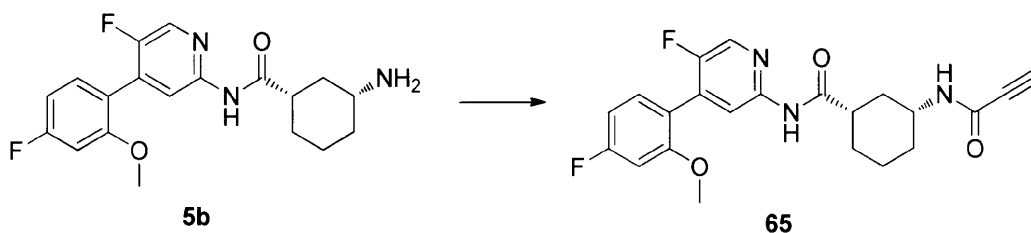
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.18-6.14 (m, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.34-1.08 (m, 4H)。

10

【0274】

実施例65

【化74】



20

【0275】

最終製品65の合成

5b (180 mg, 0.50 mmol) およびプロピオン酸 (70 mg, 1.00 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (380 mg, 1.00 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL, 1.50 mmol) を連続的に添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で15時間反応させた。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1)で精製して、最終生成物65(200mg、収率97%)を得た。MS m/z (ESI): 414.2 [M+H]⁺。

30

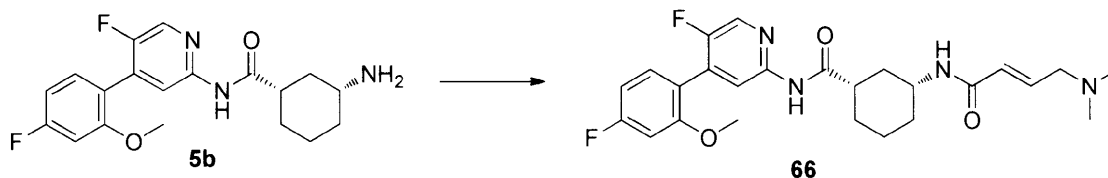
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=11.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 4H)。

40

【0276】

実施例66

【化75】



50

【0277】

最終製品66の合成

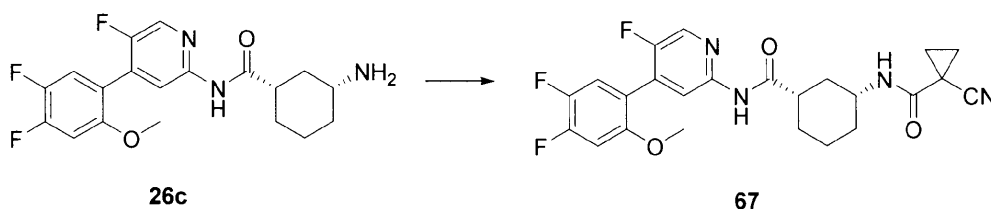
5b (0.25 g, 0.69 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、トランス-4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩 (0.13 g, 0.76 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.32 g, 0.83 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 g, 2.07 mmol) を添加した。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで、室温で 8 時間反応させた。反応液に水 (30 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (20 mL × 5) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を直接カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) で精製し、最終生成物 66 (0.18 g、収率 55%) を得た。MS m/z (ESI): 472.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.04 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 3H), 1.35-1.13 (m, 4H)。

【0278】

実施例67

【化76】



【0279】

最終製品67の合成

26c (99 mg, 0.26 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、1-シアノ-1-シクロプロパンカルボン酸 (44 mg, 0.40 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (152 mg, 0.40 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (131 μL, 0.79 mmol) を添加した。反応混合物を TLC で出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、最終生成物 67 (50 mg、収率 41%) を得た。MS m/z (ESI): 473.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.32-8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.32-1.23 (m, 1H)。

【0280】

実施例68

10

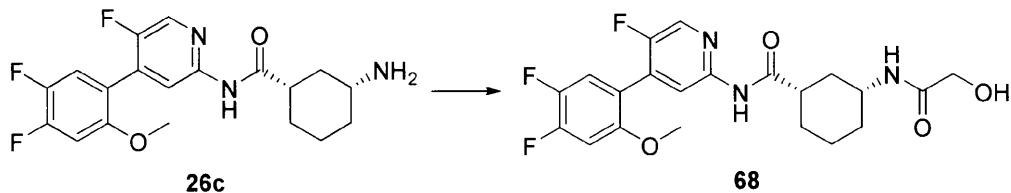
20

30

40

50

【化77】



【0281】

最終製品68の合成

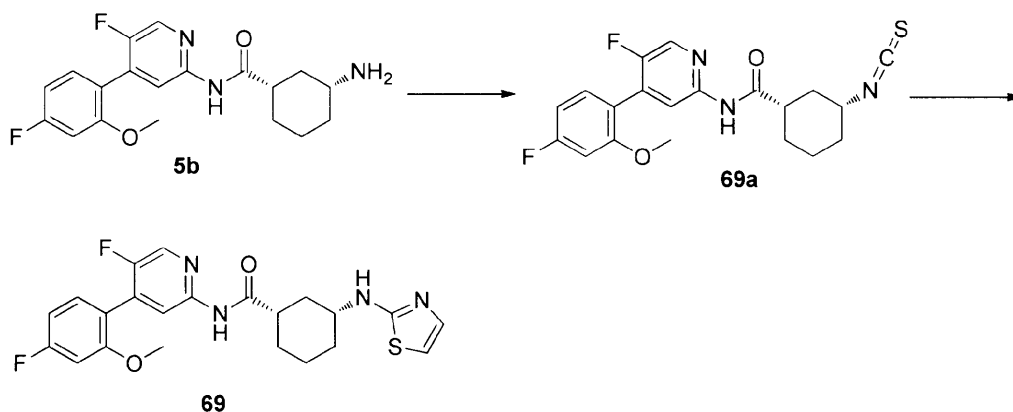
26c (99 mg, 0.26 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ヒドロキシル酢酸 (20 mg, 0.26 mmol), 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (152 mg, 0.40 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (131 μ L, 0.79 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1~20:1)で精製して、最終生成物68(50mg、収率44%)を得た。MS m/z (ESI): 438.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.38 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 5H), 3.74-3.63 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.33-1.22 (m, 4H)。

【0282】

実施例69

【化78】



【0283】

中間体69aの合成

5b (0.07 g, 0.19 mmol) を絶対エチルアルコール (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.02 g, 0.19 mmol) および二硫化炭素 (0.02 g, 0.26 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間反応させた。反応液にジ-tert-ブチルジカーボネート (0.04 g, 0.19 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (2.3 mg, 0.019 mmol)を加えた。反応混合物を、TLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。エタノールを減圧下で除去した。残渣をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製し、69a(0.03g、収率39%)を得た。

10

20

30

40

50

【0284】

最終製品69の合成

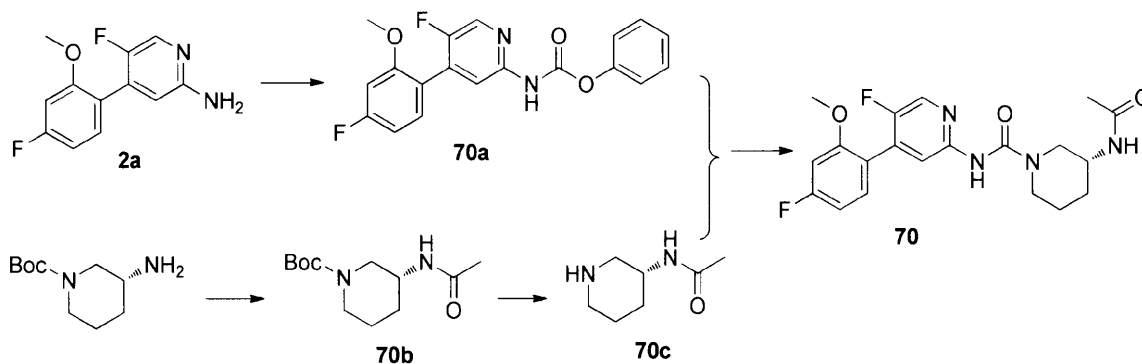
69a (0.03 g, 0.07 mmol) を絶対エチルアルコール (10 mL) に溶解し、アミン/エタノール溶液 (2.0 M, 0.004 g, 0.28 mmol) を添加した。反応混合物を90 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで密閉管内で4時間反応させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を絶対エチルアルコール(10mL)に溶解した。ジクロロアセトアルデヒド水溶液 (40%, 0.005 g, 0.07 mmol) を添加した。反応混合物を90 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。絶対エチルアルコールを減圧下で除去した。残渣を直接カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=25：1)で精製し、最終生成物69(0.02g、収率64%)を得た。MS m/z (ESI): 445.1 [M+H]⁺。 10

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.33-8.08 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.58 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.14-1.12 (m, 1H)。

【0285】

実施例70

【化79】



20

30

【0286】

中間体70aの合成

2a (160 mg, 0.68 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、クロロギ酸フェニル (191 mg, 1.22 mmol) および炭酸カリウム (187 mg, 1.35 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで一晩攪拌した。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1～2：1)で精製し、70a(200mg、収率83%)を得た。

【0287】

中間体70bの合成

(R)-1-tert-ブチルオキシカルボニル-3-アミノピペリジン (1.00 g, 5.00 mmol) をジクロロメタン(30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.52 g, 15.0 mmol) および無水酢酸 (701 μL, 7.50 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応溶液に水(50 mL)を加えた。この混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、70b (1.17 g、収率 97%) を得た。

40

【0288】

中間体70cの合成

70b (1.17 g, 4.83 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷水浴で

50

トリフルオロ酢酸 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して70c (1.50 g)を得、これを次のステップで直接使用した。

【0289】

最終製品70の合成

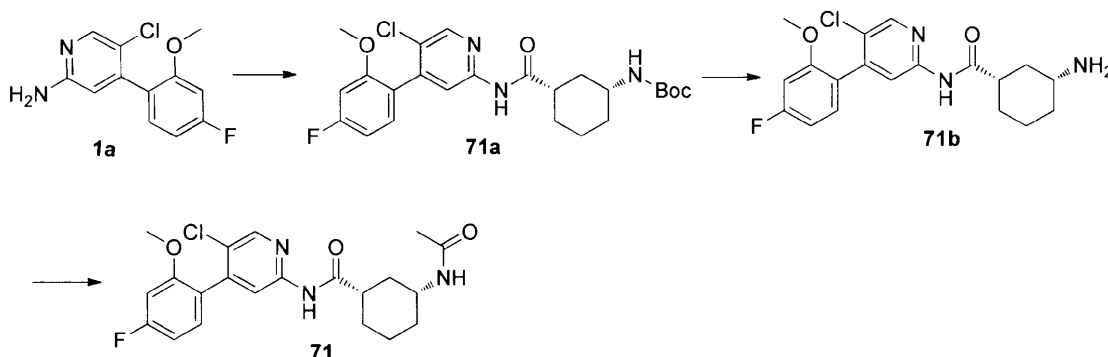
70a (235 mg, 0.66 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、70c (339 mg, 1.32 mmol) およびトリエチルアミン (458 μ L, 3.30 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で10時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、最終生成物70(80mg、収率30%)を得た。MS m/z (ESI): 405.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9.22 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.92 (f, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 4H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 2H)。

【0290】

実施例71

【化80】



【0291】

中間体71aの合成

1a (0.40 g, 1.58 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.38 g, 1.58 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.72 g, 1.90 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.41 g, 3.16 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製し、71a(0.45g、収率60%)を得た。

【0292】

中間体71bの合成

71a (0.45 g, 0.94 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次に氷水浴中でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL \times 3)で

抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1)で精製し、71b(0.31g、収率87%)を得た。

【0293】

最終製品71の合成

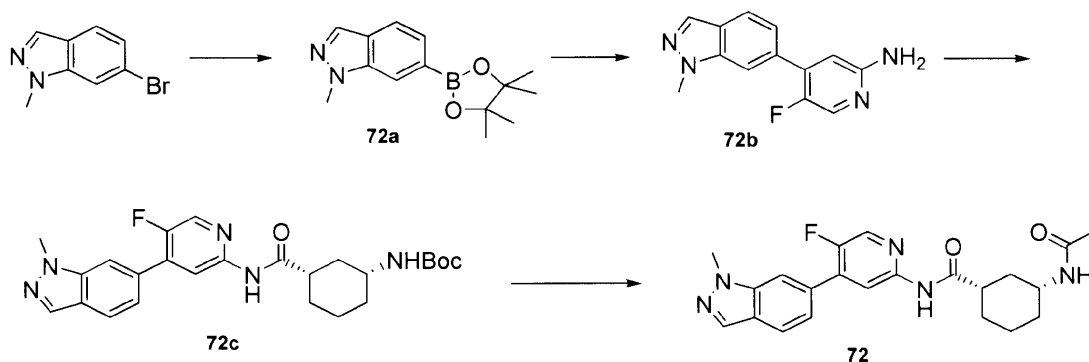
71b (0.31 g, 0.82 mmol) をジクロロメタン (35 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.25 g, 2.47 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 g, 2.47 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン(50 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1)で精製し、最終生成物71(0.18 g、収率52%)を得た。MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 10.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 1H)。

【0294】

実施例72

【化81】



【0295】

中間体72aの合成

6-プロモ-1-メチル-1H-インダゾール(211 mg, 1.00 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(508 mg, 2.00 mmol)、酢酸カリウム(294 mg, 3.00 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(73 mg, 0.10 mmol)は1,4-ジオキサン(20mL)中に溶解した。反応混合物を窒素ガス保護下、100℃で4時間反応させた。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、加熱した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、72a(240mg、収率93%)を得た。

【0296】

中間体72bの合成

72a (258 mg, 1.00 mmol) をジエチレングリコールジメチルエーテル (40 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (286 mg, 1.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (73 mg, 0.10 mmol)、炭酸カリウム (414 mg, 3.00 mmol) 及び水 (10 mL) を室温にて

添加した。反応混合物を80 で4時間攪拌した。TLCで出発物質が検出されなくなるまで、反応を停止した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製して、72b(175 mg、収率72%)を得た。

【0297】

中間体72cの合成

72b (175 mg, 0.72 mmol) および (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (350 mg, 1.44 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に溶解した。2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (548 mg, 1.44 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL, 2.16 mmol) を連続的に添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で4時間反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、72c(200mg、収率56%)を得た。

10

【0298】

最終製品72の合成

72c (200 mg, 0.40 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (5.00 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を添加した。反応混合物のpH値を弱アルカリ性に調整した。水相を分離し、ジクロロメタン(100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、約50mLの容量に濃縮した。トリエチルアミン(2.00 mL)および無水酢酸(2.00 mL)を添加した。反応混合物を室温で30分間反応させた。炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機相を洗浄した。水相を分離し、次いでジクロロメタン(20 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、最終生成物72(135mg、収率83%)を得た。

20

30

MS m/z (ESI): 410.2 [M+H]⁺。

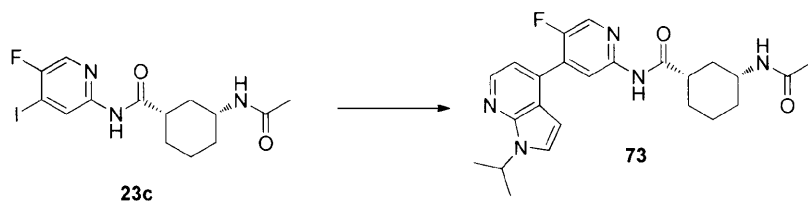
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.14-1.12 (m, 4H)。

【0299】

実施例73

【化82】

40



【0300】

最終製品73の合成

23c (101 mg, 0.25 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (5 mL)

50

に溶解し、1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(106 mg、0.37 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(15 mg、0.02 mmol)および炭酸カリウム(68 mg、0.49 mmol)を添加した。反応システム全体を3回窒素で置換して、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を攪拌し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで100、4時間還流下で反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1~10：1)で精製して、最終生成物73(60mg、収率55%)を得た。MS m/z (ESI) : 438.2[M+H]⁺。

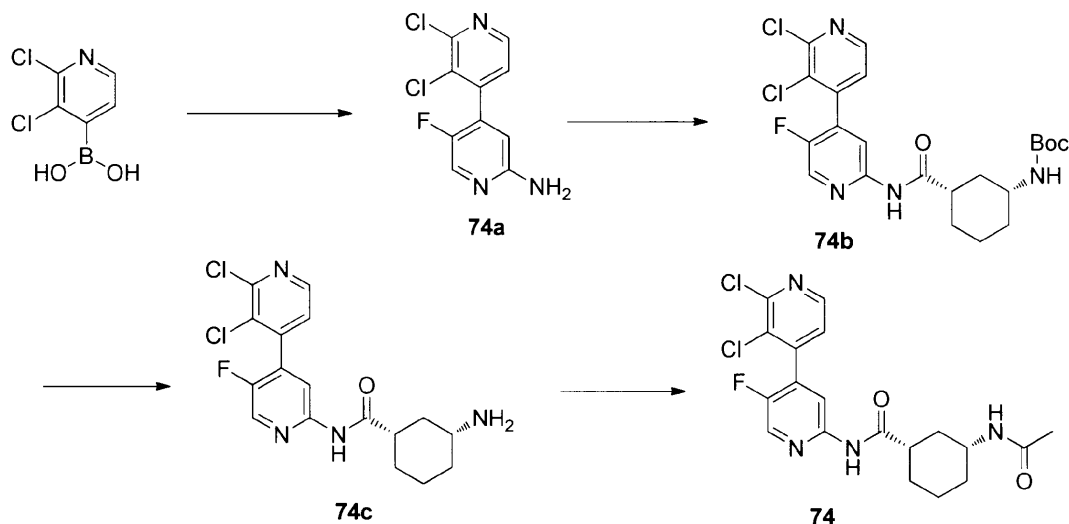
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.70 (s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.83 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H)。

10

【0301】

実施例74

【化83】



20

30

【0302】

中間体74aの合成

2,3-ジクロロ-ピリジン-4-ボロン酸 (1.05 g, 5.50 mmol) をジオキササン (30 mL) および水 (5 mL) に溶解し、5-フルオロ-4-ヨード-ピリジン-2-アミン (1.00 g, 4.20 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (0.34 g, 0.42 mmol) および炭酸カリウム (1.74 g, 12.6 mmol)を添加した。反応混合物を窒素ガス保護下で100 に加熱し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで8時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却した。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、中間体74a(0.40g、収率37%)を得た。

40

【0303】

中間体74bの合成

74a (0.13 g, 0.50 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、次に (1S,3R)-3-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (0.16 g, 0.65 mmol)を添加した。65 mmol)、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート(0.17 g, 0.60 mmol)およびN-メチルイミダゾール (0.14 g, 1.75 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで12時間室温で反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、74b (0.12 g、収率 50%) を得た。

50

【0304】

中間体74cの合成

74b (0.12 g, 0.25 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で4時間反応させた。反応液を水(30 mL×3)で洗浄し、水相を合わせた。合わせた水相を炭酸ナトリウムでpH8~9に調整し、ジクロロメタン(30 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、74c (0.08 g、収率 84%) を得た。

【0305】

最終製品74の合成

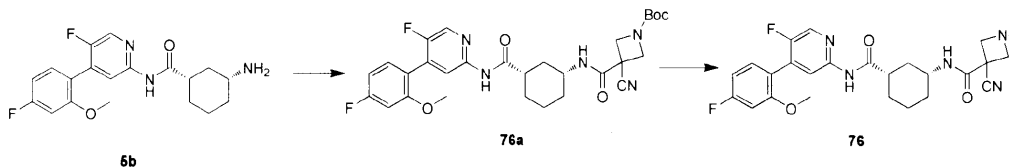
74c (0.08 g, 0.21 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.04 g, 0.42 mmol) およびトリエチルアミン (0.04 g, 0.42 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで、室温で2時間反応させた。反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製し、最終生成物74(0.02g、収率22%)を得た。MS m/z (ESI): 426.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.81 (s, 1H), 8.55-8.54(m, 2H), 8.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.6(d, J=5.4 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.19-1.05 (m, 1H)。

【0306】

実施例76

【化84】



【0307】

中間体76aの合成

5b (500 mg, 1.385 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、1-[(tert-ブチルオキシ)カルボニル]-3-シアノアゼチジン-3-カルボン酸 (375 mg, 1.66 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(787 mg, 2.07 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(687 μL, 4.15 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、76a(497mg、収率63%)を得た。

【0308】

最終製品76の合成

76a (497 mg, 0.87 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウムでpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製して、最終生成物76(396mg、収率97%)を得た。MS m/z (ESI): 470.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, CD₃ OD) 8.38 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.4 Hz,

10

20

30

40

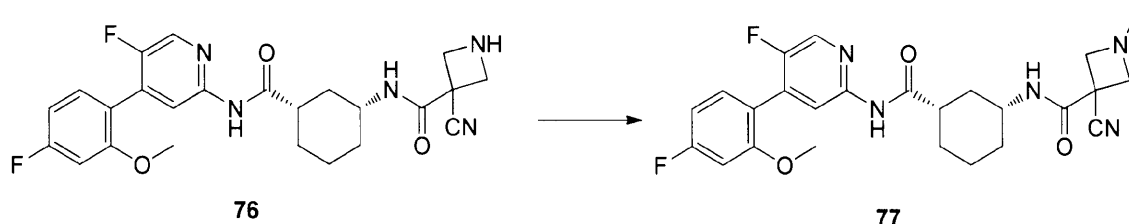
50

1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 4.60-4.32 (m, 4H), 3.93-3.76 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.71-1.46 (m, 3H), 1.43-1.27 (m, 1H).

【0309】

実施例77

【化85】



10

【0310】

最終製品77の合成

76 (296 mg, 0.63 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (1 mL)、トリアセトキシ水素化ナトリウム (249 mg, 1.27 mmol) および酢酸 1 滴を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウムでpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物77(186mg、収率61%)を得た。MS m/z (ESI) : 484.2[M+H]⁺。

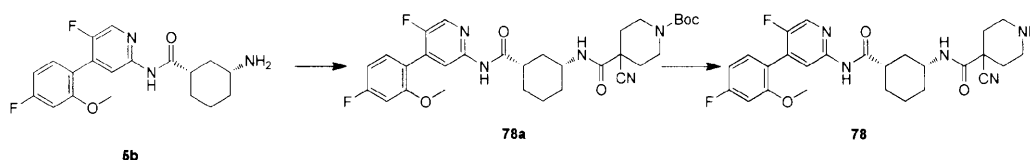
20

¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H).91-6.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 2.98-2.73 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.30-1.09 (m, 4H)。

【0311】

実施例78

【化86】



30

【0312】

中間体78aの合成

5b (500 mg, 1.385 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノピペリジン-4-カルボン酸 (422 mg, 1.66 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(787 mg, 2.07 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(687 μL, 4.15 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を30分間攪拌し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、78a (504 mg, 収率 61%) を得た。

40

【0313】

最終製品78の合成

50

78a (504 mg, 0.84 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウムでpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 40 : 1)で精製して、最終生成物78(384 mg、収率92%)を得た。MS m/z (ESI): 498.7 $[M+H]^+$ 。

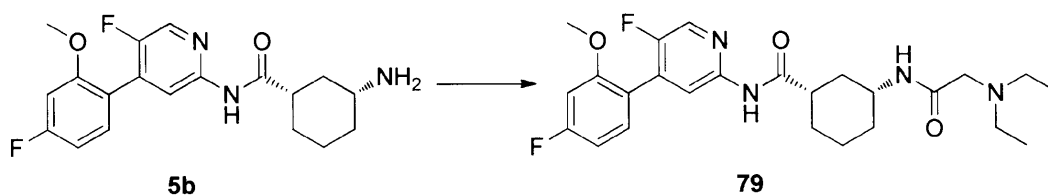
1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 3H)。

10

【0314】

実施例79

【化87】



20

【0315】

最終製品79の合成

5b (0.16 g, 0.43 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、次に N,N-ジエチルグリシン塩酸塩(109 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(111 mg, 0.86 mmol)を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、最終生成物79(116 mg、収率57%)を得た。MS m/z (ESI): 475.3 $[M+H]^+$ 。

30

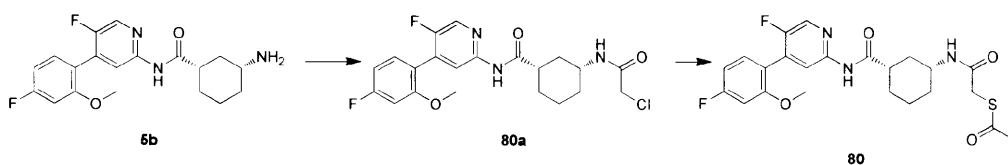
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 8.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.87-6.60 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.56-1.36 (m, 3H), 1.26-1.12 (m, 1H), 1.01 (m, 6H)。

40

【0316】

実施例80

【化88】



【0317】

50

中間体80aの合成

5b (0.30 g, 0.83 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (420 mg, 4.15 mmol) および塩化クロロアセチル (186 mg, 1.66 mmol) を0 で添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(10 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0~0：1)で精製して、80a(200mg、収率55%)を得た。

【0318】

10

最終製品80の合成

80a (200 mg, 0.46 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、次にチオ酢酸カリウム (78.25 mg, 0.69 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間、TLCで出発物質が検出されなくなるまで反応させた。反応液に塩酸水溶液 (1M, 10 mL) を加え、水 (10 mL) およびジクロロメタン (15 mL) を添加した。混合物をジクロロメタン(10 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0~0：1)で精製して、最終生成物80(200mg、収率91%)を得た。MS m/z (ESI): 478.2 [M+H]⁺。

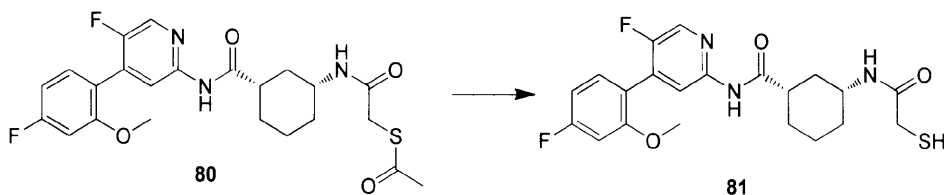
20

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.33-7.11 (m, 1H), 7.09-6.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.24-1.14 (m, 4H)。

【0319】

実施例81

【化89】



30

【0320】

最終製品81の合成

80 (220 mg, 0.46 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (317 mg, 2.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20分間反応させた後、55に昇温し、TLCで出発物質が検出されなくなるまで40分間反応させた。反応液に水(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(10 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0~0：1)で精製し、最終生成物81(41mg、収率20%)を得た。MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺。

40

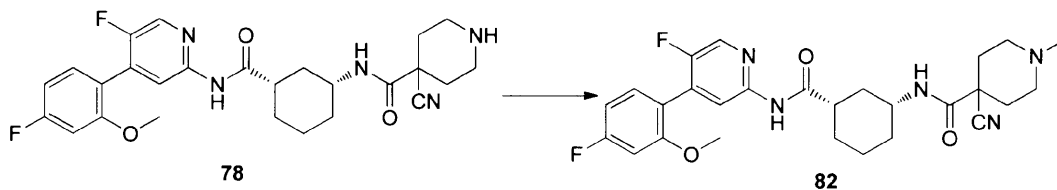
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 4H)。

50

【0321】

実施例82

【化90】



【0322】

最終製品82の合成

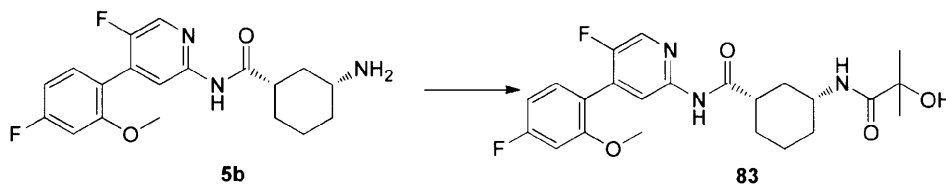
78 (300 mg, 0.60 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (1 mL)、トリアセトキシ水素化ナトリウム (235 mg, 1.20 mmol) および酢酸 1 滴を加えた。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで10時間室温で攪拌反応させた。反応液に水(50 mL)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウムでpH 8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物82(205mg、収率67%)を得た。MS m/z (ESI) : 512.2[M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22-8.09 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.81-2.59 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 3H)。

【0323】

実施例83

【化91】



【0324】

最終製品83の合成

5b (0.20 g, 0.55 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、2-ヒドロキシイソ酪酸 (68 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (178 mg, 0.47 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (111 mg, 0.86 mmol) を添加した。反応混合物をTLCで出発物質が検出されなくなるまで室温で一晩攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1~20:1)で精製して、最終生成物83(81mg、収率33%)を得た。MS m/z (ESI) : 448.2[M+H]⁺。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.63 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.6

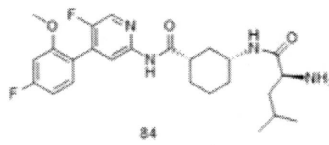
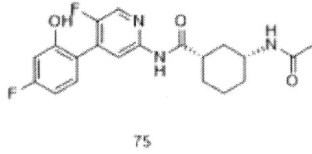
1-1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J=4.8Hz, 6H), 1.30-1.18 (m, 1H)。

【0325】

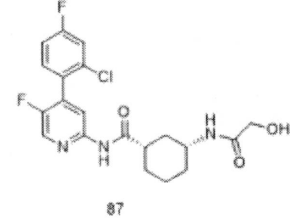
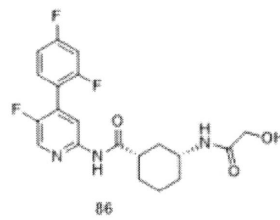
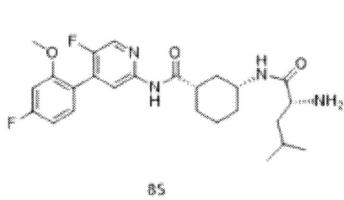
実施例75、84-90

実施例1~72の合成方法にしたがって、対応する出発物質を選択し、以下の構造を有する化合物75および84~90を合成した。

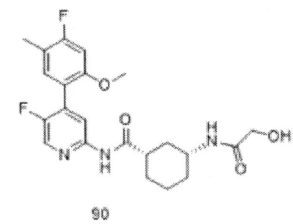
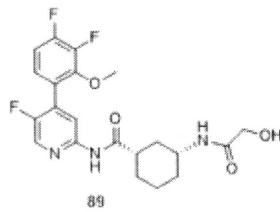
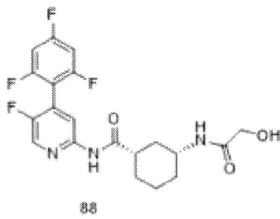
【化92】



10



20



【0326】

試験例1：本発明の化合物のCDK9、CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、およびCDK7に対する阻害効果アッセイ

1. アッセイ目的

CDK 1/2/4/5/6/7/9 キナーゼに対する化合物の阻害効果を試験し、フィッティングおよび計算により有効な IC₅₀ 値を求めた。

【0327】

2. CDKsテストファミリー

CDK1/CDK2/CDK4/CDK5/CDK6/CDK7/CDK9

【0328】

30

40

50

【表 1】

表 1: 生体外でのアッセイにおけるキナーゼ、基質、ATP の情報

キナーゼ	反応液中のキナーゼ濃度 (ng/well)	基質	反応液中の基質濃度 (μM)	反応液中の ATP 濃度 (μM)
CDK1	11	Rb(ser780)-biotin	0.7	20
CDK2	5	ATF2-biotin	0.5	5
CDK4	12	Rb(ser780)-biotin	1	70
CDK5	6	ATF2-biotin	0.1	40
CDK6	12	Rb(ser780)-biotin	0.3	50
CDK7	20	Rb(ser780)-biotin	0.6	20
CDK9	13	Rb(ser780)-biotin	0.4	5

10

【 0 3 2 9 】

20

3. 試験方法

3.1 化合物の希釈

化合物をDMSOで3倍希釈で11段階の濃度を調製し、参照化合物であるスタウロスポリン(staurosporine)の最高濃度は $1\ \mu\text{M}$ で、受験化合物の最高濃度は $10\ \mu\text{M}$ とした。

3.2 キナーゼ反応

DMSOに溶解した化合物($50\ \text{nL}$)を音響技術(Echo)を用いてキナーゼ反応プレートに移した。CDKキナーゼ希釈液 $5\ \mu\text{L}$ をキナーゼ反応プレートに添加し、遠心分離後、室温で10分間インキュベートした。基質プレミックス液 $5\ \mu\text{L}$ をプレートに添加し、各ウェルの基質とATPの最終濃度を表1に示した。遠心分離後、 30°C で120分間反応させた。

3.3 反応終了と信号検出

30

各ウェルに停止液 $10\ \mu\text{L}$ を加え、遠心分離後、プレートを室温で120分インキュベートし、その後4 $^\circ\text{C}$ で一晩静置した。Envision装置でHTRFプログラムを用いてシグナル値を読み取り、データ解析を行った。 IC_{50} 値(最大効果50%における阻害濃度)は nM で表した。結果を表2に示した。

【 0 3 3 0 】

40

50

【表 2】

表 2: 本発明の化合物の CDK1、2、4、5、6、7 および 9 に対する阻害効果

化合物番号	CDK1	CDK2	CDK4	CDK5	CDK6	CDK7	CDK9
3	262.30	2125.25	1072.71	721.37	1386.48	6206.50	16.76
5	124.66	475.36	429.08	452.07	1122.94	2748.45	7.90
7	225.33	1050.81	576.76	909.78	2357.11	6436.19	7.15
8	214.01	990.57	272.58	613.63	1772.62	>9901	7.21
12	151.50	533.23	585.34	297.25	2742.71	>9901	7.44
17	193.43	1434.89	474.43	356.71	3170.28	5479.89	7.12
19	87.06	638.35	196.33	292.83	296.51	1170.59	7.65
25	264.88	2049.19	810.74	716.35	2358.61	4358.69	7.54
32	86.66	1070.98	353.47	329.06	2446.37	1647.21	6.86
33	78.76	760.62	395.17	168.27	1763.34	1258.25	6.68
36	96.95	557.80	629.91	209.32	3374.38	3716.69	6.88
37	82.02	688.01	361.17	248.35	2637.75	2653.96	6.44
41	196.36	1248.20	628.81	361.31	4977.69	1083.06	7.65
42	72.60	252.85	184.31	139.53	1013.52	992.14	6.66
43	79.97	822.98	581.91	296.00	3077.51	2406.88	7.17
45	93.21	563.61	784.82	283.52	2795.36	4443.59	6.92
48	132.89	775.90	766.94	300.93	3628.37	2151.13	6.84
67	67.56	391.94	267.98	82.90	599.52	1425.15	5.45
68	73.57	273.81	402.22	161.76	2034.21	2629.18	5.55

10

20

上記のアッセイにより、本発明の化合物は、CDK9 に対して選択性を示し、強力な阻害作用を有することが示された。

【0331】

試験例 2: CDK9 阻害剤の MV4;11 細胞増殖に対する生体外での阻害効果

1. アッセイ目的

本発明の化合物の生体外での細胞増殖抑制効果を考察した。

30

【0332】

2. 測定原理

MTT の商品名はチアゾールブルーで、水素原子を受け入れることができるテトラゾリウム塩である色素であった。生きている細胞のミトコンドリアにあるコハク酸デヒドロゲナーゼは、外から入れた MTT を不溶性の青紫色の結晶に還元して細胞内に沈着させることができるが、死んだ細胞にはこの機能はない。ジメチルスルホキシドは細胞内の青紫色複合体を溶解し、その光吸収値を ELISA (Enzyme Linked Immunosolvent Assay) で波長 490-550nm で測定することができ、これは細胞数を間接的に反映することができた。細胞数のある範囲では、形成される MTT 結晶の量は細胞数に比例していた。受験の薬剤を順次異なる濃度に希釈し、96 ウェルプレートに添加した。薬剤を一定時間作用させた後、OD 値を測定した。OD 値の大きさは生きている細胞の数を反映することができ、その IC₅₀ 値は SPSS19.0 を用いて計算した。

40

【0333】

3. アッセイ装置

371 型 CO₂ インキュベータ: Thermo

倒立型蛍光顕微鏡 IX70-142 型: Olympus

HFsafe-1500 タイプ生物学的安全キャビネット: 上海立誠科学器械有限公司 (Shanghai Lishen Scientific Instrument Co.)

Varloskan flash マイクロプレートリーダー: Thermo

精密電子天秤: メトラー AL204 型

50

【 0 3 3 4 】

4. アッセイ材料

【表 3】

4.1 細胞と培養液

細胞名	セルソース	培地	培地びメーカー
MV4;11	上海セルバンク	10%IMDM	gibco

4.2 アッセイ材料

	仕様	メーカー
ウシ胎児血清	500mL/ボトル	Cellmo
PBS	2L/袋	Solarbio
DMSO	500mL/ボトル	光復
MTT	5g/ボトル	Amresco

10

4.3 試薬の調製

5 mg/mL MTTワーキングソリューションの調製：0.5 gのMTTを100 mLのPBSに溶解し、0.22 μmのマイクロポラスフィルターでろ過して滅菌し、4 °Cの冷蔵庫(2週間以内に使用)または-20 °Cの長期保存ようにした。

20

【 0 3 3 5 】

5. アッセイ方法

5.1 メッキ

細胞懸濁：細胞は遠心分離により再懸濁し、計数した。一定密度の細胞懸濁液を完全培養液で調製し、均一に吹き付け、96ウェルプレートに100 μL/ウェル接種し、CO₂ インキュベーターで培養した。

5.2 薬剤の調製

適量の薬剤を計算量のDMSOに加え、溶解した。得られた混合物を分注し、-20 °Cで保存した。濃度は10mMであった。

5.3 薬剤の添加

10 mM の化合物原液を異なる濃度(8 段階の濃度)の DMSO 溶液に希釈した(3倍希釈、20×最終濃度)。化合物の各濃度のDMSO溶液(10 μL)をそれぞれ細胞培養液(90 μL)で希釈し、ワーキングソリューション(2×最終濃度)を調製した。細胞を接種した96ウェルプレートに、化合物の各濃度のワーキングソリューション(100 μL)を添加した(1×最終濃度、最高最終濃度は1000nM)。得られたプレートをCO₂ インキュベーターで培養を続けた。

30

【 0 3 3 6 】

6. テスト

96ウェルプレートを取り出し、顕微鏡で細胞の密度を観察した。試験はMTT法で行った。

40

MTT法：各ウェルにMTTを20 μL添加し、インキュベーターで約4時間培養し、ウェル内の液体を捨て、各ウェルにDMSOを150 μL添加し、シェーカーで5~10分間振とうし、波長550nmで、マイクロプレートリーダーで測定した。

【 0 3 3 7 】

7. データ解析統計ソフト SPSS19.0 を用いて、化合物の IC₅₀ 値を算出した。化合物の細胞増殖抑制の結果を表3に示す。

50

【表 4】

表 3：本発明の化合物の細胞増殖抑制のアッセイデータ

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
3	0.120	47	0.013
5	0.037	48	0.026
6	0.179	49	0.072
7	0.043	50	0.037
8	0.045	51	0.013
13	0.117	52	0.008
15	0.009	53	0.010
17	0.025	54	0.012
18	0.176	55	0.014
19	0.026	56	0.020
20	0.067	57	0.100
22	0.036	58	0.086
23	0.023	59	0.006
24	0.119	60	0.012
25	0.034	61	0.048
26	0.089	62	0.006
32	0.011	63	0.096
33	0.017	64	0.009
34	0.021	65	0.006
35	0.032	66	0.034
36	0.044	67	0.067
37	0.052	68	0.050
38	0.010	69	0.028
40	0.008	70	0.259
41	0.045	71	0.016
42	0.017	77	0.021
43	0.022	81	0.067
44	0.010	82	0.021
45	0.034	83	0.014
46	0.017		

10

20

30

上記表から明らかなように、本発明の化合物は、CDK9に対して強い阻害効果を有し、生体外での細胞阻害活性の結果は、300nMを大幅に下回り、最も低いのは数nMに達した。

【0338】

試験例3：生体外でのhERG阻害活性の考察

40

1. アッセイ目的

急速活性化ヒト遅延整流外向きカリウム電流(IKr)は、hERGイオンチャネルによって主にもたらされ、ヒトの心筋細胞の再分極に關与する。臨床的に、薬による電流の遮断は、QT間隔延長症候群、急性不整脈及び突然死の主な原因である。ホールセルパッチクランプ技術を利用し、hERGチャネルを安定発現しているCHO-K1細胞株で化合物のhERGチャネルに対する遮断効果を検出し、化合物の半阻害濃度IC₅₀を測定した。総合的な心臓安全性評価の一部として使用され、心毒性などの安全性生体外でのスクリーニングで評価された。

【0339】

2. アッセイ方法

50

このアッセイには、次のような面があった。

- hERGチャンネルを安定的に発現しているCHO-K1細胞株を用いて、手動パッチクランプ技術によりhERG電流を記録した。
- 各濃度における阻害率は、hERGテール電流により算出した。
- 各化合物について5つの濃度で測定を行い、IC₅₀ 値を算出した。
- 各濃度で3個の細胞を試験した。
- 陽性対照薬1種類を提供した。

hERG電流は、ホールセルパッチクランプ法を用いて記録した。細胞懸濁液をディッシュに加え、そのディッシュを正立顕微鏡の対物ステージに設置した。細胞接着後、1-2 mL/minの流速で細胞外液を灌流させた。ガラス製微小電極を微小電極ブローで2段階のプロセスで引き、ピペットのリップ抵抗は2~5MΩとした。全細胞記録をセットアップした後、クランプ電位を-80 mVに保持した。電圧刺激を加えて細胞を+60 mVに脱分極させた後、-50 mVに再分極させてhERGテール電流を誘発させた。すべての記録は電流が安定した後に行った。細胞外灌流投与は最低濃度から開始し、電流が安定するまで各濃度で5~10分滞在し、その後次の濃度で実施した。化合物の半減期抑制濃度(IC₅₀)は、Logistic 方程式でベストフィッティングすることにより求めた。

アミトリプチリン(Amitriptyline)はhERG電流を遮断する薬剤として最も広く使用されている薬剤の一つであった。そのため、本試験では陽性対照薬として使用された。

【0340】

3. 結果は表4に示した。

【表5】

表4: CHO-K1 安定細胞株で記録された hERG 電流に対する化合物の IC₅₀ 値

化合物の hERG 阻害作用			
化合物番号	IC ₅₀ (μM)	細胞数	傾き
3	>30.00	3	-
5	>30.00	3	-
7	>30.00	3	-
8	>30.00	3	-
12	>30.00	3	-
17	>30.00	3	-
19	>30.00	3	-
25	>30.00	3	-
32	>30.00	3	-
33	>30.00	3	-
36	>30.00	3	-
37	>30.00	3	-
43	>30.00	3	-
45	>30.00	3	-
48	>30.00	3	-
68	>30.00	3	-
アミトリプチリン	3.51	3	1.10

【0341】

陽性対照薬であるアミトリプチリンのhERG電流阻害に関するIC₅₀ は、アッセイ当事者の過去の結果と一致し、また文献に報告されている結果とも一致し、本アッセイの結果が信頼できるものであることが示された。上記アッセイの結果により、受験化合物は最高試験濃度においてもhERG電流に対する半減期阻害を達成できなかったため、IC₅₀ を測定することができず、本発明の化合物はこのアッセイにおける試験濃度の範囲内でhERGチ

ヤネルに対して明らかな阻害作用を有しないことが示された。本発明の化合物の心毒性が低い、または全くないことを反映していると考えられ、医薬品の安全性の評価において積極的な意義を示した。

【0342】

試験例4：生体内における薬剤の抗腫瘍活性の考察-ヒト急性骨髄性白血病MV4；11細胞皮下異種移植腫瘍モデルに対する本発明の化合物の薬理学上の検討

細胞培養：10%ウシ胎児血清(FBS)含有IMDM培養液、37℃、5%CO₂。

NOD-SCID マウス、雌、6-8 週(体重18-22 g)、各マウスの右背部に MV4;11細胞を 0.1 mL(1×10⁸)皮下接種した。平均腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点で、薬剤投与を開始した。投与量と投与経路は下表の通りであった。週2回腫瘍体積を測定し、体積をmm³で算出した。溶媒群の平均腫瘍体積が 800 mm³以上となった時点で投与を終了し、化合物群と溶媒群の平均腫瘍体積の差を比較した。化合物の抗腫瘍効果は、TGI (%) で評価した。TGI (%)は、腫瘍増殖抑制率を反映した。

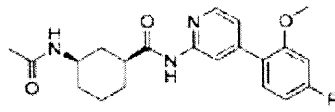
TGI (%)の算出：TGI (%) = [1 - (化合物の投与終了時の平均腫瘍体積 - 化合物の投与開始時の平均腫瘍体積) / (溶媒群の投与終了時の平均腫瘍体積 - 溶媒群の投与開始時の平均腫瘍体積)] × 100%。

【0343】

結果を表5～8に示した。

【表6】

表5：生体内での抗腫瘍アッセイデータ

群	動物数	投与経路	投与量	投与日	TGI(%)
溶媒群	5	qd, p.o.	--	9	--
WO2011110612 の化合物 No.33 	5	q2d, p.o.	20mg/Kg	9	51.5
本発明の化合物 5	5	q2d, p.o.	20mg/Kg	9	98.5

【0344】

【表7】

表6：生体内での抗腫瘍アッセイデータ

群	動物数	投与経路	投与量	投与日	TGI(%)
溶媒群	5	qd, p.o.	--	9	--
本発明の化合物 33	5	qd, p.o.	5mg/Kg	9	56.9
本発明の化合物 67	5	qd, p.o.	5mg/Kg	9	67.8

【0345】

【表8】

表7：生体内での抗腫瘍アッセイデータ

群	動物数	投与経路	投与量	投与日	TGI(%)
溶媒群	5	qd, p.o.	--	16	--
本発明の化合物 45	5	qd, p.o.	5mg/Kg	16	62.9

10

20

30

40

50

【 0 3 4 6 】

【 表 9 】

表 8：生体内での抗腫瘍アッセイデータ

群	動物数	投与経路	投与量	投与日	TGI(%)
溶媒群	5	qd, p.o.	--	7	--
本発明の化合物 68	5	qd, p.o.	5mg/Kg	7	78.1

【 0 3 4 7 】

本発明の化合物は、ヒト急性骨髄性白血病MV4;11の細胞皮下異種移植腫瘍モデルに対して、生体内で良好な効果を示し、著しい抗腫瘍効果を示した。

【 0 3 4 8 】

試験例5：生体内における薬剤の抗腫瘍活性の考察-ヒト急性前骨髄球性白血病HL-60細胞皮下異種移植腫瘍モデルに対する本発明の化合物の薬理学上の検討

細胞培養：20%ウシ胎児血清(FBS)含有IMDM培養液、37℃、5%CO₂。

Nu/Nu マウス、雌、6-8 週(体重18-22 g)、各マウスに HL-60 細胞懸濁液 0.1 mL(約 1×10^7 細胞含有)を右前肢の腋窩部に皮下接種した。平均腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点で、薬剤投与を開始した。投与量と投与経路は下表の通りであった。腫瘍体積は週2-3回測定し、体積をmm³で算出した。溶媒群の平均腫瘍体積が800 mm³ 以上になった時点で投与を終了し、化合物群と溶媒群の平均腫瘍体積の差を比較した。化合物の抗腫瘍効果は、TGI (%) で評価した。TGI(%)は、腫瘍増殖抑制率を反映した。

TGI(%)の算出： $TGI(\%) = [1 - (\text{化合物の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{化合物の投与開始時の平均腫瘍体積}) / (\text{溶媒群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒群の投与開始時の平均腫瘍体積})] \times 100\%$ 。

【 0 3 4 9 】

その結果を表9に示した。

【 表 1 0 】

表 9：生体内での抗腫瘍アッセイデータ

群	動物数	投与経路	投与量	投与日	TGI(%)
溶媒群	5	qd, p.o.	--	9	--
本発明の化合物 45	5	qd, p.o.	5mg/Kg	9	58.0
本発明の化合物 67	5	qd, p.o.	5mg/Kg	9	67.8
本発明の化合物 68	5	qd, p.o.	5mg/Kg	9	90.2

【 0 3 5 0 】

本発明の化合物は、ヒト急性前骨髄球性白血病のHL-60細胞皮下異種移植腫瘍モデルに対して、生体内で良好な効果を示した。投与開始から9日後、本発明の化合物は、有意な抗腫瘍効果を示した。

【 0 3 5 1 】

上述の本発明を明確な理解を目的としたいくつかの例示および実施例によっていくらか詳細に記載してきたが、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく、本発明にある特定の変更および改変を行い得ることを、当業者は本発明の教示に照らして容易に理解されよう。

10

20

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/134966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/-; C07D405/-; C07D409/-; C07D413/-; C07D417/-; A61K31/-; A61P35/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI; EPODOC; CNPAT; STN(Registry, Caplus); 周期蛋白依赖性激酶9, 吡啶, 联吡啶, 酰胺, 卤代, 氟代, 氯代, 抑制剂, 肿瘤, 增殖, CDK9, Cyclin-dependent kinase, pyridine, bipyridine, amide, chloro, fluoro, halogen, inhibitor, tumor, proliferative, 结构检索, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102471310 A (NOVARTIS AG) 23 May 2012 (2012-05-23) description, paragraphs [0003]-[1636]	1-12
X	CN 102482265 A (NOVARTIS AG) 30 May 2012 (2012-05-30) description, paragraphs [0003]-[0805]	1-12
A	CN 102834380 A (INGENIUM PHARMACEUTICALS GMBH) 19 December 2012 (2012-12-19) description, paragraphs [0002]-[0738]	1-12
A	WANG, Beilei et al. "Discovery of 4-(((4-(5-chloro-2-(((1s, 4s)-4-((2-methoxyethyl)amino)cyclohexyl)amino)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (JSH-150) as a Novel Highly Selective and Potent CDK9 Kinase Inhibitor" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 158, 13 September 2018 (2018-09-13), pp. 896-916	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 February 2021	Date of mailing of the international search report 10 March 2021	
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China	Authorized officer	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.	

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/134966

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: **12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 12 sets forth the use of the compound or pharmaceutical composition as a drug for use in the treatment of hyperproliferative or inflammatory diseases, and it is evident that claim 12 relates to a method of treatment administered to humans or animals and does not comply with PCT Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search is still made on the basis of the effect claimed by the compound or the composition.

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/134966

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102471310	A	23 May 2012	UY	32877	A	29 April 2011
				AU	2010291206	A1	23 February 2012
				WO	2011026911	A8	21 April 2011
				CA	2771563	A1	10 March 2011
				KR	20120092586	A	21 August 2012
				TW	201113273	A	16 April 2011
				US	2011130380	A1	02 June 2011
				WO	2011026911	A1	10 March 2011
				AR	078321	A1	02 November 2011
				EP	2473499	A1	11 July 2012
				MX	2012002761	A	19 April 2012
CN	102482265	A	30 May 2012	IN	1273DEN2012	A	15 May 2015
				WO	2011026904	A1	10 March 2011
				EP	2473505	A1	11 July 2012
				BR	112012004836	A2	24 September 2019
				AU	2010291199	A1	08 March 2012
				CA	2772265	A1	10 March 2011
				US	2012165306	A1	28 June 2012
				KR	20120076352	A	09 July 2012
MX	2012002758	A	19 April 2012				
CN	102834380	A	19 December 2012	AU	2011226073	B2	28 May 2015
				US	8518948	B2	27 August 2013
				EA	201201274	A1	30 April 2013
				AU	2011226073	A1	27 September 2012
				IL	221311	A	31 August 2015
				EP	2545037	A1	16 January 2013
				WO	2011110612	A1	15 September 2011
				HK	1179623	A1	04 October 2013
				US	9067888	B2	30 June 2015
				IL	221311	D0	31 October 2012
				US	2015272947	A1	01 October 2015
				KR	20130016244	A	14 February 2013
				CN	102834380	B	01 April 2015
				US	2013345233	A1	26 December 2013
				MX	2012010471	A	09 October 2012
				BR	112012022511	A2	30 August 2016
				NZ	627520	A	30 October 2015
				NZ	601924	A	31 October 2014
				SG	183192	A1	27 September 2012
				JP	2013521324	A	10 June 2013
CA	2789189	A1	15 September 2011				
US	2011224225	A1	15 September 2011				

10

20

30

40

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

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/134966

A. 主题的分类		
C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D401/-; C07D405/-; C07D409/-; C07D413/-; C07D417/-; A61K31/-; A61P35/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI; EPDOC; CNPAT; STN (Registry, Caplus); 周期蛋白依赖性激酶9, 吡啶, 联吡啶, 酰胺, 卤代, 氯代, 氟代, 抑制剂, 肿瘤, 增殖, CDK9, Cyclin-dependent kinase, pyridine, bipyridine, amide, chloro, fluoro, halogen, inhibitor, tumor, proliferative, 结构检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102471310 A (诺瓦提斯公司) 2012年 5月 23日 (2012-05-23) 说明书第[0003]-[1636]段	1-12
X	CN 102482265 A (诺瓦提斯公司) 2012年 5月 30日 (2012-05-30) 说明书第[0003]-[0805]段	1-12
A	CN 102834380 A (INGENIUM制药有限责任公司) 2012年 12月 19日 (2012-12-19) 说明书第[0002]-[0738]段	1-12
A	WANG, Beilei等. "Discovery of 4-((4-(5-chloro-2-((1s, 4s)-4-((2-methoxyethyl)amino)cyclohexyl)amino)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl) tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile (JSH-150) as a novel highly selective and potent CDK9 kinase inhibitor" European Journal of Medicinal Chemistry, 第158卷, 2018年 9月 13日 (2018-09-13), 第896-916页	1-12
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2021年 2月 18日		2021年 3月 10日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		吴燕
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)-53962139

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/134966

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a),对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

- 1. 权利要求: 12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题,即:
[1] 权利要求12请求保护化合物或药物组合物作为用于治疗过度增殖性疾病或炎症性疾病的药物使用的用途,可见权利要求12涉及对人体或动物实施的治疗方法,不符合PCT细则39.1(iv)的规定。尽管如此,仍基于所述化合物或组合物所声称的效果进行了检索。
- 2. 权利要求:
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分,以致不能进行任何有意义的国际检索,具体地说:
- 3. 权利要求,
因为它们是从属权利要求,并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/134966

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102471310	A	2012年 5月 23日	UY	32877	A	2011年 4月 29日
				AU	2010291206	A1	2012年 2月 23日
				WO	2011026911	A8	2011年 4月 21日
				CA	2771563	A1	2011年 3月 10日
				KR	20120092586	A	2012年 8月 21日
				TW	201113273	A	2011年 4月 16日
				US	2011130380	A1	2011年 6月 2日
				WO	2011026911	A1	2011年 3月 10日
				AR	078321	A1	2011年 11月 2日
				EP	2473499	A1	2012年 7月 11日
				MX	2012002761	A	2012年 4月 19日
CN	102482265	A	2012年 5月 30日	IN	1273DEN2012	A	2015年 5月 15日
				WO	2011026904	A1	2011年 3月 10日
				EP	2473505	A1	2012年 7月 11日
				BR	112012004836	A2	2019年 9月 24日
				AU	2010291199	A1	2012年 3月 8日
				CA	2772265	A1	2011年 3月 10日
				US	2012165306	A1	2012年 6月 28日
				KR	20120076352	A	2012年 7月 9日
MX	2012002758	A	2012年 4月 19日				
CN	102834380	A	2012年 12月 19日	AU	2011226073	B2	2015年 5月 28日
				US	8518948	B2	2013年 8月 27日
				EA	201201274	A1	2013年 4月 30日
				AU	2011226073	A1	2012年 9月 27日
				IL	221311	A	2015年 8月 31日
				EP	2545037	A1	2013年 1月 16日
				WO	2011110612	A1	2011年 9月 15日
				HK	1179623	A1	2013年 10月 4日
				US	9067888	B2	2015年 6月 30日
				IL	221311	DO	2012年 10月 31日
				US	2015272947	A1	2015年 10月 1日
				KR	20130016244	A	2013年 2月 14日
				CN	102834380	B	2015年 4月 1日
				US	2013345233	A1	2013年 12月 26日
				MX	2012010471	A	2012年 10月 9日
				BR	112012022511	A2	2016年 8月 30日
				NZ	627520	A	2015年 10月 30日
				NZ	601924	A	2014年 10月 31日
				SG	183192	A1	2012年 9月 27日
				JP	2013521324	A	2013年 6月 10日
CA	2789189	A1	2011年 9月 15日				
US	2011224225	A1	2011年 9月 15日				

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4433(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	

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

- (74)代理人 100089118
弁理士 酒井 宏明
- (72)発明者 王振玉
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 張顏
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 穆永 チャオ
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 郭見橋
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 安会
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 高娜
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 張朝再
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号
- (72)発明者 王佳
中国河北省石家庄市高新区中山東路 8 9 6 号

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA42 BA53 BB17 CA01 CA02 CA39 DA01
DA08 DA39 DB15 EA01
4C063 AA01 BB01 BB07 BB09 CC12 CC22 CC51 CC62 CC76 CC78
CC92 DD02 DD06 DD10 DD12 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH06 JJ01 KK01 KK09 LL01
PP04 PP12
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC82 CB05 GA07 GA08
GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20