

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-505714

(P2024-505714A)

(43)公表日 令和6年2月7日(2024.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z 4 C 0 7 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	C S P 4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/519(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 P 35/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全99頁)		

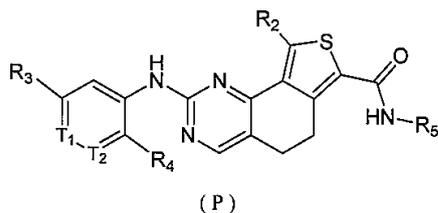
(21)出願番号 特願2023-547663(P2023-547663)	(71)出願人 516304780
(86)(22)出願日 令和4年1月26日(2022.1.26)	メッドシャイン ディスカバリー インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日 令和5年8月8日(2023.8.8)	中華人民共和国, ジャンス 2 1 0 0 3
(86)国際出願番号 PCT/CN2022/074110	2, ナンジン, ジャンベイ ニュー ディストリクト, ガオシン ロード ナンバー
(87)国際公開番号 WO2022/166725	9, ルーム 2 1 8
(87)国際公開日 令和4年8月11日(2022.8.11)	(74)代理人 110001999
(31)優先権主張番号 202110172946.6	弁理士法人はなぶさ特許商標事務所
(32)優先日 令和3年2月8日(2021.2.8)	(72)発明者 シュウ ヤンヤン
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1
(31)優先権主張番号 202110655630.2	3 1, プートン ニュー エリア, フォート
(32)優先日 令和3年6月11日(2021.6.11)	ーチョン ロード 2 8 8
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	(72)発明者 ウー ウェンタオ
(31)優先権主張番号 202110864387.5	中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1
最終頁に続く	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5, 6 - ジドヒロチエノ [3 , 4 - h] キナゾリン系化合物

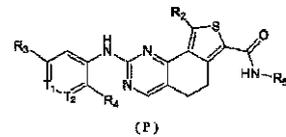
(57)【要約】

一連の式 (P) で表される 5, 6 - ジドヒロチエノ [3 , 4 - h] キナゾリン系化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、並びに固形腫瘍、例えば、選択性 P L K 1 阻害剤に関連する固形腫瘍薬物の製造における、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を開示する。

【化 1】



【選択図】 なし

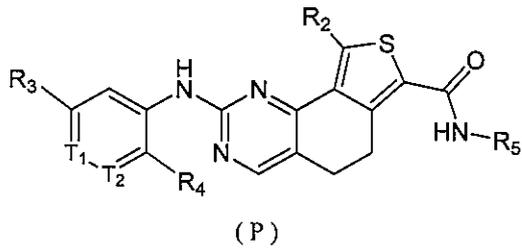


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (P) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1】



10

(ただし、

T₁ は、C R₁ 及び N から選択され、

T₂ は、C H 及び N から選択され、

R₁ は、H から選択され、

R₂ は、H、C N、C₁-3 アルキル、C₁-3 アルコキシ、C₁-3 アルキルチオ、S (=O)₂ C₁-3 アルキル、C₂-3 アルキニル、C₃-5 シクロアルキル、-O-C₃-5 シクロアルキル及び 5 員ヘテロアリアルから選択され、前記 C₁-3 アルキル、C₁-3 アルコキシ、C₁-3 アルキルチオ、S (=O)₂ C₁-3 アルキル、C₂-3 アルキニル、C₃-5 シクロアルキル、-O-C₃-5 シクロアルキル及び 5 員ヘテロアリアルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

20

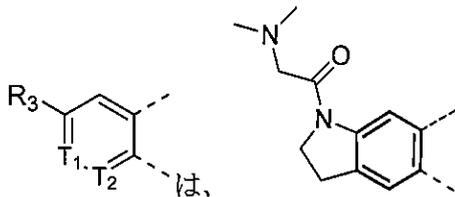
R₃ は、C₁-4 アルキル、ピペラジニル及び 7~9 員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C₁-4 アルキル、ピペラジニル及び 7~9 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

R₄ は、C₁-3 アルキル及び C₁-3 アルコキシから選択され、前記 C₁-3 アルキル及び C₁-3 アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_d により置換され、

R₅ は、H 及び O H から選択され、

或いは、R₁ 及び R₃ と連結された原子と環を形成し、構造フラグメント

30



から選択され、

各 R_b は、それぞれ独立して F、C l、B r、I、O H 及び O C H₃ から選択され、

各 R_c は、それぞれ独立して = O、C₁-3 アルキル、C₁-4 アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルから選択され、前記 C₁-3 アルキル、C₁-4 アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

40

各 R_d は、それぞれ独立して F、C l、B r 及び I から選択され、

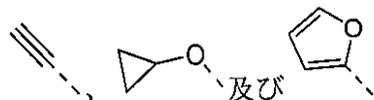
各 R は、それぞれ独立して F、C l、B r、I 及び O H から選択され、

前記「ヘテロシクロブチル」及び「7~9 員ヘテロシクロアルキル」のヘテロ原子は、N、O 及び S から選択される。))

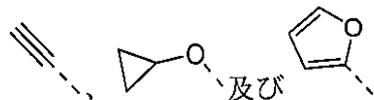
【請求項 2】

R₂ は、H、C N、S C H₃、S C H₂ C H₃、S C H (C H₃)₂、S (=O)₂ C H₃、O C H₃、O C H₂ C H₃、O C H (C H₃)₂、C H₃、C H₂ C H₃、C H (C H₃)₂、シクロプロピル、

50



から選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、



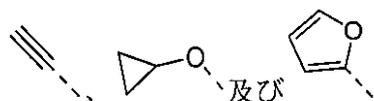
10

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換される、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。

【請求項 3】

R_2 は、 H 、 CN 、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、シクロプロピル、

20



から選択される、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_c は、 $=O$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 及び



30

から選択され、前記 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $N(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換される、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。

【請求項 5】

R_c は、 $=O$ 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $N(CH_3)_2$ 及び

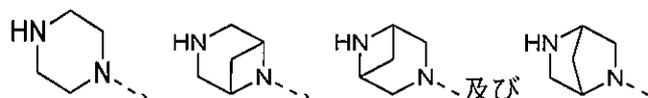


40

から選択される、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

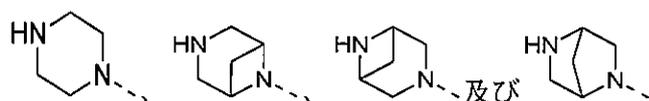
【請求項 6】

R_3 は、 $CH_2CH_2CH_3$ 、



から選択され、前記 $CH_2CH_2CH_3$ 、

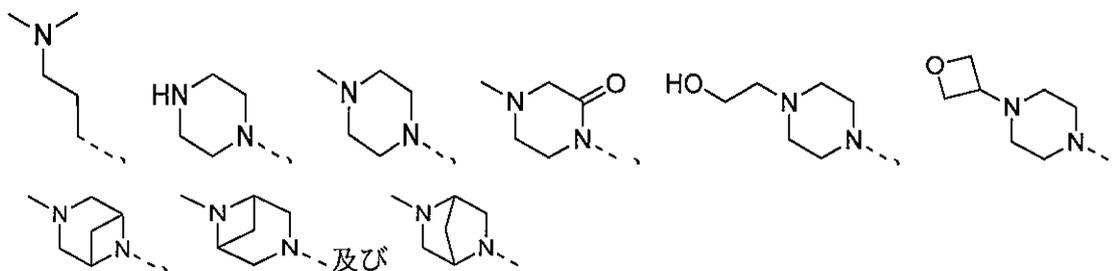
50



は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換される、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。

【請求項 7】

R_3 は、



10

から選択される、請求項 1、4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

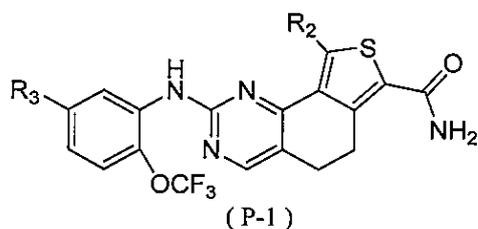
【請求項 8】

R_4 は、 CH_3 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 及び OCF_3 から選択される、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。

【請求項 9】

下記の式から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 2】



30

(ただし、 R_2 及び R_3 は、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に定義された通りである。)

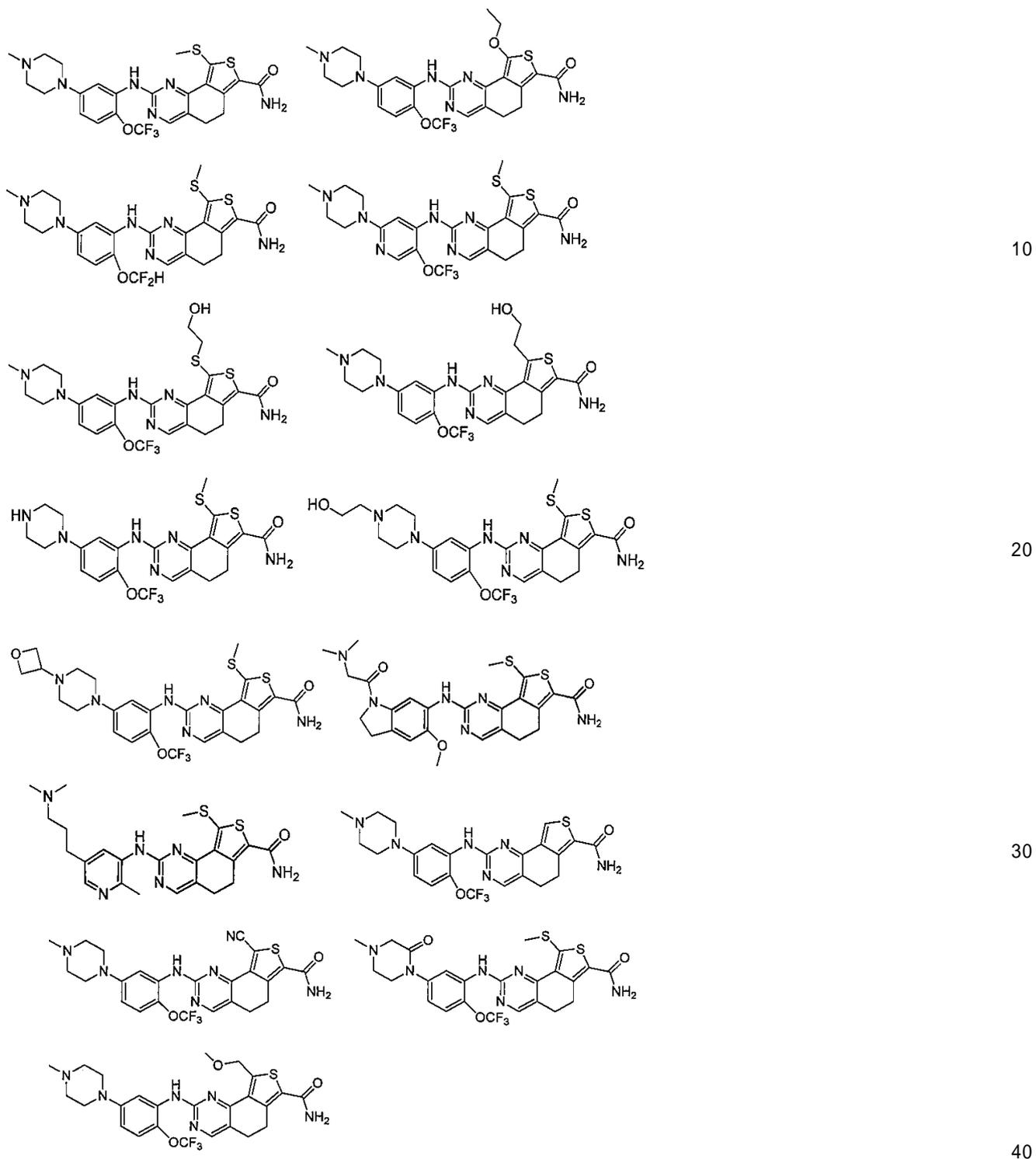
【請求項 10】

下記の式から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

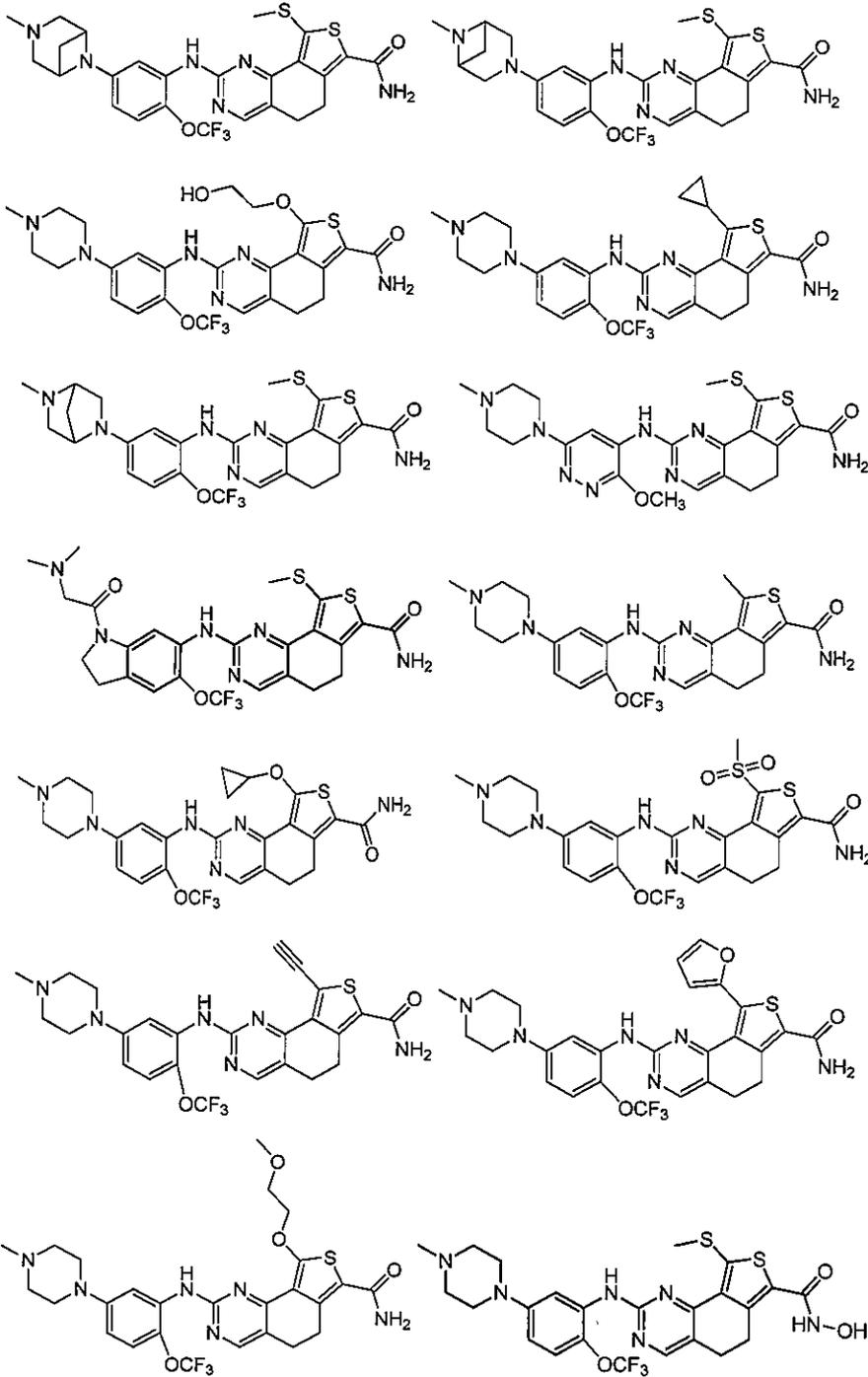
40

50

【化 3】



【化 4】



10

20

30

40

【請求項 1 1】

固形腫瘍を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 2】

選択性 P L K 1 阻害剤に関連する固形腫瘍を治療する薬物の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 3】

前記固形腫瘍は結直腸癌を指す、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本発明は下記の優先権を主張する：

CN 202110172946.6、出願日は：2021年02月08日であり、
 CN 202110655630.2、出願日は：2021年06月11日であり、
 CN 202110864387.5、出願日は：2021年07月29日であり、
 CN 202111137961.3、出願日は：2021年09月27日であり、
 CN 202111473661.2、出願日は2021年11月29日である。

【0002】

本発明は、一連の5,6-ジドヒロチエノ[3,4-h]キナゾリン系化合物に関し、
 具体的には、式(P)で表される化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

【背景技術】

10

【0003】

ポロ様キナーゼ (polo-like kinases、PLK) は、高度に保存されたセリン/スレオニンプロテインキナーゼの一種であり、そのN末端には、いずれも相同性の高いセリン/スレオニンキナーゼドメインを有し、C末端には、いずれもPLKs活性及び垂細胞内動的局在を制御するPoloボックスドメイン (polobox domain、PBD) を有する。PLKsファミリーにはメンバーが多く、人体内ではPLK1、PLK2、PLK3及びPLK4の4つのサブタイプがあり、それらは細胞周期の各段階の制御においていずれも重要な役割を果たしている。これらの4つのファミリーメンバーの中で、PLK1が現在最も徹底的に研究されている。従って、PLK1は腫瘍の診断と治療において広く注目されている標的である。

20

【0004】

Cardiff Oncology (旧 Trovogene) は、Nerviano からの許可を受けて、onvansertib (PCM-075; NMS-P937; nms-1286937; NMS-937) を、マル酸塩として開発し、経口投与系 Polo キナーゼ様リード (Plk) - 1 阻害剤である。Onvansertib は、適応症として転移性結腸直腸癌 (mCRC)、固形腫瘍、急性骨髄性白血病 (AML)、転移性去勢抵抗性前立腺癌を含む、潜在的な経口癌治療薬である。PLK1 は、ほとんどの癌で過剰発現される強力な治療標的であり、Onvansertib は、新規な、高選択性を有する PLK1 阻害剤である。

30

【0005】

PLK1 阻害剤である Onvansertib は、臨床研究に入った最初の PLK1 阻害剤であり、初期臨床研究の結果では、KRAS 突然変異 mCRC 患者の 88% に臨床上の利点があることが示されており、臨床試験における許容可能な安全性が実証され、KRAS G12C 阻害剤と比べて、PLK1 阻害剤は CRC 患者においてより高い奏効率を示し、且つすべての KRAS 突然変異サブタイプに対して有効である。CRC は肺癌、乳癌に次ぐ 3 番目に大きな悪性腫瘍であり、2018 年の世界市場で約 250 億米ドルがかかり、腫瘍の治療に高活性、高選択性、安定した代謝を備えた小分子 PLK1 阻害剤を見つけることが重要である。

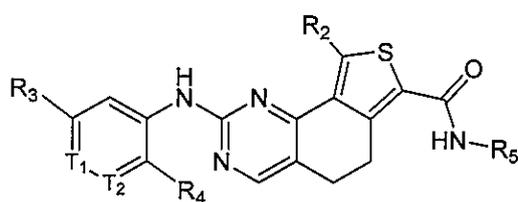
【発明の概要】

【0006】

40

本発明は、式(P)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化1】



(P)

50

ただし、

T_1 は、 CR_1 及び N から選択され、

T_2 は、 CH 及び N から選択され、

R_1 は、 H から選択され、

R_2 は、 H 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 $S(=O)_2 C_{1-3}$ アルキル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-O-C_{3-5}$ シクロアルキル及び 5 員ヘテロアリアルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 $S(=O)_2 C_{1-3}$ アルキル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-O-C_{3-5}$ シクロアルキル及び 5 員ヘテロアリアルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

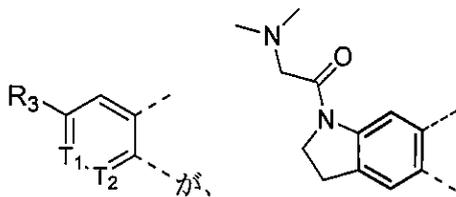
10

R_3 は、 C_{1-4} アルキル、ピペラジニル及び 7~9 員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル、ピペラジニル及び 7~9 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

R_4 は、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_d により置換され、

R_5 は、 H 及び OH から選択され、

或いは、 R_1 及び R_3 はそれらに連結された原子と環を形成し、構造フラグメント



20

から選択され、

各 R_b は、それぞれ独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 及び OCH_3 から選択され、

各 R_c は、それぞれ独立して $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

各 R_d は、それぞれ独立して F 、 Cl 、 Br 及び I から選択され、

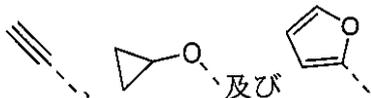
30

各 R は、それぞれ独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 及び OH から選択され、

前記「ヘテロシクロブチル」及び「7~9 員ヘテロシクロアルキル」のヘテロ原子は、 N 、 O 及び S から選択される。

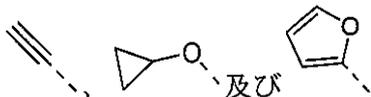
【0007】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 H 、 CN 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、



40

から選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、

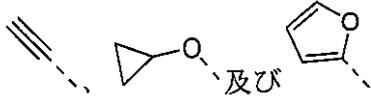


50

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0008】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 H 、 CN 、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、シクロプロピル、



10

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0009】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 $=O$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 及び



から選択され、前記 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $N(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

20

【0010】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 $=O$ 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $N(CH_3)_2$ 及び

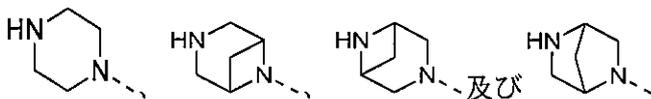


から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

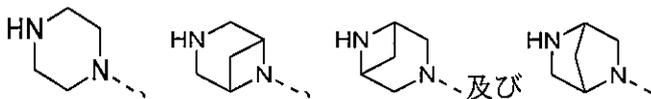
【0011】

30

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、 $CH_2CH_2CH_3$ 、



から選択され、前記 $CH_2CH_2CH_3$ 、



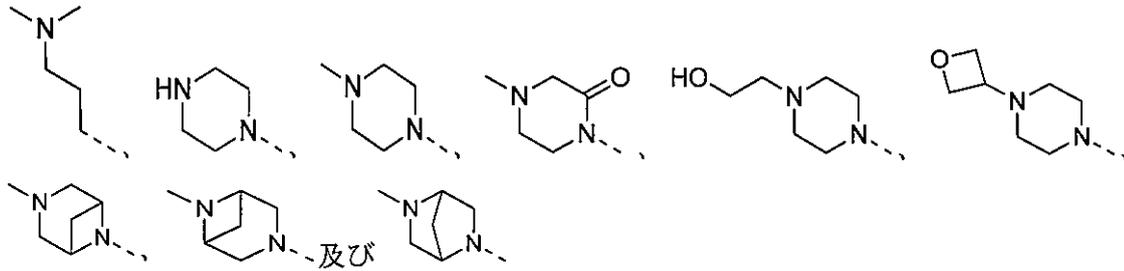
40

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0012】

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、

50



から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

10

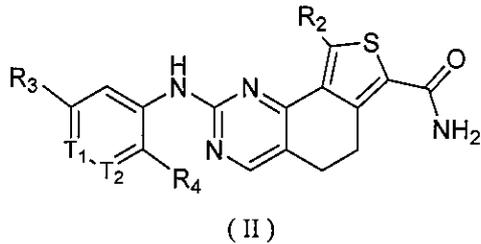
【0013】

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であって、ここで、 R_4 は、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ アルキルチオ、 $S(=O)_2C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_3 - 5$ シクロアルキル、 $-O - C_3 - 5$ シクロアルキル及び5員ヘテロアリールから選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0014】

本発明は、式(II)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化2】



20

ただし、

T_1 は、 $C_1 - 3$ アルキル及びNから選択され、

T_2 は、H及びNから選択され、

R_1 は、Hから選択され、

R_2 は、H、CN、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ アルキルチオ、 $S(=O)_2C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_3 - 5$ シクロアルキル、 $-O - C_3 - 5$ シクロアルキル及び5員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ アルキルチオ、 $S(=O)_2C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_3 - 5$ シクロアルキル、 $-O - C_3 - 5$ シクロアルキル及び5員ヘテロアリールは、任意選択で1、2又は3つの R_b により置換され、

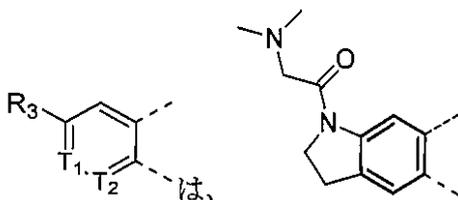
30

R_3 は、 $C_1 - 4$ アルキル、ピペラジニル及び7~9員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 $C_1 - 4$ アルキル、ピペラジニル及び7~9員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で1、2又は3つの R_c により置換され、

R_4 は、 $C_1 - 3$ アルキル及び $C_1 - 3$ アルコキシから選択され、前記 $C_1 - 3$ アルキル及び $C_1 - 3$ アルコキシは、任意選択で1、2又は3つの R_d により置換され、

40

或いは、 R_1 及び R_3 はそれらに連結された原子と環を形成し、構造フラグメント



から選択され、

各 R_b は、それぞれ独立してF、Cl、Br、I、OH及びOCH₃から選択され、

50

各 R_c は、それぞれ独立して $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

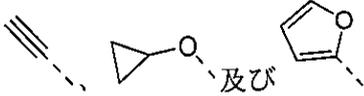
各 R_d は、それぞれ独立して F 、 Cl 、 Br 及び I から選択され、

各 R は、それぞれ独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 及び OH から選択され、

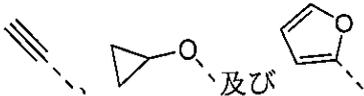
前記「ヘテロシクロブチル」及び「7~9員ヘテロシクロアルキル」のヘテロ原子は、 N 、 O 及び S から選択される。

【0015】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 H 、 CN 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、

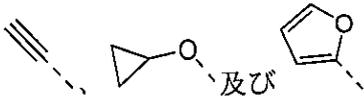


から選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、



は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 H 、 CN 、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、シクロプロピル、



から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0016】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 及び



から選択され、前記 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $N(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0017】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $N(CH_3)_2$ 及び



10

20

30

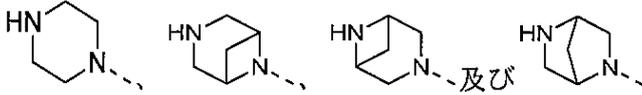
40

50

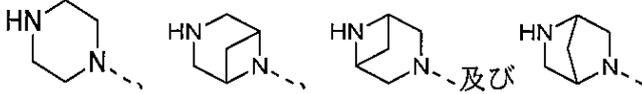
から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0018】

本発明の一部の形態において、前記 R₃ は、C₂H₅、C₃H₇、



から選択され、前記 C₂H₅、C₃H₇、

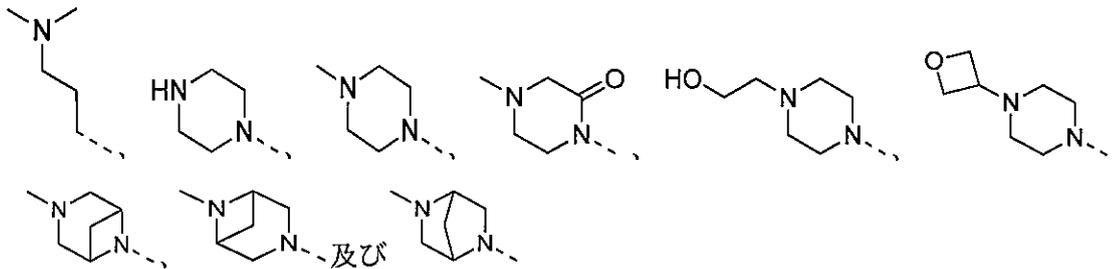


10

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0019】

本発明の一部の形態において、前記 R₃ は、



20

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0020】

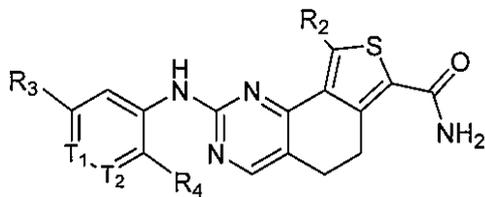
本発明の一部の形態において、前記 R₄ は、CH₃、OCH₃、OCHF₂ 及び OCF₃ から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0021】

本発明は、式 (II) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【化3】



(II)

40

ただし、

T₁ は、C₁R₁ 及び N から選択され、

T₂ は、CH 及び N から選択され、

R₁ は、H から選択され、

R₂ は、H、CN、C₁-₃アルキル、C₁-₃アルコキシ、C₁-₃アルキルチオ及び C₃-₅シクロアルキルから選択され、前記 C₁-₃アルキル、C₁-₃アルコキシ、C₁-₃アルキルチオ及び C₃-₅シクロアルキルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

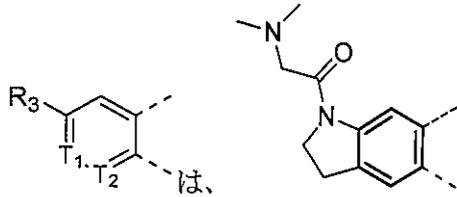
R₃ は、C₁-₄アルキル、ピペラジニル及び 7~9員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C₁-₄アルキル、ピペラジニル及び 7~9員ヘテロシクロアルキルは、任意

50

選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

R_4 は、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_d により置換され、

或いは、 R_1 及び R_3 はそれらに連結された原子と環を形成し、構造フラグメント



10

から選択され、

各 R_a は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I、 CH_3 及び CF_3 から選択され、

各 R_b は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I、OH 及び OCH_3 から選択され、

各 R_c は、それぞれ独立して $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

各 R_d は、それぞれ独立して F、Cl、Br 及び I から選択され、

各 R は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I 及び OH から選択され、

前記「ヘテロシクロブチル」及び「7~9員ヘテロシクロアルキル」のヘテロ原子は、N、O 及び S から選択される。

20

【0022】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、H、CN、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルから選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0023】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、H、CN、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルから選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

30

【0024】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 及び



から選択され、前記 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $N(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

40

【0025】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $N(CH_3)_2$ 及び

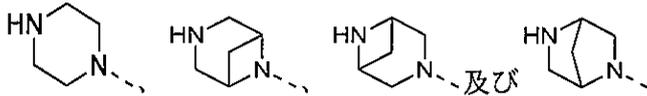


から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

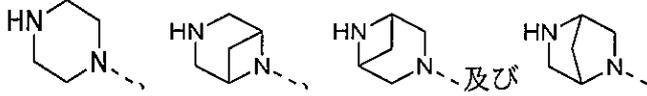
【0026】

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、 $CH_2CH_2CH_3$ 、

50



から選択され、前記 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

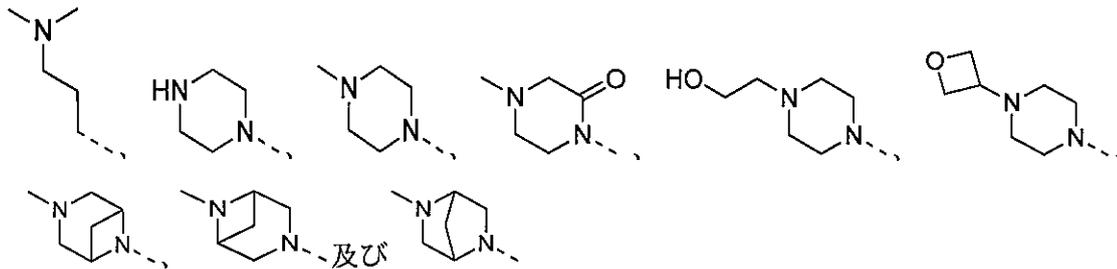


10

は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0027】

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、



20

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0028】

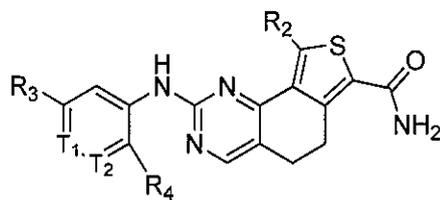
本発明の一部の形態において、前記 R_4 は、 CH_3 、 OCH_3 、 OCHF_2 及び OCF_3 から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0029】

本発明は、式 (II) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【化 4】



(II)

ただし、

40

T_1 は、 CR_1 及び N から選択され、

T_2 は、 CH 及び N から選択され、

R_1 は、 H から選択され、

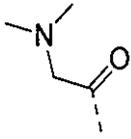
R_2 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ及び C_{1-3} アルキルチオから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ及び C_{1-3} アルキルチオは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、

R_3 は、 C_{1-4} アルキル及びピペラジニルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル及びピペラジニルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、

R_4 は、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_d により置換され、

50

或いは、 R_1 及び R_3 はそれらに連結された原子とピロリジニルを形成し、前記ピロリジニルは、任意選択で



により置換され、

各 R_a は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I、 CH_3 及び CF_3 から選択され、

各 R_b は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I 及び OH から選択され、

各 R_c は、それぞれ独立して C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ及びヘテロシクロブチルは、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、

各 R_d は、それぞれ独立して F、Cl、Br 及び I から選択され、

各 R は、それぞれ独立して F、Cl、Br、I 及び OH から選択され、

前記ヘテロシクロブチルのヘテロ原子は、N、O 及び S から選択される。

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $CH(CH_3)_2$ から選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $CH(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0030】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 OCH_2CH_3 及び CH_2CH_2OH から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0031】

本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 及び



から選択され、前記 CH_3 、 CH_2CH_3 及び $N(CH_3)_2$ は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0032】

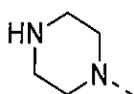
本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $N(CH_3)_2$ 及び



から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0033】

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、 $CH_2CH_2CH_3$ 及び



から選択され、前記

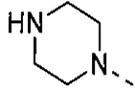
10

20

30

40

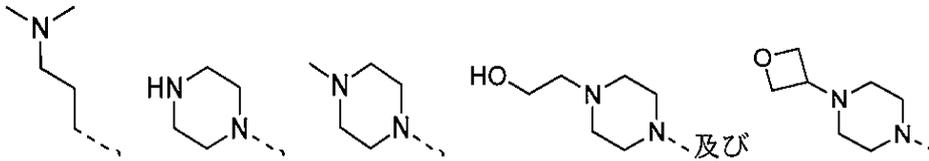
50



は、任意選択で 1、2 又は 3 つの R_c により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0034】

本発明の一部の形態において、前記 R_3 は、



10

から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

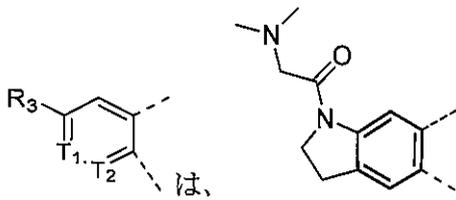
【0035】

本発明の一部の形態において、前記 R_4 は、 CH_3 、 OCH_3 及び OCF_3 から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0036】

本発明の一部の形態において、前記 R_1 及び R_3 はそれらに連結された原子とピロリジニルを形成し、構造フラグメント

20



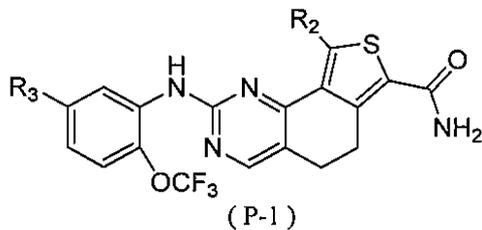
から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

30

【0037】

本発明の一部の形態において、前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、下記の式から選択される。

【化5】



40

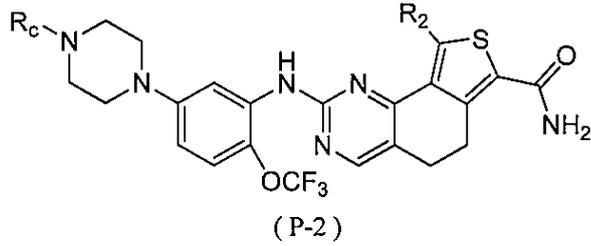
ただし、 R_2 及び R_3 は、本発明で定義された通りである。

【0038】

本発明の一部の形態において、前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、その化合物が下記の式から選択される。

50

【化6】



ただし、 R_2 及び R_c は、本発明で定義された通りである。

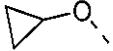
10

【0039】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ及び $-O-C_{3-5}$ シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ及び $-O-C_{3-5}$ シクロアルキルは、任意選択で1、2又は3つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

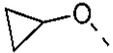
【0040】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 及び



20

から選択され、前記 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 及び

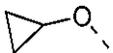


は、任意選択で1、2又は3つの R_b により置換され、他の変量は本発明で定義された通りである。

30

【0041】

本発明の一部の形態において、前記 R_2 は、 SCH_3 、 SCH_2CH_2OH 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及び



から選択され、他の変量は本発明で定義された通りである。

【0042】

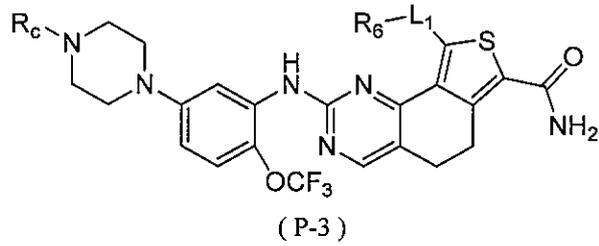
本発明の一部の形態において、前記 R_c は、 CH_3 及び CH_2CH_2OH から選択される。

40

【0043】

本発明はまた、式(P-3)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 7】



ただし、

R_c は、本発明で定義された通りであり、

L_1 は、O 及び S から選択され、

R_6 は、 C_{1-3} アルキル及び C_{3-5} シクロアルキルから選択される。

10

【0044】

本発明の一部の形態において、前記 R_6 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。

【0045】

本発明の更なる一部は、上記の変量を任意に組み合わせることによって得られる。

【0046】

本発明はまた、下記の式で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、その化合物は、下記の式から選択される。

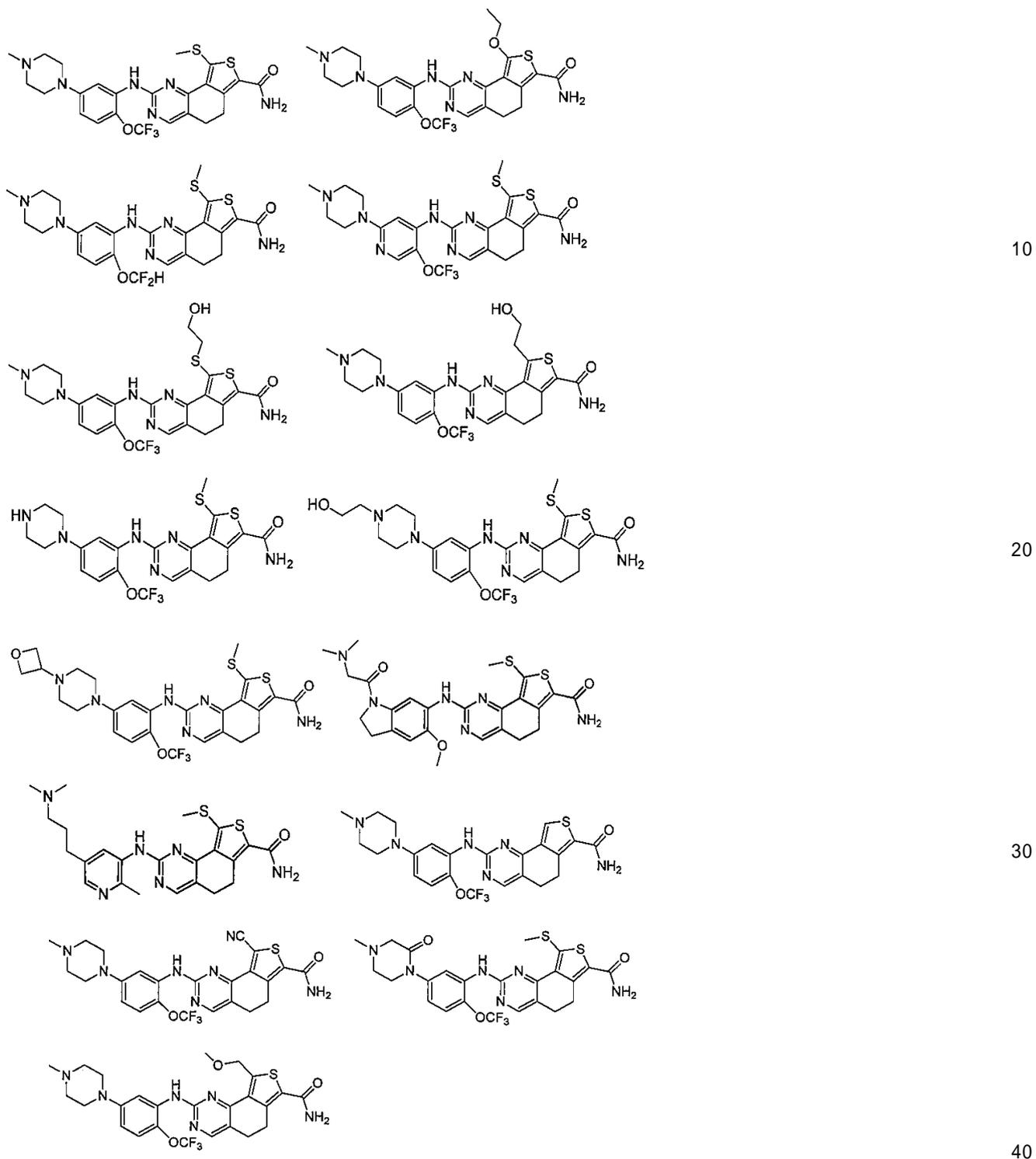
20

30

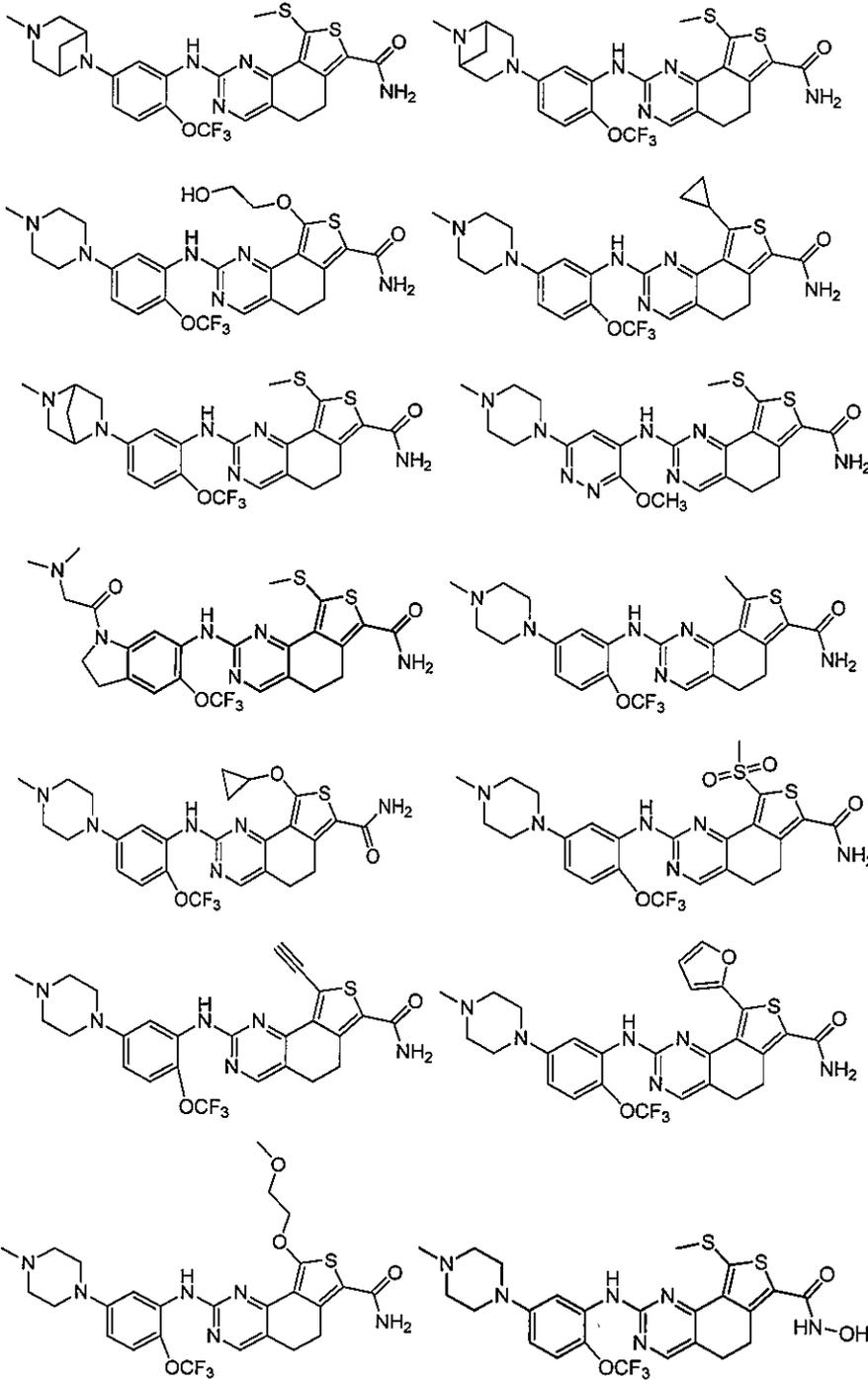
40

50

【化 8】



【化 9】



10

20

30

40

【0047】

本発明は、固形腫瘍を治療するための医薬の製造における、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0048】

本発明はまた、選択性PLK1阻害剤に関連する固形腫瘍を治療する医薬の製造における、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0049】

本発明の一部の形態において、前記固形腫瘍は、結直腸癌である。

【0050】

定義及び説明

別途に説明しない限り、本明細書で用いられる以下の用語及び連語は以下の意味を含む

50

。一つの特定の用語又は連語は、特別に定義されない場合、不確定又は不明瞭ではなく、普通の定義として理解されるべきである。本明細書で商品名が出た場合、相応の商品又はその活性成分を指す。

【0051】

本明細書で用いられる「薬学的許容される」は、それらの化合物、材料、組成物及び/又は剤形に対するもので、これらは信頼できる医学判断の範囲内にあり、ヒト及び動物の組織との接触に適し、毒性、刺激性、アレルギー反応又はほかの問題又は合併症があまりなく、合理的な利益/リスク比に合う。

【0052】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩で、本発明で発見された特定の置換基を有する化合物と比較的に無毒の酸又は塩基とで製造される。本発明の化合物に比較的に酸性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の塩基でこれらの化合物と接触することで塩基付加塩を得ることができる。薬学的許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミン又はマグネシウム塩あるいは類似の塩を含む。本発明で化合物に比較的に塩基性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は、適切な不活性溶媒において十分な量の酸でこれらの化合物と接触することで酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、無機酸塩及び有機酸塩、更にアミノ酸（例えばアルギニンなど）の塩、及びグルクロン酸のような有機酸の塩を含み、上記無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜リン酸などを含み、上記有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸やメタンスルホン酸などの類似の酸を含む。本発明の一部の特定の化合物は、塩基性及び酸性の官能基を含有するため、任意の塩基付加塩又は酸付加塩に転換することができる。

10

20

【0053】

本発明の薬学的許容される塩は、酸基又は塩基性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。通常の場合、このような塩の製造方法は、水又は有機溶媒或いは両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させて製造する。

30

【0054】

本発明の化合物は、特定の幾何又は立体異性体の形態が存在してもよい。本発明は、全てのこのような化合物を想定し、シス及びトランス異性体、(-)及び(+)-エナンチオマー、(R)-及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、及びそのラセミ混合物並びに他の混合物、例えばエナンチオマー又は非エナンチオマーを多く含有する混合物を含み、全てのこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。アルキル等の置換基に他の不斉炭素原子が存在してもよい。全てのこれらの異性体及びこれらの混合物はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0055】

用語「任意」また「任意に」は後記の事項又は状況によって可能であるが必ずしも現れるわけではなく、且つ当該記述はそれに記載される事項又は状況が生じる場合によってその事項又は状況が生じない場合を含むことを意味する。

40

【0056】

用語「置換された」は特定の原子における任意の一つ又は複数の水素原子が置換基で置換されたことで、特定の原子価状態が正常でかつ置換後の化合物が安定していれば、置換基は重水素及び水素の変形体を含んでもよい。置換基がケト基（即ち=O）である場合、2つの水素原子が置換されたことを意味する。ケト基置換は、芳香族基で生じない。用語「任意に置換される」は、置換されてもよく、置換されなくてもよく、別途に定義しない限り、置換基の種類と数は化学的に安定して実現できれば任意である。

【0057】

50

変数（例えば R）のいずれかが化合物の組成又は構造に 1 回以上現れた場合、その定義はいずれの場合においても独立である。そのため、例えば、一つの基が 0 ~ 2 個の R で置換された場合、上記基は任意に 2 個以下の R で置換され、且ついずれの場合においても R は独立して選択肢を有する。また、置換基及び / 又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせであれば安定した化合物になる場合のみ許容される。

【 0 0 5 8 】

連結基の数が 0 の場合、例えば、 $-(CRR)_0-$ は、当該連結基が単結合であることを意味する。

そのうち一つの変数が単結合の場合、それで連結する 2 つの基が直接連結し、例えば A - L - Z における L が単結合を表す場合、この構造は実際に A - Z になる。

10

【 0 0 5 9 】

特に明記しない限り、ある基が一つ以上の結合可能な部位を有する場合、該基の任意の一つ以上の部位は、化学結合によって他の基に結合することができる。該化学結合の結合方式が非局在であり、且つ結合可能な部位に H 原子が存在する場合、化学結合を結合すると、該部位の H 原子の個数は、結合された化学結合の個数に応じて相応の価数の基に減少する。基が縮合環、スピロ環又は架橋環構造であり、当該縮合環、スピロ環又は架橋環構造が非局在化学結合を介して他の基に接続されている場合、当該縮合環、スピロ環又は架橋環のいずれか 1 つ又は複数の位置は化学結合によって他の基に連結されることができる。前記部位が他の基と結合する化学結合は、直線実線結合（

20



）、直線破線結合（



30

）、又は波線（



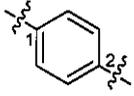
）で表すことができる。例えば、 $-OCH_3$ の直線実線結合は、該基の酸素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

40

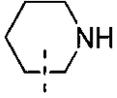


中の直線の破線結合は、該基内の窒素原子の両端が他の基に結合されていることを意味する。

50

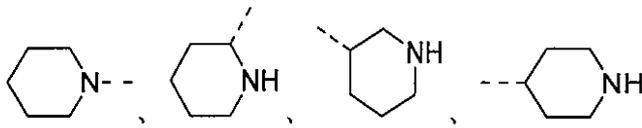


中の波線は、当該フェニル基の部位 1 と 2 の炭素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。



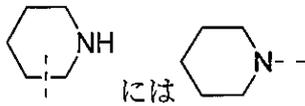
10

は、当該ピペリジニル基の任意の結合可能な部位が 1 つの化学結合によって他の基に結合できることを意味し、少なくとも

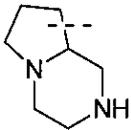


20

の 4 つの結合形態を含み、H 原子が - N - に描かれていても、

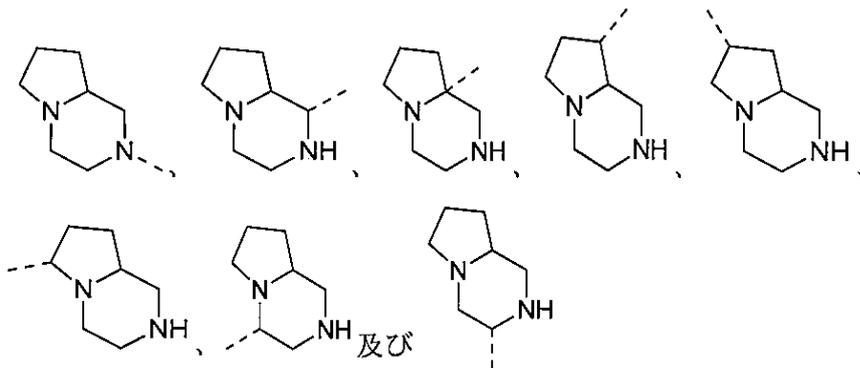


この結合形態の基が含まれるが、1 つの化学結合が接続されると、その部位の H は 1 つ減少して対応する一価ピペリジン基になり、



30

は、当該の任意の結合可能な部位が 1 つの化学結合によって他の基に結合できることを意味し、少なくとも



40

の 8 つの結合形態を含む。

【 0 0 6 0 】

50

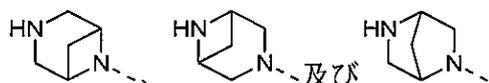
別途に定義しない限り、 $C_n - n + m$ 又は $C_n - C_{n+m}$ は $n \sim n + m$ 個の炭素の任意の1つの具体的な様態を含み、例えば、 C_{1-12} は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、及び C_{12} を含み、 $n \sim n + m$ のうちの任意の一つの範囲も含み、例えば、 C_{1-12} は C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、及び C_{9-12} 等を含む。同様に、 n 員 $\sim n + m$ 員は環における原子数が $n \sim n + m$ 個であることを表し、例えば、 $3 \sim 12$ 員環は3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、及び12員環を含み、 $n \sim n + m$ のうちの任意の一つの範囲も含み、例えば、 $3 \sim 12$ 員環は3 \sim 6員環、3 \sim 9員環、5 \sim 6員環、5 \sim 7員環、6 \sim 7員環、6 \sim 8員環、及び6 \sim 10員環等を含む。

10

【0061】

別途に定義しない限り、用語、「7 \sim 9員のヘテロシクロアルキル」自体又は他の用語と組み合わせて7 \sim 9個の環原子で構成された飽和環状基であり、その1、2、3及び4個の環原子は独立してO、S及びNのヘテロ原子から選ばれ、残りは炭素原子である。窒素原子が任意に四級化されており、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化される（即ち、NO及びS(O)_p、pは1又は2である。）。それは、単環式及び二環式環系を含み、ここで、二環式環系にはスピロ環、縮合環及び架橋環が含まれる。更に、「7 \sim 9員ヘテロシクロアルキル」に関して、ヘテロ原子はヘテロシクロアルキルと分子他の部分の連結位置を占めることができる。前記7 \sim 9員ヘテロシクロアルキルは、7員、8員及び9員ヘテロシクロアルキルを含む。7 \sim 9員ヘテロシクロアルキルの事例には、

20



などを含むが、これらに限定されない。

【0062】

別途に定義しない限り、「 C_{3-5} シクロアルキル」は3 \sim 5個の炭素原子から構成された環状飽和炭化水素基であり、それは単環式環系を表し、上記 C_{3-5} シクロアルキルには C_{3-4} 又は C_{4-5} シクロアルキルなどが含まれ；それは1価、2価又は多価であってもよい。 C_{3-5} シクロアルキルの事例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0063】

別途に定義しない限り、本発明の用語「5員ヘテロアリアル環」と「5員ヘテロアリアル」は交換的に使用することができ、用語「5員ヘテロアリアル」は5個の環原子で構成された共役電子系を持つ単環式基であり、その1、2、3及び4個の環原子は独立してO、S及びNのヘテロ原子から選ばれ、残りは炭素原子である。ここで、窒素原子は任意に四級化されており、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化される（即ち、NO及びS(O)_p、pは1又は2である。）。5員ヘテロアリアルは、ヘテロ原子又は炭素原子を通して分子他の部分に連結される。5員ヘテロアリアルの事例は、ピロリル（N-ピロリル、2-ピロリル、及び3-ピロリルなどを含む）、ピラゾリル（2-ピラゾリル及び3-ピラゾリルなどを含む）、イミダゾリル（N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル及び5-イミダゾリルなどを含む）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル及び5-オキサゾリルなどを含む）、トリアゾリル（1H-1、2、3-トリアゾリル、2H-1、2、3-トリアゾリル、1H-1、2、4-トリアゾリル及び4H-1、2、4-トリアゾリルなど）、テトラゾリル、イソキサゾリル（3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル及び5-イソキサゾリルなど）、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリルなどを含む）、フラニル（2-フラニル及び3-フラニルなどを含む）、チエニル（2-チエニル及び3-チエニルなどを含む）を含むが、これらに限定されない。

40

【0064】

50

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-4} アルキルアミノ」はアミノを介して分子の残り部分に連結した1～4個の炭素原子を含むアルキル基を表す。上記 C_{1-4} アルキルアミノには C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-4} 、 C_4 、 C_3 と C_2 アルキルアミノなどが含まれる。 C_{1-4} アルキルアミノの実例には、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ などが含まれるが、これらに限定されない。

【0065】

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-3} アルコキシ」は酸素原子を介して分子の残り部分に連結した1～3個の炭素原子を含むアルキル基を表す。前記 C_{1-3} アルコキシは、 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 及び C_2 アルコキシなどが含まれる。 C_{1-3} アルコキシの実例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(n プロポキシ又はイソプロポキシを含む)などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0066】

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-3} アルキルチオ」は硫黄原子を介して分子の残り部分に連結した1～3個の炭素原子を含むアルキル基を表す。前記 C_{1-3} アルキルチオは、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 及び C_3 アルキルチオなどを含む。 C_{1-3} アルキルチオの実例には、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ などが含まれるが、これらに限定されない。

【0067】

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-4} アルキル」は直鎖又は分枝鎖の1～4個の炭素原子で構成された飽和炭化水素基を表す。前記 C_{1-4} アルキルには C_{1-2} 、 C_{1-3} と C_{2-3} アルキルなどが含まれ、それは1価(例えばメチル)、2価(例えばメチレン)及び多価(例えばメチン)であってもよい。 C_{1-4} アルキルの実例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(n -プロピル及びイソプロピルを含む)、ブチル(n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチルを含む)などを含むが、これらに限定されない。

20

【0068】

別途に定義しない限り、用語「 C_{1-3} アルキル」は直鎖又は分枝鎖の1～3個の炭素原子で構成された飽和炭化水素基を表す。前記 C_{1-3} アルキルには C_{1-2} と C_{2-3} アルキル基などが含まれ、それは1価(例えばメチル)、2価(例えばメチレン)及び多価(例えばメチン)であってもよい。 C_{1-3} アルキルの実例には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(n -プロピル及びイソプロピルを含む)などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0069】

別途に定義しない限り、「 C_{2-3} アルキニル」は直鎖又は分枝鎖の少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む2～3個の炭素原子で構成された飽和炭化水素基を表し、炭素-炭素三重結合は基中の任意の位置にあってもよい。それは一価、二価又は多価であってもよい。上記 C_{2-3} アルキニルは、 C_3 及び C_2 アルキニルが含まれる。 C_{2-3} アルキニルの実例はエチニル、プロピニルなどを含むが、これらに限定されない。

40

【0070】

本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造することができ、以下に挙げられた具体的な実施形態、他の化学合成方法と合わせた実施形態及び当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

【0071】

本発明の化合物の構造は、当業者に周知の従来の方法によって確認することができ、本発明が化合物の絶対配置に関する場合、絶対配置は、当業者の従来の技術的手段によって確認することができる。例えば、単結晶X線回折(SXRD)、培養単結晶はBrucker D8 venture回折計によって収集され、光源はCuK放射線、走査方法：

50

【0077】

化合物1-2の特性：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.30 (t, $J = 7.04$ Hz, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.78 - 2.82 (m, 2 H), 3.05 (s, 6 H), 3.07 - 3.11 (m, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.04$ Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H)。

【0078】

ステップ2：化合物1-4の合成

化合物1-2 (180 mg、553.09 μmol 、1 eq) 及び化合物1-3 (193.05 mg、608.40 μmol 、1.1 eq) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に順次に溶解させ、110 に昇温させて20時間反応させ、LCMSで原料1-2の消失を検出した後、水 (20 mL) を加えて反応系を希釈し、酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾液を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開剤：ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1) で分離して化合物1-4を得た。

10

【0079】

化合物1-4の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 580.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.46 - 1.50 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.53 (s, 4 H), 2.58 - 2.62 (m, 3 H), 2.66 - 2.70 (m, 2 H), 3.09 - 3.32 (m, 6 H), 4.25 - 4.29 (m, 2 H), 6.35 - 6.45 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.32 - 8.36 (m, 1 H)。

【0080】

ステップ3：化合物1の合成

化合物1-4 (90 mg、155.26 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、0 に冷却させ、塩化アンモニウム (49.83 mg、931.59 μmol 、6.0 eq) を加え、1 Mの濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (1.55 mL、10 eq) を加え、添加完了後、25 に昇温させ、当該温度で2時間反応させた。エタノール (2 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、減圧濃縮して溶媒を除去して粗生成物を得、粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Phenomenex分取クロマトグラフ；カラム：C18 80 \times 40 mm \times 3 μm ；移動相A：0.05%のアンモニア水を含む水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：38% ~ 68%、8分間実行。) で分離・精製して化合物1を得た。

30

【0081】

化合物1の特性：

40

LCMS : m/z (ESI) = 551.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

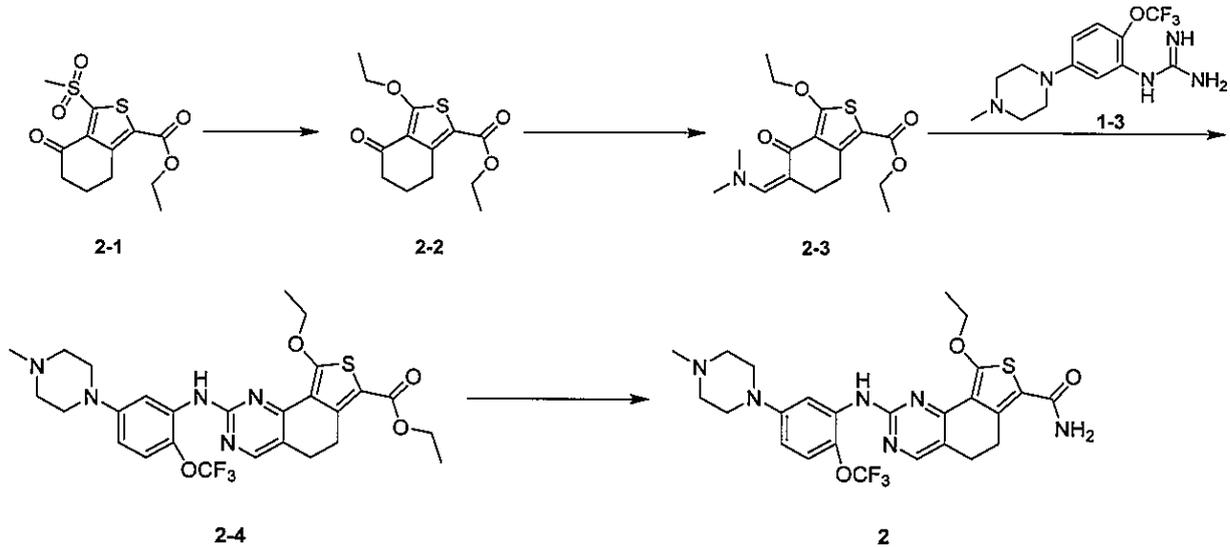
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 2.22 (s, 3 H), 2.43 - 2.46 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.72 - 2.76 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 6 H), 6.68 - 6.73 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H)。

【0082】

実施例2

50

【化 1 1】



10

【0083】

ステップ1：化合物2-2の合成

ナトリウム *tert*-ブトキシド (127.13 mg、1.32 mmol、2 eq) をテトラヒドロフラン (1.6 mL) に溶解させ、20 °C でエタノール (154 μL、1.32 mmol、1.9 eq) を加え、30 分間攪拌した後反応系を 0 °C に冷却させ、化合物 2-1 (200 mg、661.45 μmol、1 eq) を加え、添加完了後、1 時間反応を続け、反応完了後、水 (20 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して化合物 2-2 を得た。

20

【0084】

化合物 2-2 の特性：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.38 - 1.42 (m, 3 H), 1.62 - 1.67 (m, 3 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.49 - 2.60 (m, 2 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 4.34 - 4.38 (m, 4 H)。

30

【0085】

ステップ2：化合物2-3の合成

化合物 2-2 (80 mg、298.14 μmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、*tert*-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (156.4 mg、894.10 μmol、3 eq) を加え、90 °C に昇温させて12 時間反応させた。反応完了後 20 °C に冷却させ、オイルポンプで減圧濃縮して溶媒を除去して化合物 2-3 を得、当該粗生成物を直接に次のステップの反応に使用した。

40

【0086】

化合物 2-3 の特性：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.26 - 1.32 (m, 3 H), 1.45 - 1.52 (m, 3 H), 2.73 - 2.76 (m, 2 H), 3.00 - 3.07 (m, 8 H), 4.19 - 4.25 (m, 4 H), 7.51 (s, 1 H)。

【0087】

ステップ3：化合物2-4の合成

化合物 2-3 (10 mg、30.92 μmol、1 eq) 及び化合物 1-3 (8.33

50

mg、26.26 μmol 、0.849 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に順次に溶解させ、110 に昇温させて12時間反応させ、反応完了後、水 (2 mL) を加えて反応系を希釈し、酢酸エチル (2 mL \times 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (3 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開剤: ジクロロメタン: メタノール = 20:1) で分離して化合物 2 - 4 を得た。

【0088】

化合物 2 - 4 の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 578.20 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.30 - 1.33 (m, 3 H), 1.45 - 1.50 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.53 (s, 4 H), 2.68 - 2.72 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 6 H), 4.25 - 4.29 (m, 4 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.30 - 8.37 (m, 1 H)。

【0089】

ステップ 4: 化合物 2 の合成

化合物 2 - 4 (80 mg、138.50 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (45 mg、831.00 μmol 、6 eq) を加えて反応系を 0 に冷却させ、1 M の濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (1.39 mL、1.39 mmol、10 eq) をゆっくりと滴下し、添加完了後、20 にゆっくりと昇温させ、当該温度で2時間反応させ、エタノール (3 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、減圧濃縮して溶媒を除去して粗生成物を得、粗生成物を分取 HPLC (高速液体製造方法: Phenomenex 分取クロマトグラフ; カラム: C18 80 \times 40 mm \times 3 μm ; 移動相 A: 0.05% のアンモニア水を含む水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 36% ~ 66%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 2 を得た。

【0090】

化合物 2 の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 549.19 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.27 - 1.37 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.68 (s, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 7 H), 4.19 - 4.26 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H)。

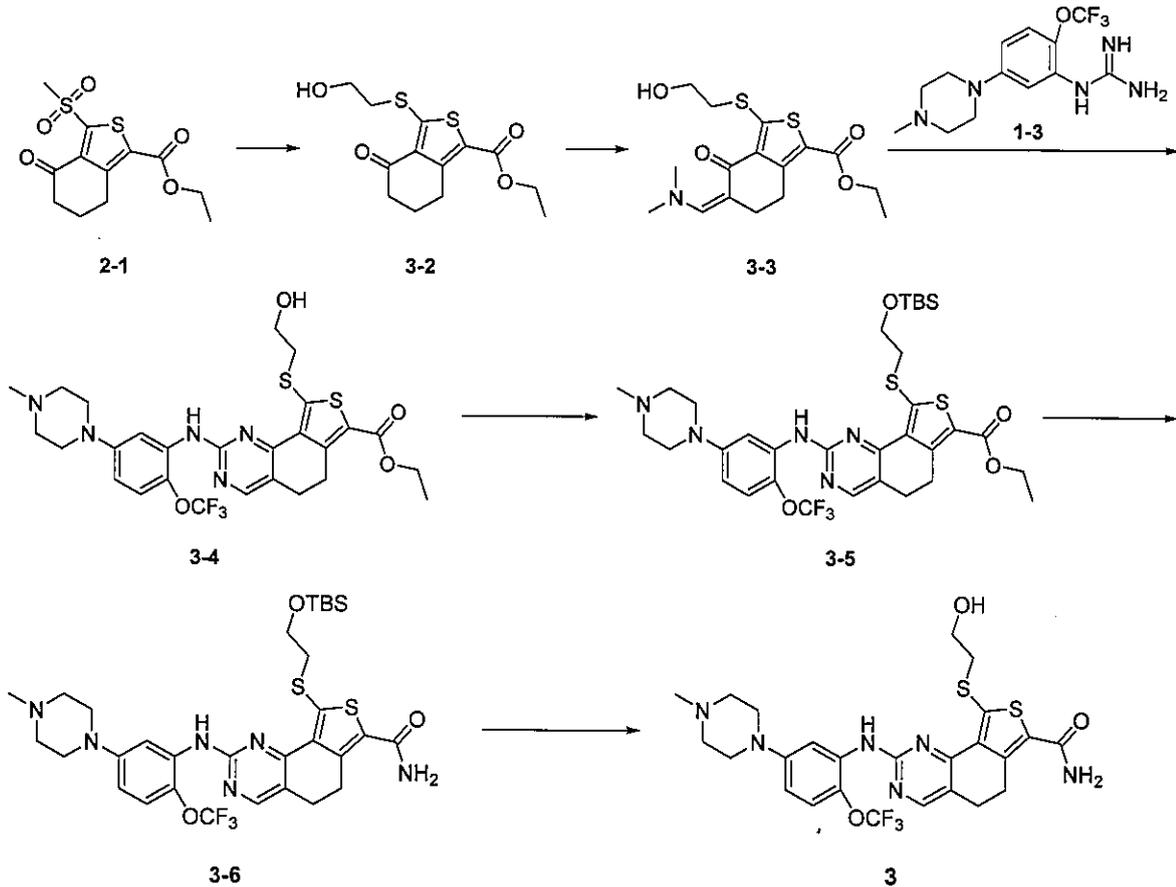
【0091】

実施例 3

40

50

【化 1 2】



10

20

【0092】

ステップ1：化合物3-2の合成

化合物2-1 (450 mg、1.49 mmol、1 eq) をエタノール (5 mL) に溶解させ、2-メルカプトエタノール (151.17 mg、1.93 mmol、1.34.9 7 μL、1.3 eq) 及びトリエチルアミン (301.19 mg、2.98 mmol、4 14.29 μL、2 eq) を加え、20 °C で2時間撹拌した。反応系に水 (10 mL) を加えて希釈し、更に酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル / 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) で精製して化合物3-2を得た。

30

【0093】

化合物3-2の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 301.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.30 - 4.39 (m, 2 H), 3.99 - 4.05 (m, 2 H), 3.26 - 3.34 (m, 2 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 2.06 - 2.11 (m, 2 H), 1.34 - 1.42 (m, 3 H)。

40

【0094】

ステップ2：化合物3-3の合成

化合物3-2 (260 mg、865.53 μmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させ、tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (452.54 mg、2.60 mmol、536.18 μL、3 eq) を加え、80 °C で16時間撹拌した。反応系を20 °C に冷却させ、更に反応系に水 (20 mL) を加えて希釈し、次に、酢

50

酸エチル (10 mL) を加えて攪拌し、濾過し、ケーキをエタノール (10 mL) で 0.5 時間スラリー化させ、濾過し、ケーキをオイルポンプで減圧濃縮して残留物を除去して化合物 3-3 を得た。

【0095】

化合物 3-3 の特性：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.65 (s, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.15 - 3.20 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.82 - 2.91 (m, 2 H), 1.32 - 1.43 (m, 3 H)。

10

【0096】

ステップ 3：化合物 3-4 の合成

化合物 3-3 (300 mg、843.95 μmol 、1 eq) を N,N-ジメチルアミノホルムアミド (5 mL) に溶解させ、化合物 1-3 (267.79 mg、843.95 μmol 、1 eq) を加え、110 で 16 時間攪拌した。反応系に飽和食塩水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物 3-4 を得た。

【0097】

化合物 3-4 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 610.20 [M+H]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.29 (s, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 6.66 - 6.76 (m, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.26 - 3.30 (m, 6 H), 3.21 - 3.25 (m, 4 H), 2.78 - 2.85 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.39 - 2.44 (m, 2 H), 1.33 - 1.39 (m, 3 H)。

20

30

【0098】

ステップ 4：化合物 3-5 の合成

化合物 3-4 (100 mg、164.02 μmol 、1 eq) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (24.90 mg、246.03 μmol 、34.24 μL 、1.5 eq) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (2.00 mg、16.40 μmol 、0.1 eq) を加え、次に tert-ブチルジメチルシリルクロリド (29.67 mg、196.82 μmol 、24.12 μL 、1.2 eq) を加え、20 で 20 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得、粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開剤：ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) で分離・精製して化合物 3-5 を得た。

【0099】

化合物 3-5 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 724.30 [M+H]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.29 (s, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 6.65 - 6.73 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 2 H), 3.25 - 3.29 (m, 6 H), 3.21 - 3.25 (m, 2 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 2.60 - 2.70 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 1.32 - 1.40 (m, 3 H), 0.84 (s, 9 H), -0.01 (s, 6 H)。

40

50

【0100】

ステップ5：化合物3-6の合成

化合物3-5 (70 mg、96.69 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (31.03 mg、580.16 μmol 、6 eq) を加え、次に0 に冷却させ、1 Mの濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (966.93 μL 、10 eq) を加え、20 に昇温させ4時間攪拌した。反応系に水 (5 mL) を加え、次に、酢酸エチル (5 mL \times 3) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を除去して化合物3-6を得た。

【0101】

化合物3-6の特性：

LCMS： m/z (ESI) = 695.20 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.29 (s, 1 H), 7.99 - 8.03 (m, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 6 H), 3.21 - 3.24 (m, 2 H), 2.79 - 2.86 (m, 2 H), 2.58 - 2.65 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), -0.02 (s, 6 H)。

【0102】

ステップ6：化合物3の合成

化合物3-6 (60 mg、86.34 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に溶解させ、次に、1 Mのフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (172.69 μL 、2 eq) を加え、得られた反応溶液を20 で2時間攪拌した。反応系に水 (10 mL) を加えて洗浄し、次に、酢酸エチル (10 mL \times 3) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせた後無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (高速液体製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：C18 100 \times 30 mm \times 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05%のアンモニア水を含む)、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：25% ~ 55%、8分間実行。) で分離・精製して化合物3を得た。

【0103】

化合物3の特性：

LCMS： m/z (ESI) = 581.30 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.43 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 3 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 2 H), 3.12 - 3.17 (m, 4 H), 3.04 - 3.11 (m, 4 H), 2.71 - 2.76 (m, 2 H), 2.42 - 2.46 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H)。

【0104】

実施例4

10

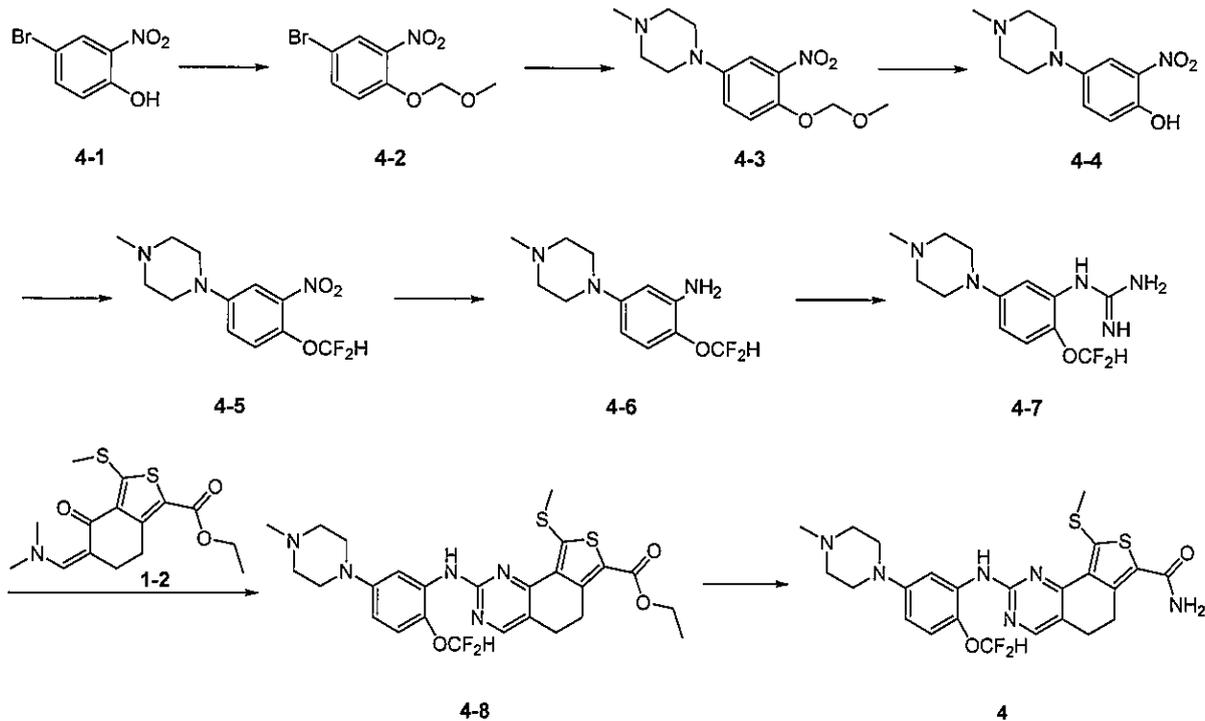
20

30

40

50

【化 1 3】



10

20

【0105】

ステップ1：化合物4-2の合成

化合物4-1 (10 g、45.87 mmol、1 eq) をジクロロメタン (300 mL) に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (8.90 g、68.89 mmol、1.20 eq) 及びクロロメチルメチルエーテル (4.47 g、55.52 mmol、4.22 mL、1.21 eq) を加え、20 で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させた後粗生成物に水 (150 mL) 及びジクロロメタン (150 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10) で分離・精製して化合物4-2を得た。

30

【0106】

化合物4-2の特性は下記の通りである：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 3.53 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H)。

【0107】

ステップ2：化合物4-3の合成

化合物4-2 (2 g、7.63 mmol、1 eq) をトルエン (12 mL) 及びジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解させ、更にN-メチルモルホリン (1.15 g、11.45 mmol、1.27 mL、1.5 eq)、炭酸セシウム (7.46 g、22.90 mmol、3 eq)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (139.77 mg、152.64 μmol 、0.02 eq)、(S)-(-)-2,2-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1-ピナフチル (207.22 mg、305.28 μmol 、0.04 eq) を順次に加え、窒素ガスで保護し、90 で16時間攪拌した。反応溶液を珪藻土を敷いた漏斗で濾過し、酢酸エチル (150 mL) でケーキを濯ぎ、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させた後、粗生成物に酢酸エチル (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶

40

50

媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2）で分離・精製して化合物 4 - 3 を得た。

【0108】

化合物 4 - 3 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 282.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.37 (s, 3 H), 2.55 - 2.61 (m, 4 H), 3.14 - 3.24 (m, 4 H), 3.53 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H)。

10

【0109】

ステップ 3 : 化合物 4 - 4 の合成

化合物 4 - 3 (950 mg、3.38 mmol、1 eq) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、次に、メタノール (8.4 mL) 及び 12 M の濃塩酸 (1.6 mL、5.69 eq) を加え、15 で 16 時間攪拌した。35 に昇温させ、8 時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 4 - 4 の塩酸塩を得た。

【0110】

化合物 4 - 4 の塩酸塩の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 238.1 [M + H]⁺。

20

【0111】

ステップ 4 : 化合物 4 - 5 の合成

化合物 4 - 4 の塩酸塩 (400 mg、1.46 mmol、1 eq) をジクロロメタン (8 mL) に溶解させ、氷浴で 0 に冷却させた後、水酸化カリウム (491.95 mg、8.77 mmol、6 eq) 及び水 (2.4 mL) の混合溶液を加え、0 で (プロモジフルオロメチル)トリメチルシラン (605.72 mg、2.92 mmol、2 eq) を加え、20 で 16 時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタン (5 mL) 及び水 (5 mL) を加えて抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー（展開剤：ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1）で分離して化合物 4 - 5 を得た。

30

【0112】

化合物 4 - 5 の特性は下記の通りである：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.44 - 2.54 (m, 3 H), 2.67 - 2.84 (m, 4 H), 3.37 (s, 4 H), 6.26 - 6.75 (m, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H)。

【0113】

ステップ 5 : 化合物 4 - 6 の合成

マイクロアルゴンガスの環境で 10 % の純度の湿式パラジウム炭素 (50 mg)、メタノール (5 mL) 及び化合物 4 - 5 (30 mg、104.43 μmol、1 eq) を順次に加え、反応溶液を水素ガス (15 psi) 条件で 15 の温度で 2 時間反応させた。反応溶液を直接に濾過し、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 4 - 6 を得た。

40

【0114】

化合物 4 - 6 の特性は下記の通りである：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.92 (s, 3 H), 3.05 - 3.71 (m, 8 H), 6.26 - 6.32 (m, 1 H), 6.36 - 6.78 (m, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 1 H)。

【0115】

50

ステップ6：化合物4-7の合成

化合物4-6 (18 mg、69.96 μmol 、1 eq) を6 Mの塩酸水溶液 (180.00 μL 、15.44 eq) に溶解させ、次に、アミノニトリル (61.92 mg、1.40 mmol、61.92 μL 、20 eq) を加え、60 で1時間攪拌した。反応溶液に水 (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) を加え、分離し、水相に更に水酸化ナトリウム固体を加えて水相のpHを12を超えるように調節し、酢酸エチル (5 mL \times 2) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物4-7を得た。

【0116】

化合物4-7の特性は下記の通りである：

10

LCMS: m/z (ESI) = 300.1 [M+H]⁺。

【0117】

ステップ7：化合物4-8の合成

化合物1-2 (20 mg、44.68 μmol 、2.4 eq) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、次に、化合物4-7 (6.26 mg、18.62 μmol 、1 eq) を加え、反応溶液を110 の温度で12時間攪拌して反応させた。反応溶液に飽和食塩水 (5 mL) 及び水 (5 mL) を加え、更に酢酸エチル (5 mL \times 6) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (5 mL \times 6) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (高速液体製造方法：Phenomenex分取クロマトグラフ；カラム：C18 75 \times 30 mm \times 3 μm ；移動相A：0.1%の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：55%~85%、12分間実行。) で分離・精製して化合物4-8を得た。

20

【0118】

化合物4-8の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 562.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 1.20 - 1.28 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.58 - 2.65 (m, 7 H), 2.80 - 2.86 (m, 2 H), 3.19 - 3.26 (m, 4 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 4.30 - 4.36 (m, 2 H), 6.69 - 6.73 (m, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 8.00 - 8.05 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H)。

30

【0119】

ステップ8：化合物4の合成

化合物4-8 (2 mg、3.56 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (38.09 mg、712.17 μmol 、200 eq) 及び1 Mの濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (1.42 mL、400 eq) を加え、20 で3時間攪拌した。反応溶液にメタノール (5 mL) を加えてクエンチングさせ、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (高速液体製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：C18 100 \times 25 mm \times 5 μm ；移動相A：0.1%の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：20%~55%、10分間実行。) で分離・精製して化合物4を得た。

40

【0120】

化合物4の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 533.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.36 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 5 H), 2.82 - 2.86 (m, 2 H), 3.11 - 3.27 (m, 8 H), 6.50 - 6.93 (m, 2 H), 7.05 - 7.25 (m, 1 H), 8.03 (d, J =

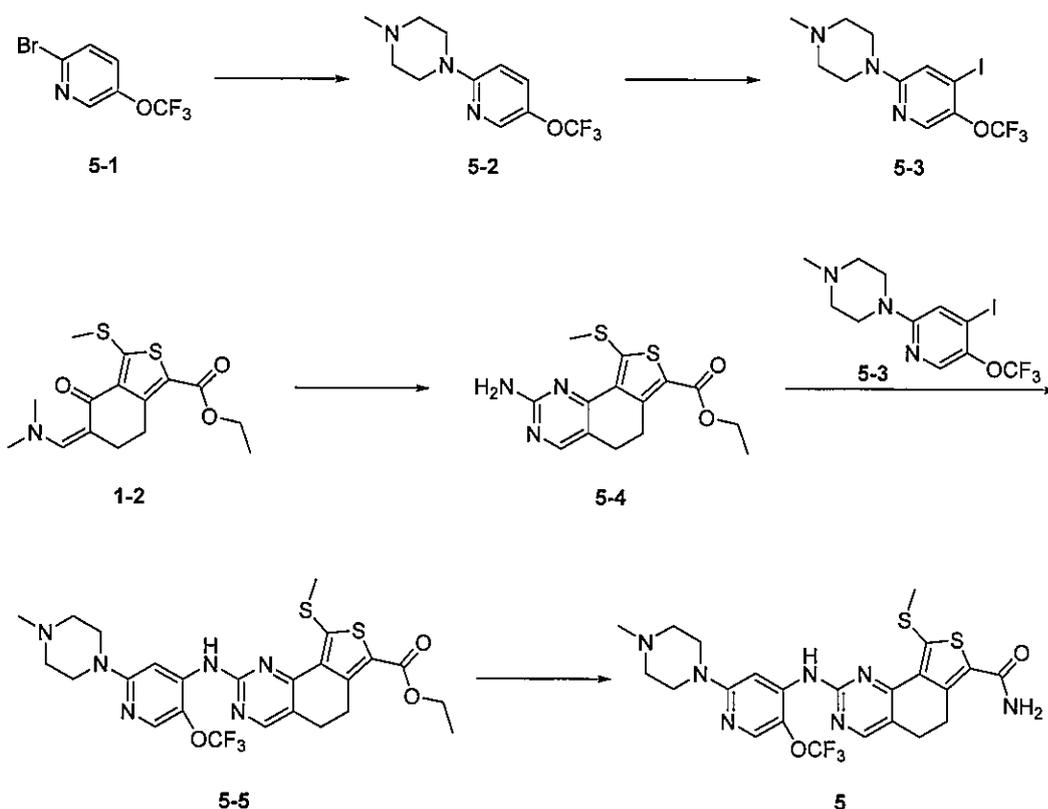
50

2.86 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

【0121】

実施例 5

【化14】



10

20

【0122】

ステップ 1：化合物 5 - 2 の合成

化合物 5 - 1 (2 g、8.26 mmol、1 eq) をトルエン (20 mL) に溶解させ、N - メチルピペラジン (827.81 mg、8.26 mmol、916.73 μ L、1.00 eq)、ナトリウム tert - ブトキシド (1.19 g、12.40 mmol、1.5 eq)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (378.41 mg、413.23 μ mol、0.05 eq) 及び (R) - (+) - 2, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1 - ビナフタレン (257.31 mg、413.23 μ mol、0.05 eq) を加え、窒素ガスで保護し、80 で 16 時間攪拌した。反応溶液に水 (5 mL) を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル (5 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) で精製して化合物 5 - 2 を得た。

30

40

【0123】

化合物 5 - 2 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 262.30 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.07 - 8.14 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (dd, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.57 - 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.52 - 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 2.46 - 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 2.36 (s, 3 H)。

【0124】

ステップ 2：化合物 5 - 3 の合成

50

- 78 で窒素ガスの保護下で、化合物 5 - 2 (500 mg、1.91 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に溶解させ、2 M のジイソプロピルアミドリチウムテトラヒドロフラン溶液 (1.44 mL、1.5 eq) を加え、得られた反応溶液を - 78 で2時間攪拌し、次に、ヨード (728.65 mg、2.87 mmol、1.5 eq) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加え、反応溶液を - 78 で2時間攪拌して反応させ、次に、反応系を 80 に昇温させ16時間攪拌した。反応系に水 (10 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン / メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) で精製して化合物 5 - 3 を得た。

10

【 0 1 2 5 】

化合物 5 - 3 の特性 :

LCMS : m/z (ESI) = 388.00 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 4 H), 2.48 - 2.65 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H).

【 0 1 2 6 】

ステップ 3 : 化合物 5 - 4 の合成

化合物 1 - 2 (300 mg、921.81 μmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、炭酸グアニジン (415.20 mg、2.30 mmol、2.5 eq) を加え、110 で3時間攪拌した。反応溶液に水 (10 mL) を加え、0.5時間攪拌し、濾過し、ケーキをメタノール (10 mL) で濯ぎ、次に、オイルポンプで残留物を減圧除去して化合物 5 - 4 を得た。

20

【 0 1 2 7 】

化合物 5 - 4 の特性 :

LCMS : m/z (ESI) = 321.90 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.13 (s, 1 H), 6.31 - 6.39 (m, 2 H), 4.22 - 4.31 (m, 2 H), 3.14 - 3.21 (m, 2 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 1.25 - 1.33 (m, 3 H).

30

【 0 1 2 8 】

ステップ 4 : 化合物 5 - 5 の合成

化合物 5 - 4 (49.81 mg、154.98 μmol、1 eq) を 1, 4 - ジオキサン (2 mL) に溶解させ、窒素ガスの保護下でトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (14.19 mg、15.50 μmol、0.1 eq)、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 (8.97 mg、15.50 μmol、0.1 eq)、炭酸セシウム (100.99 mg、309.97 μmol、2 eq)、化合物 5 - 3 (60 mg、154.98 μmol、1 eq) を加え、100 で3時間攪拌した。反応溶液に水 (10 mL) を加えてクエンチングさせ、次に、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン / メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) で精製して化合物 5 - 5 を得た。

40

【 0 1 2 9 】

化合物 5 - 5 の特性 :

LCMS : m/z (ESI) = 581.20 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.40 - 1.46 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.53 - 2.65 (m, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.83 - 2.86 (m, 2 H), 3.23 -

50

3.37 (m, 6 H), 4.35 - 4.39 (m, 2 H),
6.50 - 6.55 (m, 1 H), 7.12 - 7.16 (m, 1 H)
) , 8.24 - 8.30 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H)。

【0130】

ステップ5：化合物5の合成

化合物5-5 (90 mg、155.00 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (49.75 mg、930.00 μmol 、6 eq) を加え、窒素ガスの保護下で0 で、1 Mの濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (3.10 mL、20 eq) を加え、20 で3時間攪拌した。反応系に水 (10 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、次に、酢酸エチル (15 mL \times 3) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH 分取クロマトグラフ；カラム：C18 100 \times 30 mm \times 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05%のアンモニア水を含む)、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：30% ~ 60%、8分間実行。) で分離・精製して化合物5を得た。

10

【0131】

化合物5の特性：

LCMS：m/z (ESI) = 552.20 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：8.77 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 4 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 2.77 - 2.84 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.36 - 2.41 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H)。

20

【0132】

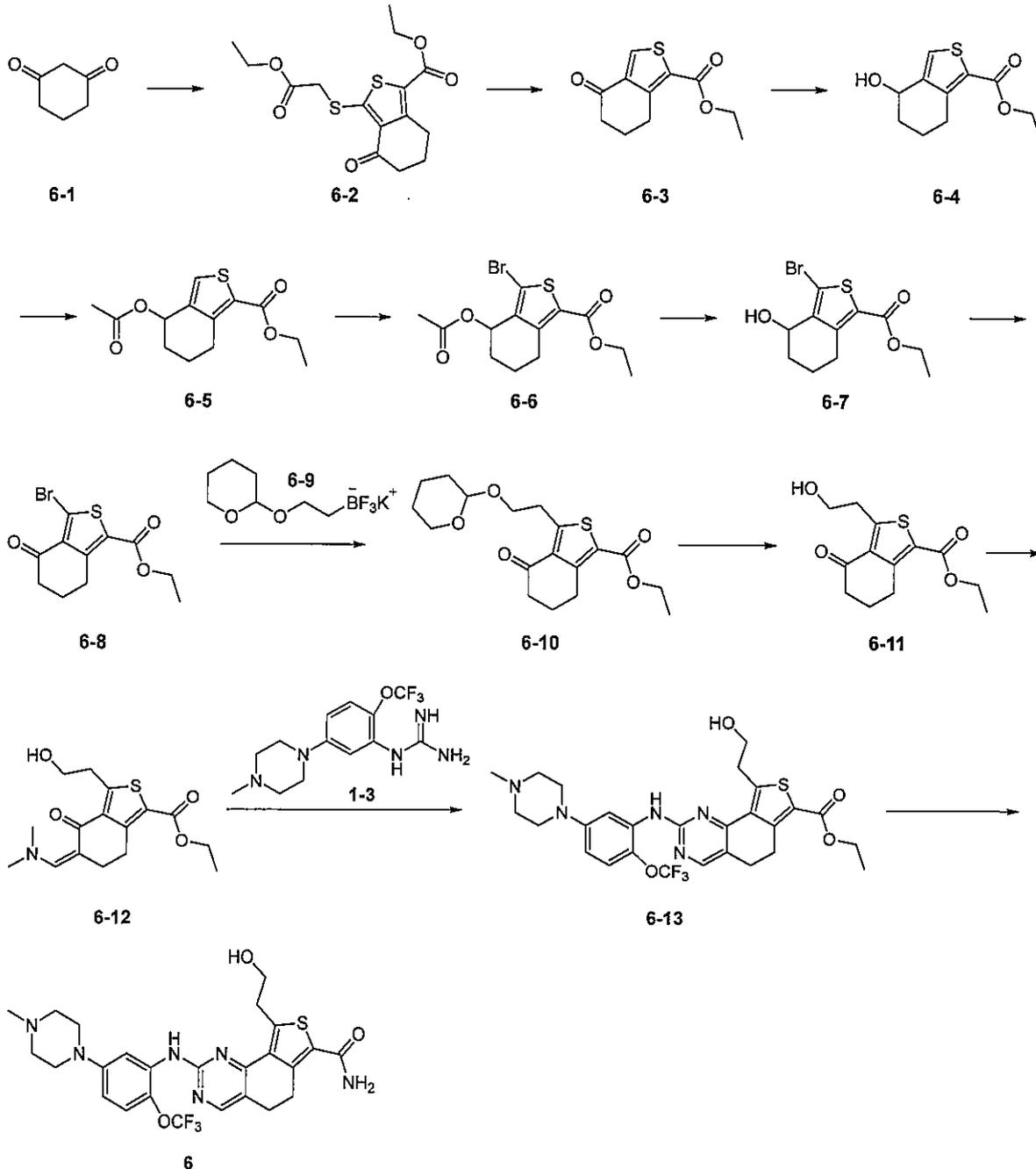
実施例6

30

40

50

【化 1 5】



10

20

30

【 0 1 3 3】

ステップ 1：化合物 6 - 2 の合成

40

炭酸カリウム (51.77 g、374.58 mmol、2 eq) をジメチルスルホキシド (200 mL) に溶解させ、次に、化合物 6 - 1 (21 g、187.29 mmol、1 eq) を加え、20 で 10 分間攪拌し、二硫化炭素 (15.69 g、206.02 mmol、12.45 mL、1.1 eq) を加え、20 で 10 分間攪拌し、次に、0 でプロモ酢酸エチル (31.28 g、187.29 mmol、20.71 mL、1 eq) 及びヨウ化メチル (26.58 g、187.29 mmol、11.66 mL、1 eq) の混合溶液を加え、温度を 15 ~ 20 に制御し、滴下完了後 20 で 1 時間攪拌した。反応溶液に水 (500 mL) 及び飽和食塩水 (300 mL) を加え、酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) で洗浄し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成

50

物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10）で精製して生成物を得た後、更にメチル tert - ブチルエーテル（15 mL）で1時間スラリー化させ、濾過し、ケーキを収集して化合物 6 - 2 を得た。

【0134】

化合物 6 - 2 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 343.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.28 - 1.34 (m, 3 H), 1.34 - 1.42 (m, 3 H), 1.92 - 2.16 (m, 2 H), 2.48 - 2.68 (m, 2 H), 3.18 - 3.26 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 4.18 - 4.44 (m, 4 H)。

【0135】

ステップ 2 : 化合物 6 - 3 の合成

マイクロアルゴンガスの環境でラネーニッケル（5.20 g、60.70 mmol、4.00 eq）及びエタノール（150 mL）を加え、次に、化合物 6 - 2（5.2 g、15.19 mmol、1 eq）を加え、反応溶液を水素ガス（50 psi）の条件で30で48時間反応させた。反応溶液を珪藻土を敷いた漏斗に通し、ケーキをエタノール（800 mL）で濯ぎ、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10）で精製して生成物を得、生成物をメチル tert - ブチルエーテル（20 mL）に溶解させた後、更に石油エーテル（30 mL）を加え、1時間スラリー化させた後濾過し、ケーキを収集して化合物 6 - 3 を得た。

【0136】

化合物 6 - 3 の特性は下記の通りである：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.40 - 1.50 (m, 3 H), 1.96 - 2.24 (m, 2 H), 2.41 - 2.75 (m, 2 H), 3.23 - 3.26 (m, 2 H), 4.34 - 4.40 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H)。

【0137】

ステップ 3 : 化合物 6 - 4 の合成

化合物 6 - 3（1 g、4.46 mmol、1 eq）を無水エタノール（20 mL）に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（280 mg、7.40 mmol、1.66 eq）を加え、20で2時間攪拌した。反応溶液に水（10 mL）を加えた後、1 M の希塩酸水溶液で pH を 6 に調節した後、溶媒が減少しなくなるまで減圧濃縮し、粗生成物に水（10 mL）及び飽和食塩水（10 mL）を加え、酢酸エチル（40 mL × 2）で抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10）で精製して化合物 6 - 4 を得た。

【0138】

化合物 6 - 4 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 209.1 [M - 17]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.34 - 1.40 (m, 3 H), 1.54 - 1.83 (m, 3 H), 1.92 - 2.12 (m, 2 H), 3.03 - 3.09 (m, 2 H), 4.33 - 4.38 (m, 2 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H)。

【0139】

ステップ 4 : 化合物 6 - 5 の合成

化合物 6 - 4（8 g、35.35 mmol、1 eq）をジクロロメタン（110 mL）に溶解させ、次に、塩化アセチル（11.10 g、141.41 mmol、10.09 mol eq）を加え、反応溶液を水素ガス（50 psi）の条件で30で48時間反応させた。反応溶液を珪藻土を敷いた漏斗に通し、ケーキをエタノール（800 mL）で濯ぎ、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10）で精製して生成物を得、生成物をメチル tert - ブチルエーテル（20 mL）に溶解させた後、更に石油エーテル（30 mL）を加え、1時間スラリー化させた後濾過し、ケーキを収集して化合物 6 - 5 を得た。

L、4 eq) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (431.90 mg、3.54 mmol、0.1 eq)、ピリジン (13.98 g、176.76 mmol、14.27 mL、5 eq) を加え、20 で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して溶媒を原体積の 1/3 にさせた後、水 (30 mL) を加え、分離し、有機相を水 (30 mL) で洗浄して分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 85 : 15) で精製して化合物 6 - 5 を得た。

【0140】

化合物 6 - 5 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 209.0 [M - 59]⁺。 10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.37 - 1.40 (m, 3 H), 1.78 - 2.01 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.76 - 3.30 (m, 2 H), 4.33 - 4.38 (m, 2 H), 5.93 - 6.00 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H)。

【0141】

ステップ 5 : 化合物 6 - 6 の合成

化合物 6 - 5 (3.1 g、11.55 mmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (31 mL) に溶解させ、次に、N - プロモスクシンイミド (6.37 g、35.81 mmol、3.1 eq) を加え、50 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 95 : 5) で精製して化合物 6 - 6 を得た。 20

【0142】

化合物 6 - 6 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 286.9, 288.9 [M - 59]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.31 - 1.40 (m, 3 H), 1.71 - 1.89 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.19 (s, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 3.29 - 3.49 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 2 H), 5.86 - 6.20 (m, 1 H)。 30

【0143】

ステップ 6 : 化合物 6 - 7 の合成

化合物 6 - 6 (3.7 g、10.66 mmol、1 eq) をエタノール (37 mL) に溶解させ、次に、炭酸カリウム (1.47 g、10.66 mmol、1 eq) を加え、40 で 16 時間攪拌した後、60 に昇温させて 4 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後エタノール (500 mL) でケーキを濯ぎ、濾液を収集し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物 6 - 7 を得た。

【0144】

化合物 6 - 7 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 286.9, 288.8 [M - 17]⁺。 40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.36 - 1.42 (m, 3 H), 1.77 - 1.80 (m, 4 H), 2.02 - 2.20 (m, 1 H), 2.61 - 2.81 (m, 1 H), 3.24 - 3.44 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 4.88 - 4.93 (m, 1 H)。

【0145】

ステップ 7 : 化合物 6 - 8 の合成

化合物 6 - 7 (1.76 g、5.77 mmol、1 eq) をジクロロメタン (30 mL) 50

に溶解させ、次に、クロクロム酸ピリジニウム (3.73 g、17.30 mmol、3 eq) 及び酢酸ナトリウム (1.42 g、17.30 mmol、3 eq) を加え、20 で2時間攪拌した。反応溶液を珪藻土を敷いた漏斗に通して濾過し、酢酸エチル (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) で濯ぎ、次に、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) で精製して化合物 6 - 8 を得た。

【0146】

化合物 6 - 8 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 302.9, 304.9 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.38 - 1.42 (m, 3 H), 2.10 - 2.15 (m, 2 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 3.27 - 3.30 (m, 2 H), 4.35 - 4.40 (m, 2 H)。

【0147】

ステップ 8 : 化合物 6 - 10 の合成

反応フラスコに化合物 6 - 8 (203 mg、669.59 μmol、1 eq)、化合物 6 - 9 (332.79 mg、1.34 mmol、2 eq)、2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2, 6 - ジイソプロポキシ - 1, 1 - ビフェニル (62.49 mg、133.92 μmol、0.2 eq)、ビス(アセトニトリル)パラジウム (II) クロリド (17.37 mg、66.96 μmol、0.1 eq)、炭酸セシウム (654.49 mg、2.01 mmol、3 eq) を加え、次に、水 (1 mL) 及び tert - ブタノール (1 mL) の混合溶液を加え、窒素ガスで保護した後、100 で16時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (100 mL)、飽和食塩水 (50 mL) 及び水 (50 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物 6 - 10 を得た。

【0148】

化合物 6 - 10 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 375.0 [M+Na]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.38 - 1.43 (m, 3 H), 1.54 - 1.57 (m, 6 H), 2.07 - 2.10 (m, 2 H), 2.47 - 2.62 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.59 - 3.62 (m, 6 H), 4.34 - 4.37 (m, 2 H), 4.66 - 4.70 (m, 1 H)。

【0149】

ステップ 9 : 化合物 6 - 11 の合成

化合物 6 - 10 (283 mg、802.96 μmol、1 eq) をエタノール (10 mL) に溶解させ、p - トルエンスルホン酸一水和物 (158.48 mg、833.15 μmol、1.04 eq) を加え、20 で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) で精製して化合物 6 - 11 を得た。

【0150】

化合物 6 - 11 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 268.9 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.38 - 1.41 (m, 3 H), 1.80 (s, 1 H), 2.01 - 2.17 (m, 2 H), 2.49 - 2.63 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 2 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 3.95 - 4.06 (m, 2 H), 4.34 - 4.38 (m, 2 H)。

【0151】

ステップ10：化合物6-12の合成

化合物6-11 (50 mg、186.34 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (7.5 mL) に溶解させ、次に、tert-ブトキシピス (ジメチルアミノ) メタン (162.38 mg、931.70 μmol 、192.39 μL 、5 eq) を加え、80 で12時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物6-12を得た。

【0152】

化合物6-12の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 297.0 [M-26]⁺。

【0153】

ステップ11：化合物6-13の合成

化合物6-12 (60 mg、185.53 μmol 、1 eq) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) に溶解させ、次に、化合物1-3 (58.87 mg、185.53 μmol 、1 eq) を加え、110 で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL) と水 (5 mL) 及び飽和食塩水 (5 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させた後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物6-13を得た。

【0154】

化合物6-13の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 578.1 [M+H]⁺。

【0155】

ステップ12：化合物6の合成

化合物6-13 (8 mg、13.85 μmol 、1 eq) をテトラヒドロフラン (0.8 mL) に溶解させ、0 で窒素ガスで保護した後、塩化アンモニウム (30 mg、560.84 μmol 、40.49 eq) 及び1Mの濃度のリチウムピス (トリメチルシリル) アミドテトラヒドロフラン溶液 (567.85 μL 、41 eq) を加え、20 で1時間攪拌した。反応溶液にメタノール (5 mL) を加えてクエンチングさせた後、減圧濃縮し溶媒を乾燥させ、次に、粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：Prep sunfire C18 100 x 30 mm x 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：35% ~ 50%、8分間実行。) で分離・精製して化合物6を得た。

【0156】

化合物6の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 549.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.18 - 2.26 (m, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 4 H), 2.40 - 2.46 (m, 4 H), 2.68 - 2.81 (m, 4 H), 3.02 - 3.17 (m, 4 H), 4.55 - 4.70 (m, 1 H), 6.66 - 6.87 (m, 1 H), 7.11 - 7.27 (m, 2 H), 7.32 - 7.51 (m, 2 H), 8.27 - 8.37 (m, 1 H), 8.62 - 8.74 (m, 1 H)。

【0157】

実施例7

10

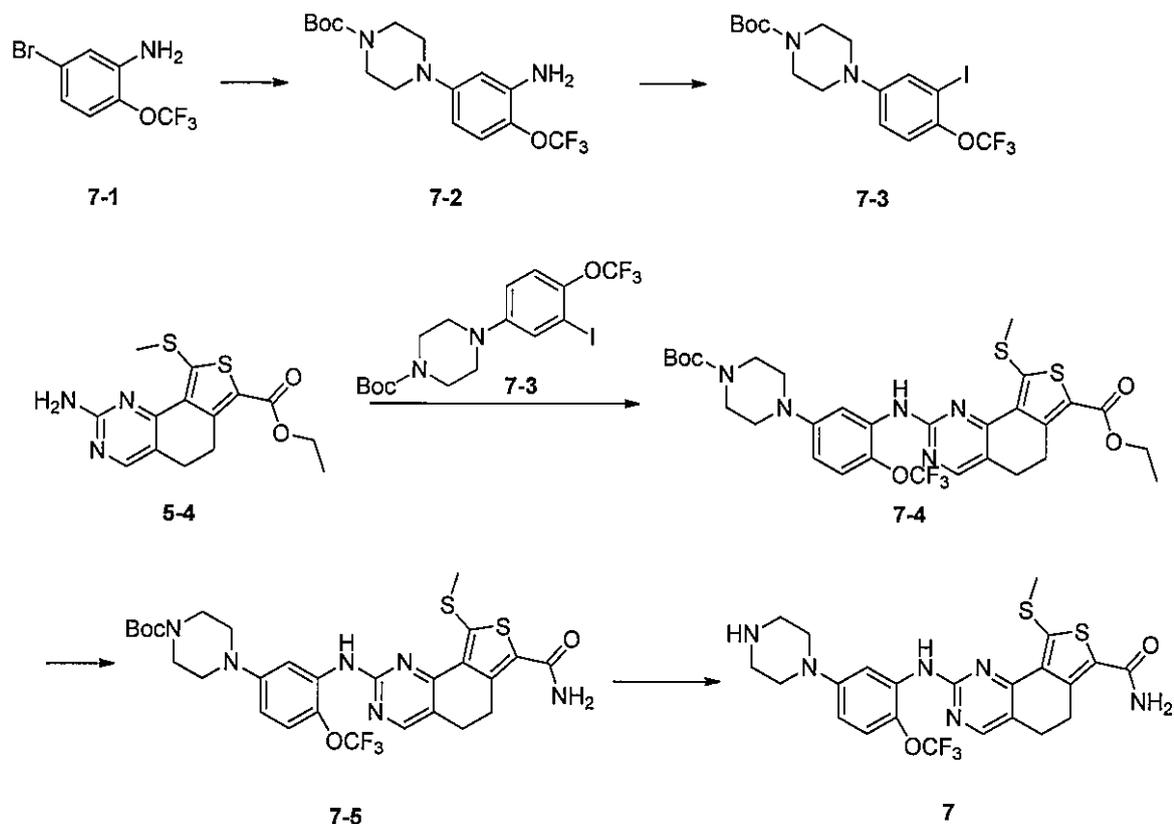
20

30

40

50

【化 1 6】



10

20

【0 1 5 8】

ステップ 1 : 化合物 7 - 2 の合成

化合物 7 - 1 (4 g、15.62 mmol、1 eq) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解させ、2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2 - (N , N - ジメチルアミン) - ピフェニル (491.90 mg、1.25 mmol、0.08 eq)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (1.14 g、1.25 mmol、0.08 eq) を加え、窒素ガスで保護し、1 M の濃度のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドテトラヒドロフラン溶液 (37.50 mL、2.4 eq) 及び 1 - Boc - ピペラジン (4.36 g、23.44 mmol、1.5 eq) を加え、得られた反応溶液を窒素ガスで保護し、80 で 3 時間攪拌して反応させた。反応系に水 (60 mL) を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン : メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2) で精製して化合物 7 - 2 を得た。

30

【0 1 5 9】

化合物 7 - 2 の特性は下記の通りである :

40

LCMS : m/z (ESI) = 362.10 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.26 - 6.35 (m, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 2 H), 3.53 - 3.58 (m, 4 H), 3.02 - 3.14 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).

【0 1 6 0】

ステップ 2 : 化合物 7 - 3 の合成

化合物 7 - 2 (2 g、5.53 mmol、1 eq) をジメチルスルホキシド (60 mL) 溶液に溶解させ、亜硝酸ナトリウム (1.53 g、22.14 mmol、4 eq) を加え、20 で 45 % のヨウ化水素酸水溶液 (3.78 g、13.28 mmol、2.22

50

mL、2.4 eq)を滴下し、次に、反応温度を35 に昇温させて16時間攪拌した。反応系に水(60 mL)を加えて反応を希釈し、次に、酢酸エチル(50 mL × 3)を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20)で精製して化合物7-3を得た。

【0161】

化合物7-3の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 473.00 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.32 - 7.34 (m, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 4 H), 3.09 - 3.16 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0162】

ステップ3：化合物7-4の合成

化合物5-4(180.36 mg、561.16 μmol、1 eq)を1,4-ジオキササン(8 mL)溶液に溶解させ、窒素ガスの保護下でトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(51.39 mg、56.12 μmol、0.1 eq)、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(32.47 mg、56.12 μmol、0.1 eq)及び炭酸セシウム(365.67 mg、1.12 mmol、2 eq)を加え、窒素ガスで3回置換し、化合物7-3(265 mg、561.16 μmol、1 eq)を加え、得られた反応溶液を100 で5時間攪拌した。反応系に水(20 mL)を加えてクエンチングさせ、次に、酢酸エチル(20 mL × 3)を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20)で精製して化合物7-4を得た。

【0163】

化合物7-4の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 666.20 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.31 (s, 1 H), 8.27 - 8.30 (m, 1 H), 7.09 - 7.19 (m, 1 H), 6.48 - 6.56 (m, 1 H), 5.28 - 5.35 (m, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 4 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.12 - 3.24 (m, 4 H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.38 - 1.43 (m, 3 H)。

【0164】

ステップ4：化合物7-5の合成

化合物7-4(300 mg、450.62 μmol、1 eq)を無水テトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、塩化アンモニウム(144.63 mg、2.70 mmol、6 eq)を加え、窒素ガスの保護下で反応温度を0 に冷却させ、1 Mの濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液(9.01 mL、20 eq)を加え、得られた反応溶液を20 で3時間攪拌した。反応系に水(15 mL)を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を減圧濃縮し、乾燥させた後、粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開剤：ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1)で分離して化合物7-5を得た。

【0165】

化合物7-5の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 637.20 [M+H]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 8.14 - 8.24 (m, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 6.52 - 6.63 (m, 1 H), 5.50 - 5.59 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 4 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 3.13 - 3.25 (m, 4 H), 2.81 - 2.90 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0166】

ステップ5：化合物7の合成

化合物7-5 (100 mg、157.06 μmol 、1 eq) をジクロロメタン (5 mL) 溶液に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (3.85 g、33.77 mmol、2.50 mL、214.99 eq) を加え、20 で2時間攪拌した。反応系を直接に減圧濃縮して乾燥させた後、粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge Prep OBD分取クロマトグラフ；カラム：C18 150 x 4.0 mm x 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05%のアンモニア水)、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：20% ~ 50%、8分間実行。) で分離・精製して化合物7を得た。

【0167】

化合物7の特性：

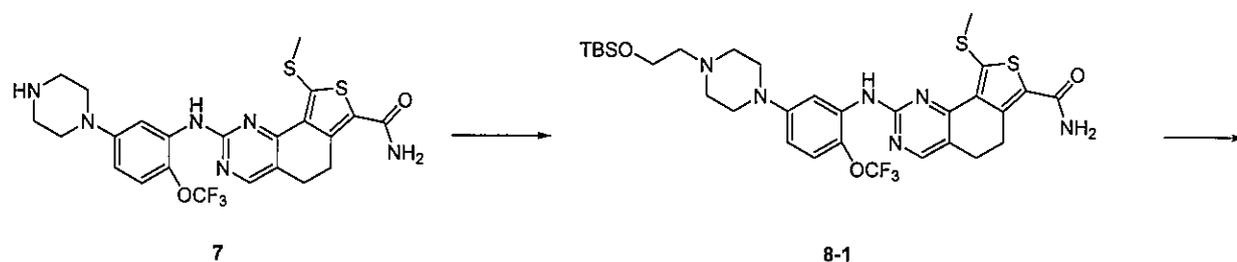
LCMS : m/z (ESI) = 537.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.46 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 3.08 - 3.15 (m, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 4 H), 2.79 - 2.84 (m, 4 H), 2.71 - 2.76 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H)。

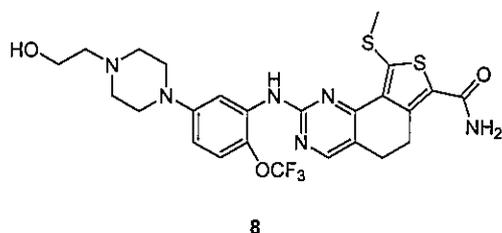
【0168】

実施例 8

【化17】



30



40

【0169】

ステップ1：化合物8-1の合成

化合物7 (80 mg、149.09 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (5 mL) 及びジメチルスルホキシド (2.5 mL) の混合溶液に溶解させ、トリエチルアミン (15.09 mg、149.09 μmol 、20.75 μL 、1 eq) でpHを7 ~ 8に調節し、更に、酢酸 (35.81 mg、596.36 μmol 、34.11 μL 、4 eq) を加え、20 で2時間攪拌した。反応系を直接に減圧濃縮して乾燥させた後、粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge Prep OBD分取クロマトグラフ；カラム：C18 150 x 4.0 mm x 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05%のアンモニア水)、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：20% ~ 50%、8分間実行。) で分離・精製して化合物8-1を得た。

50

q) で pH を 5 ~ 6 に調節し、0 で (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド (64.97 mg、372.72 μmol 、71.01 μL 、2.5 eq) を加え、0.5 時間攪拌し、0 でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (69.52 mg、328.00 μmol 、2.2 eq) を加え、得られた反応溶液を 20 で 2 時間攪拌した。反応系に水 (3 mL) を加え、更に、酢酸エチル (5 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開剤: ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) で分離・精製して化合物 8 - 1 を得た。

【0170】

化合物 8 - 1 の特性は下記の通りである:

10

LCMS: m/z (ESI) = 695.20 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.31 (s, 1 H), 8.20 - 8.27 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 6.47 - 6.56 (m, 1 H), 5.65 - 5.75 (m, 2 H), 3.86 - 4.01 (m, 2 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 3.21 - 3.35 (m, 4 H), 2.81 - 2.99 (m, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 1.24 - 1.29 (m, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H)。

20

【0171】

ステップ 2: 化合物 8 の合成

化合物 8 - 1 (100 mg、143.90 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に溶解させ、1 M のフッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液 (287.81 μL 、2 eq) を加え、20 で 16 時間攪拌した。反応系に水 (20 mL) を加えて洗浄し、酢酸エチル (25 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得、分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters Xbridge Prep OBD 分取クロマトグラフ; カラム: C18 150 \times 4.0 mm \times 10 μm ; 移動相 A: 10 mM の炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05% のアンモニア水を含む)、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B% : 20% ~ 50%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 8 を得た。

30

【0172】

化合物 8 の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 581.20 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.44 - 8.48 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.49 - 7.52 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 6.68 - 6.72 (m, 1 H), 4.39 - 4.45 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.09 - 3.17 (m, 6 H), 2.71 - 2.77 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 4 H), 2.40 - 2.46 (m, 2 H)。

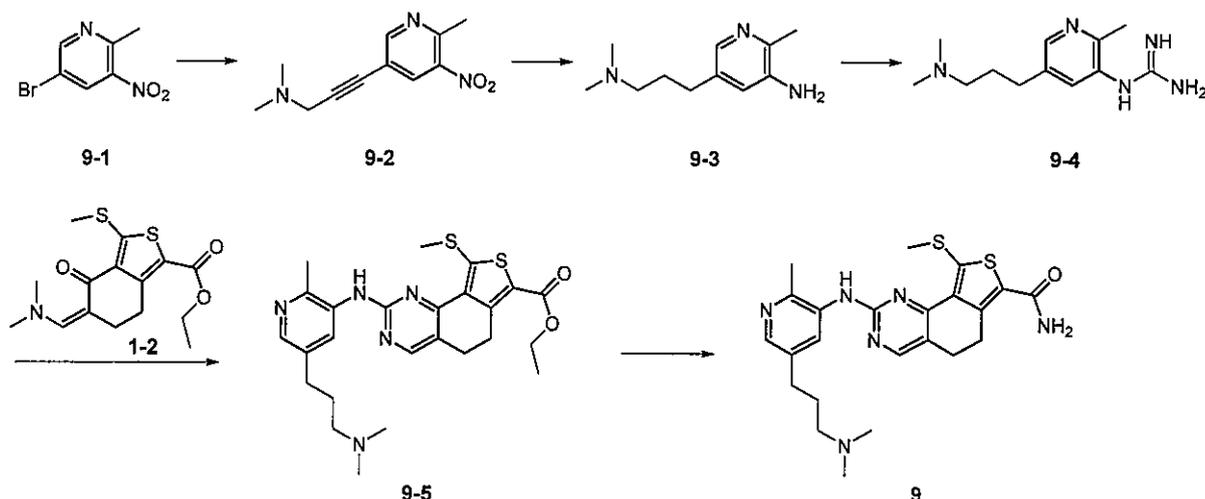
40

【0173】

実施例 9

50

【化18】



10

【0174】

ステップ1：化合物9-2の合成

反応フラスコに化合物9-1 (2.4 g、11.06 mmol、1 eq)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (194.06 mg、276.47 μ mol、0.025 eq)、ヨウ化第一銅 (105.31 mg、552.94 μ mol、0.05 eq)を加え、次に、ジエチルアミン(25 mL)及び1-ジメチルアミノ-2-プロピン(1.15 g、13.82 mmol、1.47 mL、1.25 eq)を加え、窒素ガスで保護し、60 で3時間撹拌した。反応完了後20 に冷却させ、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出：石油エーテル：酢酸エチル=100：0~0：100)で精製して化合物9-2を得た。

20

【0175】

化合物9-2の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 220.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.38 (s, 6 H), 2.84 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 8.24 - 8.26 (m, 1 H), 8.69 - 8.75 (m, 1 H)。

30

【0176】

ステップ2：化合物9-3の合成

マイクロアルゴンガスの環境で、ラネーニッケル(1.4 g、16.34 mmol、2.56 eq)、エタノール(50 mL)及び化合物9-2(1.4 g、6.39 mmol、1 eq)を加え、反応溶液を水素ガス(15 psi)の条件下で25 で4時間撹拌した。濾過し、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール=100：0~95：5)で精製して化合物9-3を得た。

40

【0177】

化合物9-3の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 194.1 [M+H]⁺。

ステップ3：化合物9-4の合成

化合物9-3を6 Mの塩酸水溶液(517.36 μ L、6 eq)に溶解させ、更に、アミノニトリル(174.00 mg、4.14 mmol、174.00 μ L、8 eq)を加え、60 で1時間撹拌した。反応溶液に水(5 mL)及びジクロロメタン(5 mL)を加え、分離し、水相に水酸化ナトリウム固体を加えて水相のpHを12を超えるように調節した後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(HPLC製造方法：Waters Xbridge Prep OBD分取クロマトグラフ

50

; カラム: C18 150 × 40 mm × 10 μm; 移動相 A: 10 mM の炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05% のアンモニア水を含む)、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 1% ~ 15%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 9-4 を得た。

【0178】

化合物 9-4 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 236.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.56 - 1.63 (m, 2 H), 2.08 (s, 6 H), 2.10 - 2.18 (m, 5 H), 2.40 - 2.47 (m, 2 H), 5.08 (s, 4 H), 6.77 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H).

10

【0179】

ステップ 4: 化合物 9-5 の合成

化合物 9-4 (40 mg、169.98 μmol、1 eq) を N,Nジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、次に、化合物 1-2 (76.09 mg、169.98 μmol、1 eq) を加え、110 で 12 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL)、飽和食塩水 (5 mL) 及び水 (5 mL) を加え、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters Xbridge BEH 分取クロマトグラフ; カラム: C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相 A: 0.04% の塩酸水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 30% ~ 50%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 9-5 を得た。

20

【0180】

化合物 9-5 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 498.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.09 - 1.23 (m, 3 H), 1.92 - 2.07 (m, 2 H), 2.33 - 2.36 (m, 3 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.68 - 2.72 (m, 6 H), 2.73 - 2.81 (m, 2 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 3.04 - 3.13 (m, 2 H), 4.02 - 4.17 (m, 2 H), 8.01 - 8.14 (m, 1 H), 8.24 - 8.36 (m, 1 H), 8.43 - 8.55 (m, 1 H).

30

【0181】

ステップ 5: 化合物 9 の合成

化合物 9-5 (24 mg、48.22 μmol、1 eq) を 1 M の濃度のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (964.49 μL、20 eq) に溶解させ、次に、塩化アンモニウム (25.80 mg、482.24 μmol、10 eq) を加え、窒素ガスで保護した後、20 で 16 時間攪拌した。メタノール (5 mL) を加えてクエンチングさせた後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters Xbridge BEH 分取クロマトグラフ; カラム: C18 100 × 30 mm × 10 μm; 移動相 A: 0.1% の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 15% ~ 45%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 9 を得た。

40

【0182】

化合物 9 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 469.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H), 2.33 - 2.37 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.58 - 2.63 (m, 2 H), 2.70 - 2.80 (m, 2 H), 3.

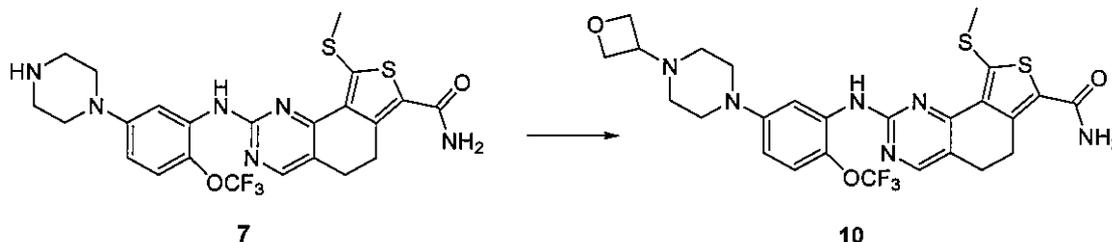
50

1.5 - 3.23 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

【0183】

実施例 10

【化19】



10

【0184】

ステップ1：化合物10の合成

化合物7 (10 mg、18.64 μmol、1 eq) をジクロロエタン (0.5 mL) に溶解させた後、3-オキサタン (1.48 mg、20.50 μmol、1.1 eq) を加え、次に、テトラエトキシチタン (4.25 mg、18.64 μmol、3.86 μL、1 eq) を加え、得られた反応溶液を 20 で1時間攪拌し、次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.34 mg、20.50 μmol、1.1 eq) を加え、20 で12時間攪拌した。反応系に水 (5 mL) を加え、大量の白色のフロックを析出させ、次に、酢酸エチル (5 mL x 5) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：Prep sunfire C18 100 x 30 mm x 10 μm；移動相A：0.1%の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：35%~50%、8分間実行。) で分離・精製して化合物10を得た。

20

【0185】

化合物10の特性：

30

LCMS： m/z (ESI) = 593.20 [M+H]⁺。

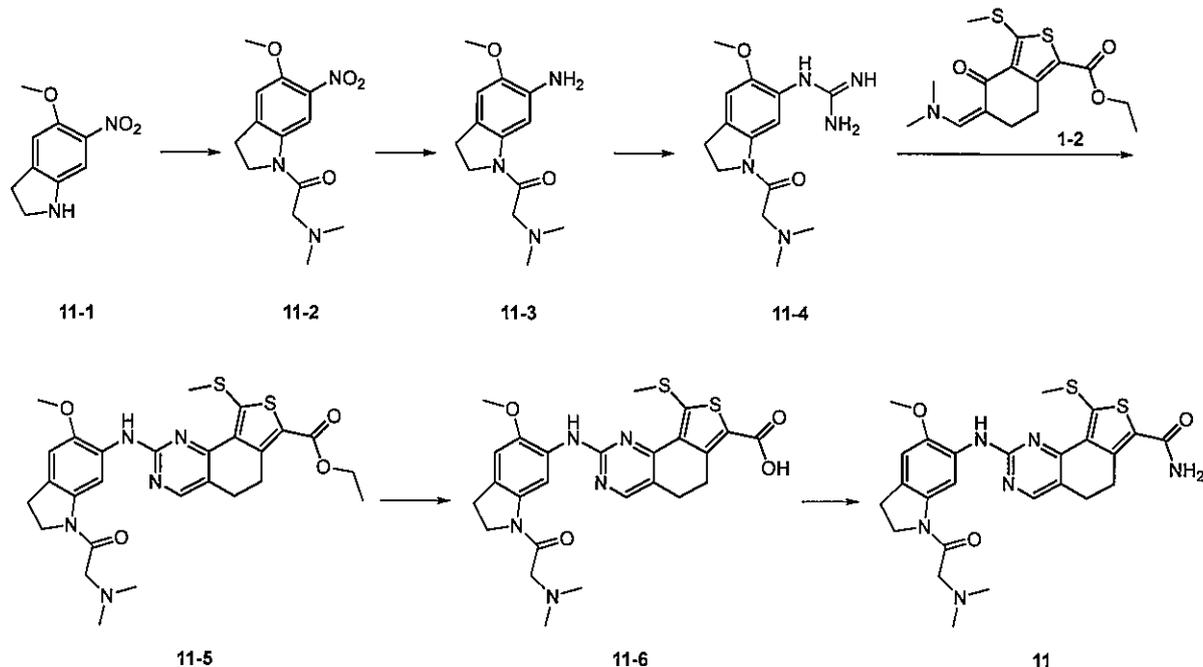
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.29 (s, 1 H), 7.95 - 7.99 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 4.70 - 4.75 (m, 2 H), 4.62 - 4.66 (m, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 3.27 - 3.30 (m, 4 H), 3.21 (t, J = 7.20 Hz, 2 H), 2.80 - 2.85 (m, 2 H), 2.60 - 2.65 (m, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 4 H)。

【0186】

40

実施例 11

【化 2 0】



10

20

【 0 1 8 7】

ステップ 1 : 化合物 11 - 2 の合成

化合物 11 - 1 (2 g、10.30 mmol、1 eq) 及び炭酸カリウム (2.85 g、20.60 mmol、2 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、反応混合物を窒素ガスの保護下で 0 に冷却させ、次に、臭化プロモアセチル (3.12 g、15.45 mmol、1.34 mL、1.5 eq) を加え、0 で 10 分間攪拌し、次に、0 で 40 % のジメチルアミン水溶液 (3.48 g、30.90 mmol、3.91 mL、3 eq) を加え、0 で 10 分間攪拌した。反応溶液を氷水 (200 mL) にゆっくりと注いでクエンチングさせ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (100 mL × 3) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン / メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) で精製して化合物 11 - 2 を得た。

30

【 0 1 8 8】

化合物 11 - 2 の特性は下記の通りである :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.67 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.26 (t, $J = 8.60$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.16 - 3.32 (m, 4 H), 2.41 (s, 6 H)。

40

【 0 1 8 9】

ステップ 2 : 化合物 11 - 3 の合成

マイクロアルゴンガスの環境で、10 % の湿式パラジウム炭素 (1 g) を加え、次に、無水メタノール (2 mL)、化合物 11 - 2 (1 g、3.58 mmol、1 eq) を順次に加え、反応溶液を水素ガス (15 psi) の条件下で、40 で 12 時間攪拌した。反応溶液を珪藻土を敷いた漏斗を通し、ケーキをメタノール (50 mL × 2) で濯ぎ、濾液を収集し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : 石油エーテル / 酢酸エチル + 0.5 % のアンモニア水 = 100 : 0 ~ 0 : 100) で精製して化合物 11 - 3 を得た。

【 0 1 9 0】

50

化合物 11 - 3 の特性 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.55 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.95 - 4.19 (m, 2 H), 3.65 - 3.71 (m, 3 H), 3.13 (s, 2 H), 2.87 - 3.04 (m, 2 H), 2.25 (s, 6 H)。

【0191】

ステップ 3 : 化合物 11 - 4 の合成

化合物 11 - 3 (200 mg、802.22 μmol 、1 eq) を 6 M の塩酸水溶液 (802.22 μL 、6 eq) に溶解させ、次に、アミノニトリル (269.80 mg、6.42 mmol、269.80 μL 、8 eq) を加え、100 に昇温させて 2 時間攪拌し、次に、アミノニトリル (134.90 mg、3.21 mmol、134.90 μL 、4 eq) を加え、反応溶液を 100 で 12 時間攪拌して反応させた。反応溶液に水 (10 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) を加え、抽出し、分離して水相を収集し、水相を飽和水酸化ナトリウム水溶液で pH を 11 に調節した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters 2767 / QDa 分取クロマトグラフ; カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相 A: 0.1% の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B% : 1% ~ 25%、10 分間実行。) で分離・精製して化合物 11 - 4 を得た。

10

20

【0192】

化合物 11 - 4 の特性 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.61 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.50 (s, 3 H), 4.12 (t, $J = 8.40$ Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.14 (s, 2 H), 3.05 (t, $J = 8.40$ Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H)。

【0193】

ステップ 4 : 化合物 11 - 5 の合成

化合物 1 - 2 (67.02 mg、205.94 μmol 、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させた後、化合物 11 - 4 (60 mg、205.94 μmol 、1 eq) を加え、110 で 16 時間攪拌して反応させた。反応溶液を水 (30 mL) に注いでクエンチングさせ、次に、酢酸エチル (15 mL \times 3) を加えて抽出し、分離し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水 (15 mL \times 3) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開剤: ジクロロメタン / メタノール = 10 : 1) で分離・精製して化合物 11 - 5 を得た。

30

【0194】

化合物 11 - 5 の特性 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) : 9.25 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.35 (q, $J = 7.20$ Hz, 2 H), 4.18 (t, $J = 8.20$ Hz, 2 H), 3.82 - 3.95 (m, 3 H), 3.60 (s, 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 2 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 3.09 - 3.16 (m, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 1.40 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H)。

40

【0195】

ステップ 5 : 化合物 11 - 6 の合成

50

化合物 11 - 5 (50 mg、90.30 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (4 mL) 及び無水エタノール (1 mL) に溶解させ、次に、水酸化リチウム一水和物 (18.95 mg、451.51 μmol 、5 eq) を水 (1 mL) に溶解させて反応溶液に加え、40 で5時間撹拌した。反応溶液を1Mの希塩酸でpHを7に調節した後、冷凍乾燥させて化合物 11 - 6を得た。

【 0196 】

化合物 11 - 6 の特性 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 10.35 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.45 (d, $J = 4.40$ Hz, 2 H), 4.10 (t, $J = 8.20$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.17 - 3.24 (m, 4 H), 2.88 (d, $J = 4.40$ Hz, 6 H), 2.79 (t, $J = 7.00$ Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H)。 10

【 0197 】

ステップ 6 : 化合物 11 の合成

化合物 11 - 6 (110 mg、209.27 μmol 、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、次に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (81.14 mg、627.80 μmol 、109.35 μL 、3 eq)、2 - (7 - アゾベンゾトリアゾール) - N, N, N, N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (103.44 mg、272.05 μmol 、1.3 eq)、炭酸水素アンモニウム (49.63 mg、627.80 μmol 、51.70 μL 、3 eq) を順次に加え、窒素ガスの保護下で20 で2時間撹拌した。反応溶液を直接に濾過し、濾液を収集し、濾液を分取 HPLC (HPLC 製造方法 : Waters 2767 / QDa 分取クロマトグラフ ; カラム : Phenomenex C18 80 x 40 mm x 3 μm ; 移動相 A : 0.1 % の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相 B : アセトニトリル ; 実行勾配 : B % : 30 % ~ 60 %、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 11 を得た。 20

【 0198 】

化合物 11 の特性 :

LCMS : m/z (ESI) = 525.30 [M + H]⁺。 30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 8.67 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 4.16 (t, $J = 8.20$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 3.11 (t, $J = 7.20$ Hz, 4 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H)。

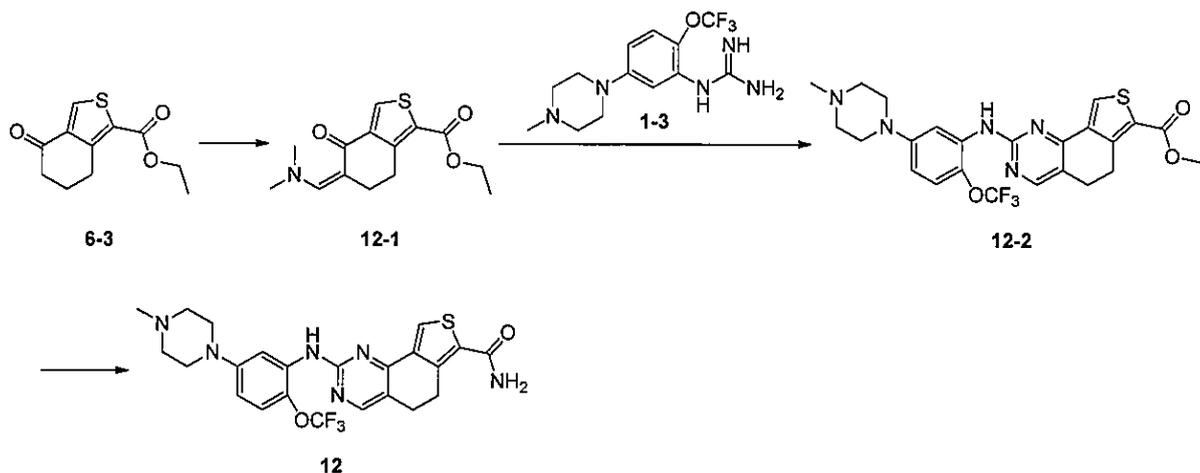
【 0199 】

実施例 12

40

50

【化 2 1】



10

【0200】

ステップ 1：化合物 12-1 の合成

化合物 6-3 (200 mg、891.76 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (4 mL) に溶解させ、次に、tert-ブトキシピス (ジメチルアミノ) メタン (466.25 mg、2.68 mmol、552.43 μL 、3 eq) を加え、窒素ガスの保護下で 80 で 2 時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 12-1 を得た。

20

【0201】

化合物 12-1 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 253.2 [M-26]⁺。

【0202】

ステップ 2：化合物 12-2 の合成

化合物 12-1 (100 mg、357.97 μmol 、1 eq) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、次に、化合物 1-3 (113.59 mg、357.97 μmol 、1 eq) を加え、110 で 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2) で精製して化合物 12-2 を得た。

30

【0203】

化合物 12-2 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 534.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.62 (s, 4 H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.26 - 3.43 (m, 6 H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.50 - 6.55 (m, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.40 - 8.46 (m, 1 H)。

40

【0204】

ステップ 3：化合物 12 の合成

化合物 12-2 (135 mg、253.02 μmol 、1 eq) を 1 M の濃度のリチウムピス (トリメチルシリル) アミドテトラヒドロフラン溶液 (2 mL、7.90 eq) に溶解させ、次に、塩化アンモニウム (54.14 mg、1.01 mmol、4 eq) を加え、20 で 1 時間攪拌した。反応溶液を直接に減圧濃縮して溶媒を乾燥させた後メタノール (2 mL) を加え、続いて減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物

50

を分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters 2767/QDa 分取クロマトグラフ; カラム: Phenomenex C18 80 x 40 mm x 3 μm; 移動相 A: 0.1% の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 25% ~ 55%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 12 を得た。

【0205】

化合物 12 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 505.1 [M+H]⁺.

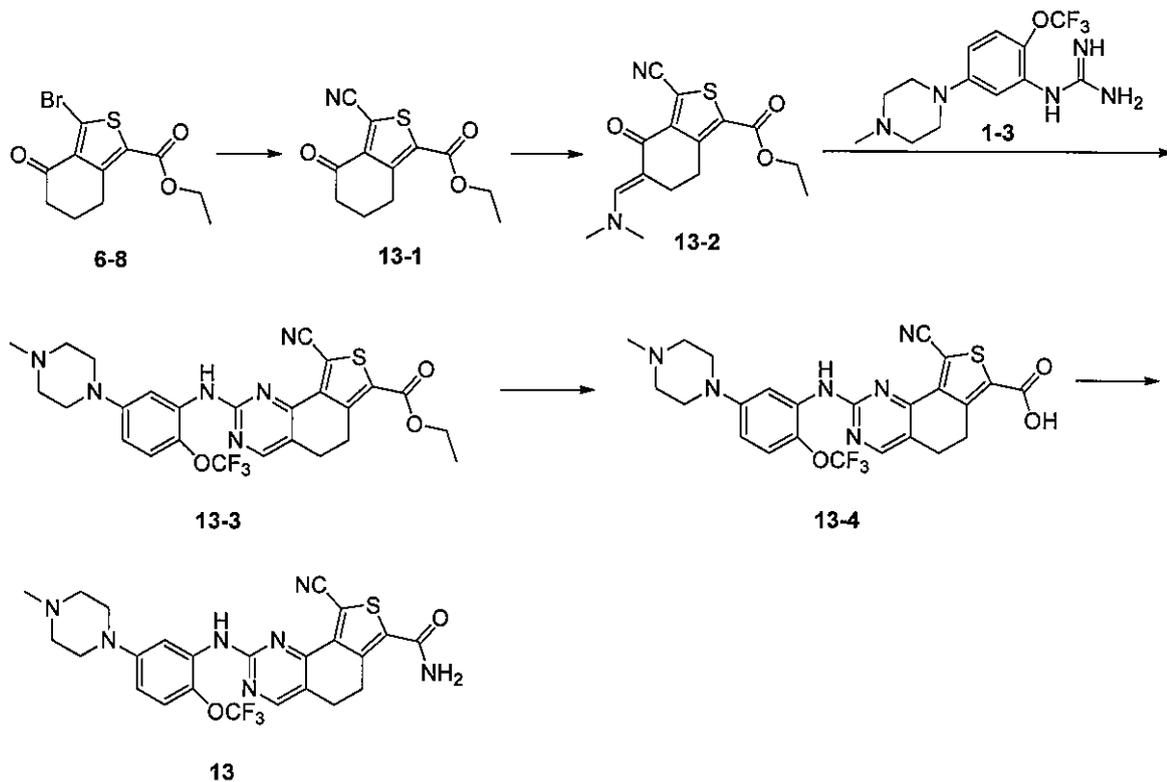
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.39 (s, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 4 H), 2.90 (t, J = 7.15 Hz, 2 H), 3.26 - 3.38 (m, 6 H), 5.65 (d, J = 5.77 Hz, 2 H), 6.55 (dd, J = 9.03, 3.01 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.91, 1.51 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 2.89 Hz, 1 H).

10

【0206】

実施例 13

【化 2 2】



20

30

【0207】

ステップ 1: 化合物 13-1 の合成

化合物 6-8 (300 mg、989.54 μmol、1 eq) を N,N-ジメチルホルムアミド (4.5 mL) に溶解させ、次に、シアン化第一銅 (265.88 mg、2.97 mmol、648.49 μL、3 eq) 及びヨウ化カリウム (32.85 mg、197.91 μmol、0.2 eq) を加え、窒素ガスの保護下で 140 °C で 0.5 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (20 mL) 及び水 (20 mL) を加え、濾過し、濾液を分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出: 石油エーテル/酢酸エチル = 100:0 ~ 90:10) で精製して化合物 13-1 を得た。

40

【0208】

50

化合物 13 - 1 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 250.2 [M + 1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.15 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.59 - 2.77 (m, 2 H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

【0209】

ステップ 2：化合物 13 - 2 の合成

化合物 13 - 1 (145 mg、581.66 μmol、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (6 mL) に溶解させ、次に、tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (304.12 mg、1.74 mmol、360.33 μL、3 eq) を加え、80 で 3 時間攪拌した。反応溶液を直接に減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 13 - 2 を得た。

【0210】

化合物 13 - 2 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 305.2 [M + H]⁺。

【0211】

ステップ 3：化合物 13 - 3 の合成

化合物 13 - 2 (177 mg、581.54 μmol、1 eq) を DMF (4.5 mL) に溶解させ、次に、化合物 1 - 3 (184.53 mg、581.54 μmol、1 eq) を加え、110 で 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物 13 - 3 を得た。

【0212】

化合物 13 - 3 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 559.3 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.62 (s, 4 H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.17 - 3.44 (m, 6 H), 4.42 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.51 - 6.62 (m, 1 H), 7.10 - 7.19 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H)。

【0213】

ステップ 4：化合物 13 - 4 の合成

化合物 13 - 3 (200 mg、358.05 μmol、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させ、次に、水酸化リチウム一水和物 (45.07 mg、1.07 mmol、3 eq) 及び水 (1 mL) を加え、40 で 1 時間攪拌し、反応溶液を直接に濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 13 - 4 を得た。

【0214】

化合物 13 - 4 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 531.1 [M + 1]⁺。

【0215】

ステップ 5：化合物 13 の合成

化合物 13 - 4 (200 mg、376.99 μmol、1 eq) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、次に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (146.17 mg、1.13 mmol、196.99 μL、3 eq)、2 - (7 - アゾベンゾトリアゾール) - N, N, N, N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (215.01 mg、565.48 μmol、1.5 eq)、炭酸水素アンモニウム (89

. 41 mg、1.13 mmol、93.13 μ L、3 eq) を順次に加え、20 5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL) と水 (5 mL) 及び飽和食塩水 (5 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters 2767 / QDa 分取クロマトグラフ; カラム: Phenomenex C18 75 x 30 mm x 3 μ m; 移動相 A: 0.1% の炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 25% ~ 55%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 13 を得た。

【0216】

化合物 13 の特性は下記の通りである:

10

LCMS: m/z (ESI) = 530.1 [M+1]⁺.

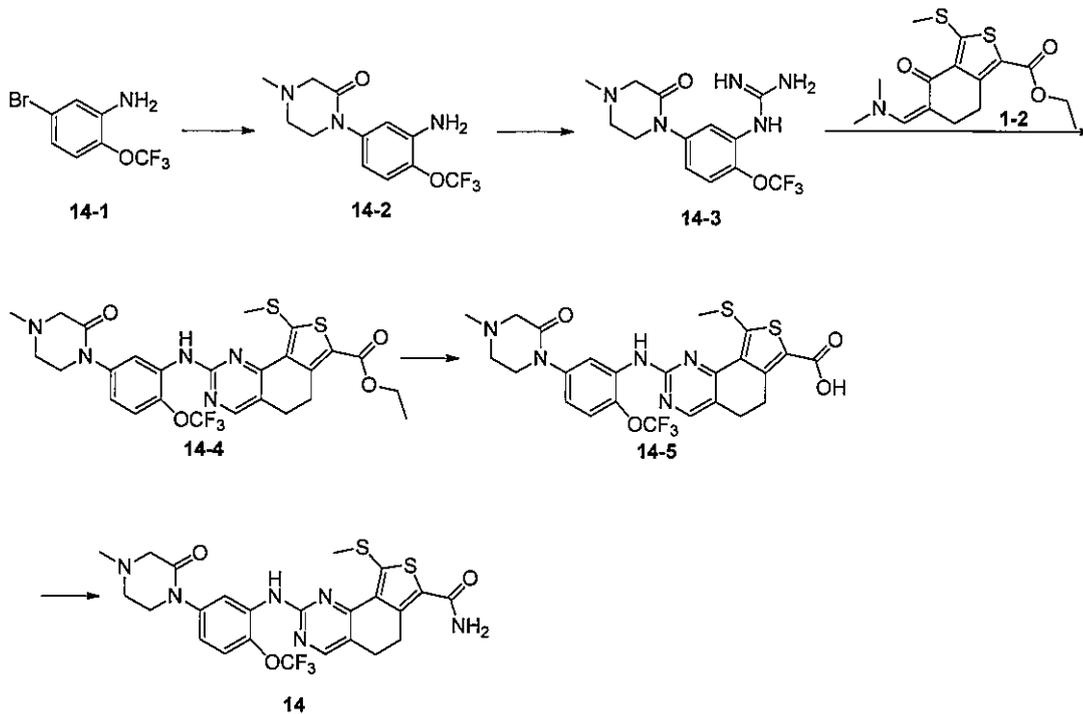
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3 H), 2.52 - 2.70 (m, 4 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 3.12 - 3.43 (m, 6 H), 5.81 (s, 2 H), 6.49 - 6.61 (m, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.05 - 8.19 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H).

【0217】

実施例 14

【化23】

20



30

40

【0218】

ステップ 1: 化合物 14-2 の合成

化合物 14-1 (2 g、7.81 mmol、1.1 eq) を 1,4-ジオキサン (30 mL) に溶解させ、次に、1-メチル-3-オキソピペラジン (810.63 mg、7.10 mmol、1 eq) を加え、窒素ガスで 3 回置換し、炭酸セシウム (4.63 g、14.20 mmol、2 eq) を加え、更に窒素ガスで置換し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (626.02 mg、7.10 mmol、775.73 μ L、1 eq) を加え、最後に窒素ガスで置換し、ヨウ化第一銅 (676.26 mg、3.55 mmol、0.5 eq) を加え、120 で 16 時間攪拌して反応させた。1-メチル-3-オキソピペラジン (810.63 mg、7.10 mmol、1 eq) 及びヨウ化第一銅 (676.26

50

mg、3.55 mmol、0.5 eq)を加え、120 で24時間撹拌を続けた。反応系に水(50 mL)を加え、分離し、水相を酢酸エチル(70 mL×3)で抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール=100:0~90:10)で精製して化合物14-2を得た。

【0219】

化合物14-2の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 290.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.41 (s, 3 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (t, J = 5.20 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 6.58 - 6.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 - 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 - 7.15 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1 H)。

10

【0220】

ステップ2：化合物14-3の合成

化合物14-2(300 mg、1.04 mmol、1 eq)に6 Mの塩酸水溶液(1.20 mL、6.94 eq)を加え、次に、アミノニトリル(348.82 mg、8.30 mmol、348.82 μL、8 eq)を加え、60 で16時間撹拌した。反応系に水(2 mL)を加えて希釈し、酢酸エチル(5 mL×2)で抽出し、分離した。水相を1 Mの水酸化カリウム水溶液でpH = 13に調節し、次に、更に酢酸エチル(5 mL×3)で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物14-3を得た。

20

【0221】

化合物14-3の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 332.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.26 (s, 3 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 3.60 - 3.67 (t, J = 5.20 Hz, 2 H), 5.27 - 5.34 (m, 2 H), 5.36 - 5.45 (m, 2 H), 6.81 - 6.89 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H)。

30

【0222】

ステップ3：化合物14-4の合成

化合物14-3(196.47 mg、603.70 μmol、1 eq)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に化合物1-2(200 mg、603.70 μmol、1 eq)を加え、110 で16時間撹拌して反応させた。反応系に水(5 mL)を加えて洗浄し、次に、酢酸エチル(5 mL×3)を加えて抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をTLCプレート(展開剤：ジクロロメタン/メタノール=10:1)で分離して化合物14-4を得た。

40

【0223】

化合物14-4の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 594.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.26 - 1.33 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.63 - 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.18 - 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.07 - 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

50

z , 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H)。

【0224】

ステップ4：化合物14-5の合成

化合物14-4 (80 mg、134.76 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (1.6 mL) 溶液に溶解させ、無水エタノール (0.4 mL)、水 (0.4 mL) を加え、次に、水酸化リチウム水和物 (28.28 mg、673.81 μmol 、5 eq) を加え、窒素ガスで3回パーキングし、添加完了後、温度を45 に上昇させて5時間撹拌した。1 Mの塩酸水溶液で反応系のpHを7に調節し、次に、反応系の有機溶媒を水ポンプでスピン乾燥させ、残りの水溶液を更に凍結乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物にメタノール (5 mL) を加え、5分間超音波処理し、濾過し、ケーキを水ポンプで乾燥させて化合物14-5を得た。

10

【0225】

化合物14-5の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 566.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.55 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.75 - 2.80 (m, 4 H), 3.14 (s, 2 H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.77 - 3.85 (m, 2 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H)。

20

【0226】

ステップ5：化合物14-6の合成

化合物14-5 (30 mg、53.04 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、0 で塩化オキサリル (53.86 mg、424.34 μmol 、37.14 μL 、8 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、次に、N,N-ジメチルホルムアミド (387.71 μg 、5.30 μmol 、4.08 e-1 μL 、0.1 eq) を加え、0 で0.5時間撹拌した。20 で反応系を25%のアンモニア水 (5 mL) に注ぎ、0.5時間撹拌した。反応系に酢酸エチル (15 mL x 4) を加えて抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：Phenomenex C18 100 x 30 mm x 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウムの水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配B%：20% ~ 55%、10分) で分離・精製して化合物14を得た。

30

【0227】

化合物14の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 565.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.29 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.69 - 2.79 (m, 4 H), 3.07 - 3.16 (m, 4 H), 3.63 - 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 8.19 - 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H)。

40

【0228】

実施例15

50

水硫酸ナトリウムで乾燥させた後濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、化合物 15 - 4 を得た。

【0232】

化合物 15 - 4 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 678.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.30 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 6.32 - 6.44 (m, 1 H), 4.19 - 4.46 (m, 4 H), 3.71 - 4.14 (m, 2 H), 3.21 - 3.47 (m, 4 H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.65 (s, 4 H), 1.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 1.36 - 1.43 (m, 12 H)。

10

【0233】

ステップ 3 : 化合物 15 - 5 の合成

化合物 15 - 4 (150 mg、221.32 μmol、1 eq) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、次に、トリフルオロ酢酸 (770.00 mg、6.75 mmol、0.5 mL、30.51 eq) を加え、20 で 16 時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を乾燥させた。粗生成物に水 (10 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH を 8 以上に調節した後、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化合物 15 - 5 を得た。

20

【0234】

化合物 15 - 5 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 578.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.31 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 6.33 - 6.35 (m, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.36 - 4.40 (m, 2 H), 3.92 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.51 - 3.73 (m, 4 H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 1.60 - 1.65 (m, 1 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

30

【0235】

ステップ 4 : 化合物 15 - 6 の合成

化合物 15 - 5 (120 mg、207.74 μmol、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (6.5 mL) に溶解させ、37% の純度のホルムアルデヒド水溶液 (238.46 mg、2.94 mmol、218.77 μL、14.14 eq) を加え、次に、酢酸 (229.45 mg、830.97 μmol、218.52 μL、4 eq) を加え、25 で 15 分間攪拌し、次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (176.12 mg、830.97 μmol、4 eq) を加え、窒素ガスの保護下で 25 で、45 分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL) と水 (5 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物 15 - 6 を得た。

40

【0236】

化合物 15 - 6 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 592.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.32 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 - 7.22 (m, 1 H), 6.34 - 6.40 (m, 1 H), 4.36 - 4.40 (m, 2 H), 4.04 (d, J = 4.1

50

Hz, 2 H), 3.54 - 3.74 (m, 4 H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0237】

ステップ5：化合物15の合成

化合物15-6 (90 mg、152.11 μmol、1 eq) 及び塩化アンモニウム (48.82 mg、912.68 μmol、6 eq) を1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのn-ヘキサン溶液(1.52 mL、10 eq)に溶解させ、窒素ガスの環境下で、20 で2時間撹拌した。反応溶液にメタノール(3 mL)を加えてクエンチングさせた後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて、粗生成物を分取HPLC(HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：Phenomenex C18 100×30 mm×10 μm；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウムの水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：アセトニトリル%：15%～85%、8分)で分離・精製して化合物15を得た。

10

【0238】

化合物15の特性：

LCMS：m/z (ESI) = 563.2 [M+H]⁺。

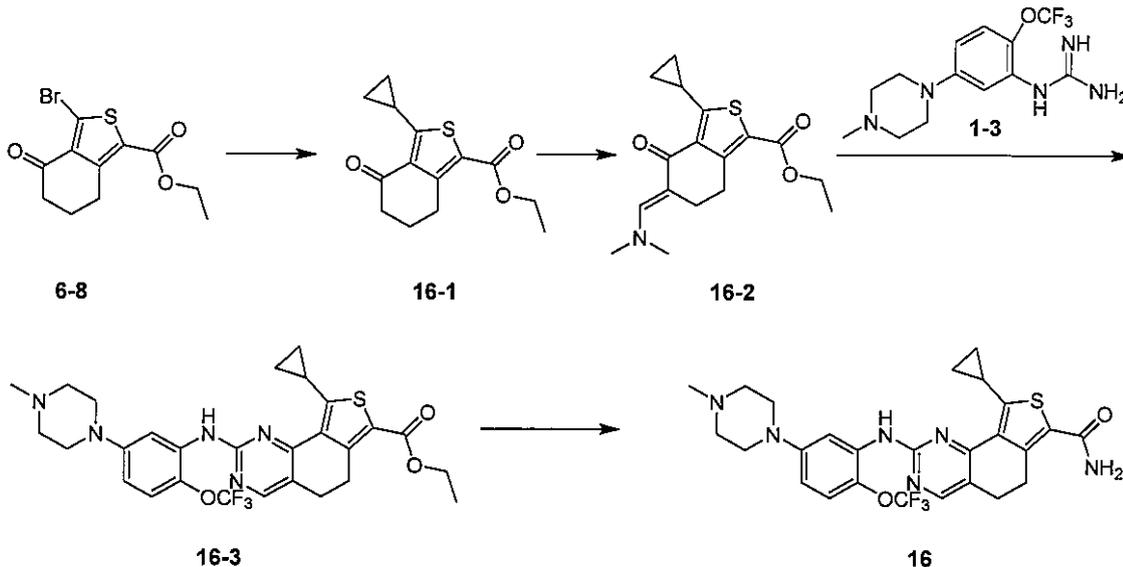
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.30 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.50 - 6.55 (m, 1 H), 3.60 - 3.80 (m, 4 H), 3.44 - 3.57 (m, 2 H), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.50 - 2.72 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

20

【0239】

実施例16

【化25】



30

40

【0240】

ステップ1：化合物16-1の合成

反応フラスコに化合物6-8 (400 mg、1.32 mmol、1 eq)、シクロプロピルボロン酸 (147.33 mg、1.72 mmol、1.3 eq)、リン酸カリウム (1.01 g、4.75 mmol、3.6 eq)、酢酸パラジウム (29.62 mg、131.94 μmol、0.1 eq)、トリシクロヘキシルホスフィン (111.00 mg、

50

395.82 μmol 、128.32 μL 、0.3 eq)を加え、次に、無水トルエン(12 mL)及び水(0.6 mL)を加え、窒素ガスで3回パーキングし、80 で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出:ジクロロメタン/メタノール=100:0~90:10)で精製して化合物16-1を得た。

【0241】

化合物16-1の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 265.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 3.41 (s, 1 H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.50 - 2.65 (m, 2 H), 2.05 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 - 1.32 (m, 2 H), 0.77 - 0.91 (m, 2 H)。

【0242】

ステップ2: 化合物16-2の合成

化合物16-1(225 mg、851.18 μmol 、1 eq)を無水テトラヒドロフラン(4.5 mL)に溶解させ、次に、tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(445.04 mg、2.55 mmol、527.30 μL 、3 eq)を加え、80 で20時間攪拌した。反応完了後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物化合物16-2を得、精製せず、直接次の反応に使用した。

【0243】

化合物16-2の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 293.1 [M-26]⁺。

【0244】

ステップ3: 化合物16-3の合成

化合物16-2(270 mg、845.29 μmol 、1 eq)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.5 mL)に溶解させ、次に、化合物1-3(268.22 mg、845.29 μmol 、1 eq)を加え、110 で20時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に酢酸エチル(50 mL)及び水(50 mL)を加え、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出:ジクロロメタン/メタノール=100:0~90:10)で精製して化合物16-3を得た。

【0245】

化合物16-3の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 574.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 6.52 - 6.54 (m, 1 H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.28 - 3.30 (m, 6 H), 2.79 - 2.82 (m, 2 H), 2.57 - 2.73 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.17 - 1.25 (m, 2 H), 0.82 - 0.90 (m, 2 H)。

【0246】

ステップ4: 化合物16の合成

化合物16-3(120 mg、209.19 μmol 、1 eq)及び塩化アンモニウム(67.14 mg、1.26 mmol、6 eq)を1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのn-ヘキサン溶液(2.09 mL、10 eq)に溶解させ、次に、窒素ガスの環境下で20 で1時間攪拌した。反応完了後、反応溶液にメタノール(3 mL)を加えてクエンチングさせ、次に、減圧濃縮して溶媒を乾燥させた。粗生成物を分取HPLC

10

20

30

40

50

(HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：Phenomenex C18 100×30mm×10μm；移動相A：10mMの炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配B%：15%～85%、8分)で分離・精製して化合物16を得た。

【0247】

化合物16の特性：

LCMS：m/z (ESI) = 545.3 [M+H]⁺。

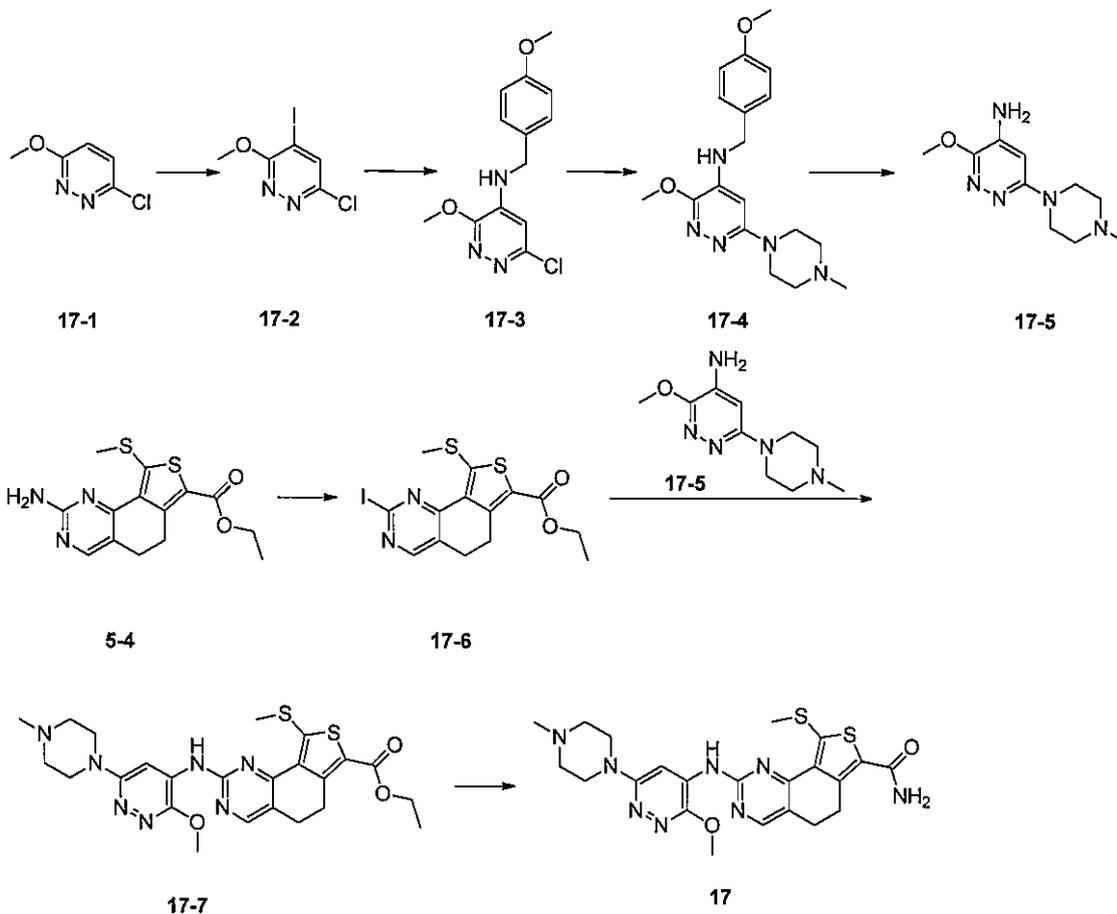
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.32 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 - 6.72 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 4 H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.67 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 1.04 - 1.10 (m, 2 H), 0.75 - 0.79 (m, 2 H)。

10

【0248】

実施例17

【化26】



20

30

40

【0249】

ステップ1：化合物17-2の合成

- 75 で、窒素ガスの保護下で、化合物17-1 (1.25 g、8.65 mmol、1 eq)の無水テトラヒドロフラン溶液 (5 mL)を0.1 Mのリチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンのテトラヒドロフラン溶液 (172.94 mL、2 eq)に加え、0.5時間攪拌し、次に、- 75 でヨード (2.59 g、10.20 mmol、2.06 mL、1.18 eq)を加え、3時間攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム水

50

溶液 (1 5 0 m L) を加えて洗浄し、分離し、酢酸エチル (1 0 0 m L × 3) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) で分離・精製して化合物 1 7 - 2 を得た。

【 0 2 5 0 】

化合物 1 7 - 2 の特性は下記の通りである :

L C M S : m/z (E S I) = 2 7 1 . 0 [M + H] ⁺ .

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 4 . 0 5 (s , 3 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) .

【 0 2 5 1 】

ステップ 2 : 化合物 1 7 - 3 の合成

化合物 1 7 - 2 (6 0 0 m g 、 2 . 2 2 m m o l 、 1 e q) のジメチルスルホキシド (1 2 m L) に p - メトキシベンジルアミン (9 1 2 . 9 9 m g 、 6 . 6 6 m m o l 、 8 6 1 . 3 1 μ L 、 3 e q) 、 フッ化カリウム (3 8 6 . 6 6 m g 、 6 . 6 6 m m o l 、 1 5 5 . 9 1 μ L 、 3 e q) を加え、 1 2 0 ° で 3 時間 攪拌した。反応系に水 (1 0 m L) を加え、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせて減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 6 0 : 4 0) で精製して化合物 1 7 - 3 を得た。

【 0 2 5 2 】

化合物 1 7 - 3 の特性は下記の通りである :

L C M S : m/z (E S I) = 2 7 9 . 9 [M + H] ⁺ .

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

H z , 2 H) , 6 . 4 5 (s , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 9 2 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 9 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 8 (m , 1 H) .

【 0 2 5 3 】

ステップ 3 : 化合物 1 7 - 4 の合成

化合物 1 7 - 3 (2 5 0 m g 、 8 9 3 . 7 5 μ m o l 、 1 e q) を 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) に溶解させ、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 6 - ジイソプロポキシ - 1 , 1 - ビフェニル (2 0 8 . 5 3 m g 、 4 4 6 . 8 7 μ m o l 、 0 . 5 e q) 、 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 6 - ジイソプロポキシ - 1 , 1 - ビフェニル) [2 - (2 - アミノ - 1 , 1 - ビフェニル)] パラジウム (I I) (3 7 3 . 7 5 m g 、 4 4 6 . 8 7 μ m o l 、 0 . 5 e q) を加え、窒素ガスで 3 回置換し、更に、ナトリウム tert - ブトキシド (1 7 1 . 7 8 m g 、 1 . 7 9 m m o l 、 2 e q) 、 N - メチルピペラジン (1 7 9 . 0 4 m g 、 1 . 7 9 m m o l 、 1 9 8 . 2 7 μ L 、 2 e q) を加え、 1 1 0 ° で 4 時間 攪拌した。反応系に水 (1 0 m L) を加えて洗浄し、次に、酢酸エチル (1 0 m L × 4) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0) で精製して化合物 1 7 - 4 を得た。

【 0 2 5 4 】

化合物 1 7 - 4 の特性は下記の通りである :

L C M S : m/z (E S I) = 3 4 4 . 2 [M + H] ⁺ .

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2 . 3 6 (s , 3 H) , 2 . 4 9 - 2 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 4 7 - 3 . 5 0 (m , 4 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 4 . 0 8 (s , 3 H) , 4 . 2 3

- 4 . 3 0 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 5 . 9 3 (s , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 9 3 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 6 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) .

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

ステップ4：化合物17-5の合成

化合物17-4 (190 mg、553.25 μmol 、1 eq) にトリフルオロ酢酸 (6 mL) を加え、50 で16時間撹拌した。反応系を直接に減圧濃縮して粗生成物を得た。反応系に水 (5 mL) を加え、次に、ジクロロメタン (5 mL \times 3) で洗浄し、水相を1 Mの水酸化ナトリウム水溶液でpHを14に調節し、ジクロロメタン (20 mL \times 6) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物17-5を得た。

【0256】

化合物17-5の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 224.0 [M+H]⁺。 10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.35 (s, 3 H), 2.52 - 2.62 (m, 4 H), 3.40 - 3.44 (m, 4 H), 3.99 (s, 3 H), 6.30 (s, 1 H)。

【0257】

ステップ5：化合物17-6の合成

化合物5-4 (200 mg、622.24 μmol 、1 eq) のエチレングリコールジメチルエーテル (20 mL) にヨウ化セシウム (96.88 mg、684.47 μmol 、59.43 μL 、1.1 eq)、ヨード (86.86 mg、342.23 μmol 、68.94 μL 、0.55 eq)、ヨウ化第一銅 (37.92 mg、199.12 μmol 、0.32 eq)、亜硝酸イソamil (116.63 mg、995.59 μmol 、134.06 μL 、1.6 eq) を順次に加え、70 で18時間撹拌した。反応系にアンモニア水 (10 mL) を加えて洗浄し、次に、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物17-6を得た。

【0258】

化合物17-6の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 432.9 [M+H]⁺。 20

【0259】

ステップ6：化合物17-7の合成 30

化合物17-5 (50 mg、223.94 μmol 、1.5 eq) を1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解させ、化合物17-6 (64.54 mg、149.29 μmol 、1 eq)、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 (3.46 mg、5.97 μmol 、0.04 eq)、炭酸セシウム (145.93 mg、447.88 μmol 、3 eq) を加え、窒素ガスで3回置換した後、酢酸パラジウム (670.35 μg 、2.99 μmol 、0.02 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、110 で2時間撹拌した。反応系に水 (5 mL) を加え、更に酢酸エチル (10 mL \times 3) を加えて抽出し、分離し、有機相を直接に減圧濃縮して粗生成物を得た。TLCプレート (展開剤：ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) で精製して化合物17-7を得た。

【0260】 40

化合物17-7の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 528.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.29 - 1.32 (m, 3 H), 2.31 - 2.35 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.65 - 2.69 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.24 - 3.27 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.27 - 4.31 (m, 2 H), 8.04 - 8.13 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H)。

【0261】 50

ステップ7：化合物17の合成

化合物17-7 (35 mg、66.33 μmol 、1 eq) の無水テトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液に塩化アンモニウム (21.29 mg、397.98 μmol 、6 eq) を加え、次に、1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (663.30 μL 、10 eq) を加え、20 で2時間攪拌して反応させた。反応系に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：C18 100 \times 30 mm \times 10 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウムの水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配B%：10% ~ 40%、8分) で分離・精製して化合物17を得た。

【0262】

化合物17の特性は下記の通りである：

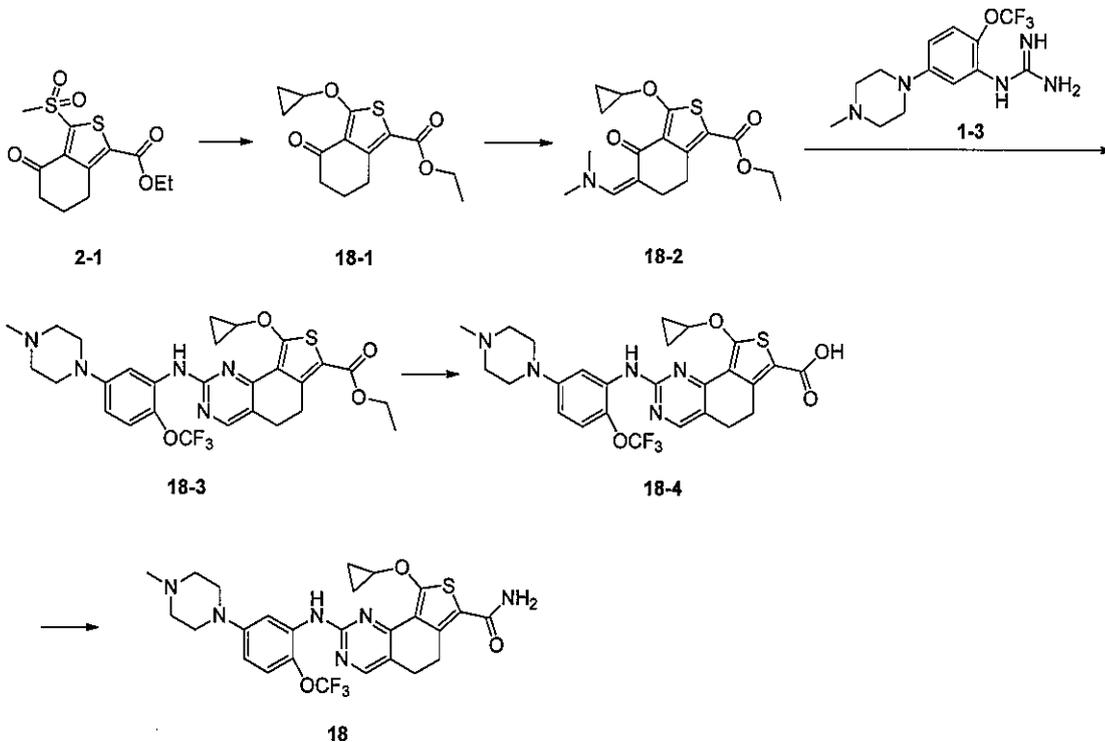
LCMS： m/z (ESI) = 499.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.22 (s, 3 H), 2.41 - 2.45 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.78 - 2.85 (m, 2 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 3.41 - 3.45 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 7.49 (s, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H)。

【0263】

実施例18

【化27】



【0264】

ステップ1：化合物18-1の合成

0 で窒素ガスの保護下で、シクロプロパノール (192.08 mg、3.31 mmol、2 eq) の無水テトラヒドロフラン溶液 (8 mL) に60%の純度の水素化ナトリウム (132.29 mg、3.31 mmol、2 eq) を加え、0 で0.5時間攪拌して反応させ、化合物2-1 (500 mg、1.65 mmol、1 eq) を加え、0 で1時

間反応を続けた。反応完了後、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィー (展開剤: 石油エーテル / 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) で分離して化合物 18 - 1 を得た。

【0265】

化合物 18 - 1 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 280.9 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.06 - 1.14 (m, 2 H), 1.33 - 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.96 - 2.06 (m, 2 H), 2.44 - 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.16 - 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 4.28 - 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

10

【0266】

ステップ 2: 化合物 18 - 2 の合成

化合物 18 - 1 を無水トルエン (10 mL) に溶解させ、tert - ブトキシピス (ジメチルアミノ) メタン (1.99 g、11.41 mmol、2.36 mL、2.0 eq) を加え、90 で 2 時間攪拌した。反応完了後、反応系に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物 18 - 2 を得た。

20

【0267】

化合物 18 - 2 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 308.9 [M - 26]⁺。

【0268】

ステップ 3: 化合物 18 - 3 の合成

化合物 18 - 2 (150 mg、447.20 μmol、1 eq) を N, Nジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、化合物 1 - 3 (141.90 mg、447.20 μmol、1 eq) を加え、110 で 4 時間攪拌して反応させた。反応完了後、反応系に水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (勾配溶出剤: ジクロロメタン / メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で分離・精製して化合物 18 - 3 を得た。

30

【0269】

化合物 18 - 3 の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 590.1 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.88 - 0.97 (m, 2 H), 1.05 - 1.14 (m, 2 H), 1.38 - 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.57 - 2.71 (m, 4 H), 2.78 - 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.26 - 3.36 (m, 6 H), 4.14 - 4.17 (m, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 6.46 - 6.52 (m, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.31 - 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1 H)。

40

【0270】

ステップ 4: 化合物 18 - 4 の合成

化合物 18 - 3 (100 mg、169.60 μmol、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (4 mL)、メタノール (1 mL) 及び水 (1 mL) の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (35.58 mg、847.99 μmol、5 eq) を加え、45 で 3 時間攪拌した。反応完了後、反応系を減圧濃縮して有機溶媒を除去し、更に、2 N の H

50

C18水溶液でpHを7に調節し、直接に減圧濃縮して化合物18-4を得た。

【0271】

化合物18-4の特性は下記の通りである：

LCMS: m/z (ESI) = 562.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.71 - 0.81 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.44 - 2.46 (m, 4 H), 2.57 - 2.63 (m, 2 H), 3.09 - 3.15 (m, 4 H), 3.17 - 3.22 (m, 2 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H)。

【0272】

ステップ5：化合物18の合成

化合物18-4 (171.77 mg, 1.35 mmol, 118.46 μL, 8 eq) を無水テトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、0 で塩化オキサリル (171.77 mg, 1.35 mmol, 118.46 μL, 8 eq) を加え、窒素ガスで3回置換し、N,Nジメチルホルムアミド (1.24 mg, 16.92 μmol, 1.30 μL, 0.1 eq) を加え、0 で0.5時間攪拌し、25%の純度のアンモニア水 (9 mL) を加え、20 で0.5時間攪拌した。反応完了後、反応系に酢酸エチル (10 mL x 3) を加え、抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、分取HPLC (HPLC製造方法：Waters Xbridge BEH分取クロマトグラフ；カラム：C18 75 x 30 mm x 3 μm；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；勾配B%：30% ~ 70%、8分) で分離・精製して化合物18を得た。

【0273】

化合物18の特性は下記の通りである：

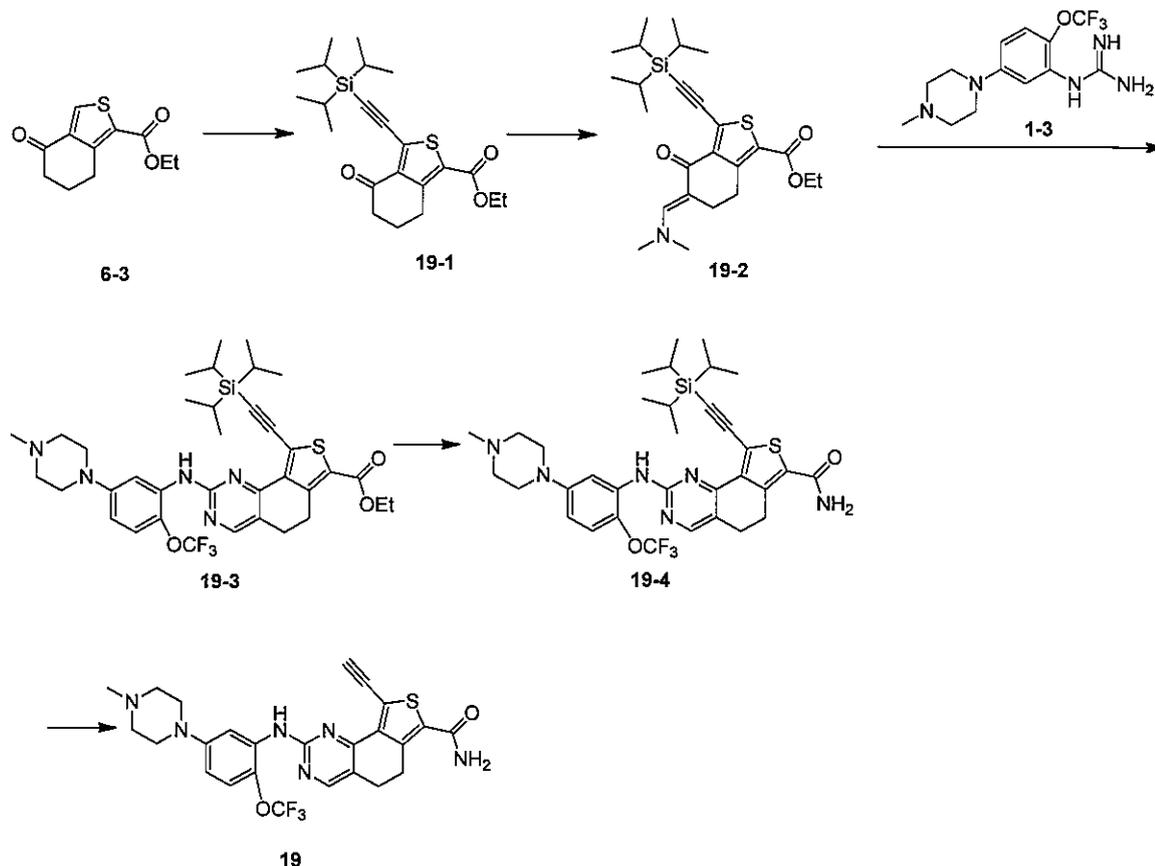
LCMS: m/z (ESI) = 561.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.79 - 0.85 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.43 - 2.47 (m, 4 H), 2.66 - 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.04 - 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.11 - 3.15 (m, 4 H), 4.11 - 4.18 (m, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.65 - 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

【0274】

実施例19

【化 2 8】



10

20

【0275】

ステップ1：化合物19-1の合成

化合物6-3 (1.2 g、5.35 mmol、1 eq)、(2-プロモエチニル)トリイソプロピルシラン (1.47 g、5.62 mmol、1.05 eq)、酢酸銀 (893.06 mg、5.35 mmol、273.95 μ L、1 eq)、酢酸パラジウム (120.13 mg、535.06 μ mol、0.1 eq) をアセトニトリル (45 mL) に溶解させ、80 で72時間撹拌した。反応完了後、20 に冷却させ、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 98 : 2) で精製して化合物19-1を得た。

30

【0276】

化合物19-1の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 405.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.30 - 4.39 (m, 2 H), 3.18 - 3.25 (m, 2 H), 2.51 - 2.65 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 2 H), 1.32 - 1.42 (m, 3 H), 1.17 (s, 21 H)。

40

【0277】

ステップ2：化合物19-2の合成

化合物19-1 (155 mg、383.06 μ mol、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (2.5 mL) に溶解させ、次に、tert-ブトキシピス (ジメチルアミノ) メタン (211.00 mg、1.21 mmol、0.25 mL、3.16 eq) を加え、窒素ガスでパージングした後、80 で2時間撹拌した。反応完了後、20 に冷却させ、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物化合物19-2を得、直接に次の反応に使用した。

【0278】

化合物19-2の特性：

50

LCMS: m/z (ESI) = 433.2 [M - 26]⁺.

ステップ3: 化合物19-3の合成

化合物19-2 (170 mg、369.79 μmol 、1 eq) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、次に、化合物1-3 (117.34 mg、369.79 μmol 、1 eq) を加え、110 で20時間攪拌した。反応完了後、反応溶液に水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出: ジクロロメタン/メタノール = 100:0 ~ 98:2) で精製して化合物19-3を得た。

【0279】

化合物19-3の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 714.3 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (s, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 4.37 (m, 2 H), 3.19 - 3.40 (m, 6 H), 2.81 (2 H), 2.53 - 2.70 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.09 - 1.19 (m, 21 H).

【0280】

ステップ4: 化合物19-4の合成

化合物19-3 (60 mg、84.04 μmol 、1 eq) 及び塩化アンモニウム (26.97 mg、504.25 μmol 、6 eq) を1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのn-ヘキサン溶液 (2.09 mL、10 eq) に溶解させ、窒素ガスの環境下で20 で1時間攪拌し、反応溶液にメタノール (3 mL) を加えて反応をクエンチングさせ、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物化合物19-4を得た。

【0281】

化合物19-4の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 685.3 [M + H]⁺.

【0282】

ステップ5: 化合物19の合成

化合物19-4 (55 mg、80.31 μmol 、1 eq) 及び1Mのテトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液 (1.2 mL、14.94 eq) を無水テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、20 で20時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水 (5 mL) 及び水 (5 mL) を加え、更に、酢酸エチル (10 mL) を加え、溶液を濾過した後分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、分取HPLC (HPLC製造方法: Waters 2767/QDa分取クロマトグラフ; カラム: C18 75 x 30 mm x 3 μm ; 移動相A: H₂O (0.2%のギ酸を含む)、移動相B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 1% ~ 40%、8分間実行。) で分離・精製して化合物19のギ酸塩を得た。

【0283】

化合物19の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 529.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 9.01 - 9.13 (m, 1 H), 8.41 - 8.55 (m, 1 H), 7.98 - 8.09 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 7.08 - 7.24 (m, 1 H), 6.87 - 6.98 (m, 1 H), 6.66 - 6.82 (m, 1 H), 4.53 - 4.64 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 4 H), 3.05 - 3.12 (m, 2 H), 2.93 - 3.02 (m, 4 H), 2.54 - 2.72 (m, 3 H).

10

20

30

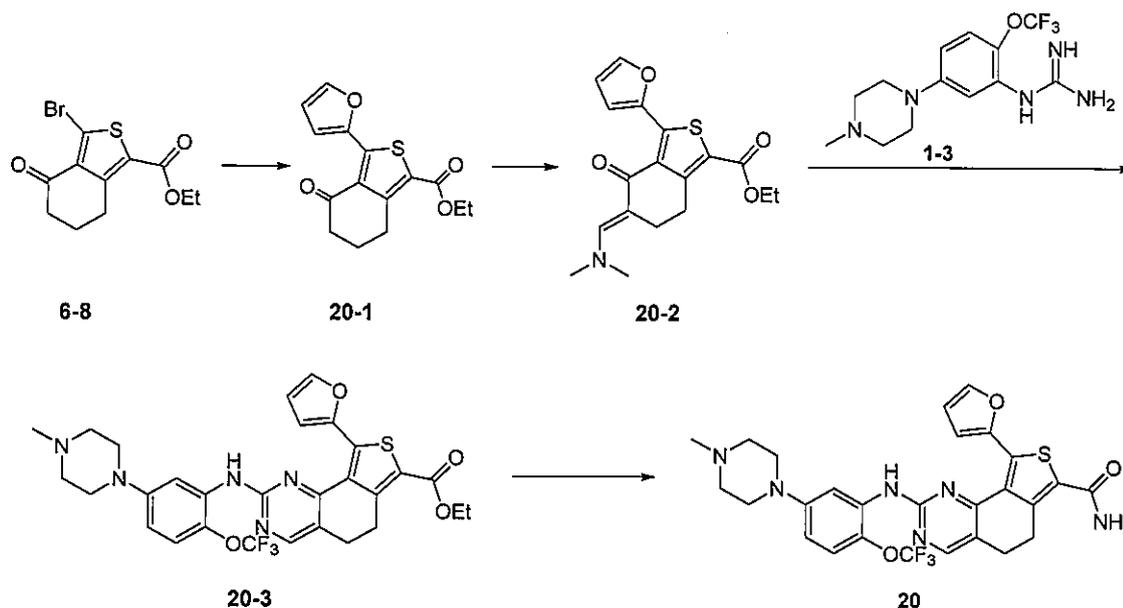
40

50

【 0 2 8 4 】

実施例 2 0

【 化 2 9 】



10

20

【 0 2 8 5 】

ステップ 1 : 化合物 2 0 - 1 の合成

化合物 6 - 8 (2 0 0 m g 、 6 5 9 . 6 9 μ m o l 、 1 e q) 、 2 - (トリブチルスタン
ニル) フラン (2 3 5 . 5 9 m g 、 6 5 9 . 6 9 μ m o l 、 2 0 8 . 4 8 μ L 、 1 e q)
、 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 (4 8 . 2 7 m
g 、 6 5 . 9 7 μ m o l 、 0 . 1 e q) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に溶
解させ、 1 2 0 で 1 6 時間攪拌した。反応溶液に水 (1 0 m L) 及び飽和食塩水 (1 0
m L) を加え、酢酸エチル (2 0 m L) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウム
で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (勾配溶出剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 7 0 :
3 0) で精製して化合物 2 0 - 1 を得た。

30

【 0 2 8 6 】

化合物 2 0 - 1 の特性は下記の通りである :

LCMS : m/z (ESI) = 291.0 [M+H]⁺。

【 0 2 8 7 】

ステップ 2 : 化合物 2 0 - 2 の合成

化合物 2 0 - 1 (1 4 5 m g 、 4 9 9 . 4 3 μ m o l 、 1 e q) を無水テトラヒドロフ
ラン (5 m L) に溶解させ、次に、tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (6 . 1 2 g 、 3 5 . 1 1 m m o l 、 7 . 2 5 m L 、 7 0 . 3 0 e q) を加え、窒素ガスの
環境下で、 8 0 で 1 6 時間攪拌した。反応完了後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて化
合物 2 0 - 2 を得た。

40

【 0 2 8 8 】

化合物 2 0 - 2 の特性 :

LCMS : m/z (ESI) = 319.0 [M-26]⁺。

【 0 2 8 9 】

ステップ 3 : 化合物 2 0 - 3 の合成

化合物 2 0 - 2 (1 7 0 m g 、 4 9 2 . 1 7 μ m o l 、 1 e q) を N , N - ジメチルホルム
アミド (2 m L) に溶解させ、化合物 1 - 3 (1 5 6 . 1 7 m g 、 4 9 2 . 1 7 μ m o l 、 1 e q) を加え、 1 1 0 で 2 0 時間攪拌した。反応完了後、 2 0 に冷却させ、

50

反応溶液に水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出: ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2) で精製して化合物 20 - 3 を得た。

【0290】

化合物 20 - 3 の特性:

LCMS: m/z (ESI) = 600.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1 H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H), 7.40 - 7.57 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 6.40 - 6.45 (m, 1 H), 4.39 - 4.45 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.04 - 3.16 (m, 4 H), 2.82 - 2.86 (m, 2 H), 2.44 - 2.59 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0291】

ステップ 4: 化合物 20 の合成

化合物 20 - 3 (130 mg、216.80 μmol、1 eq) 及び塩化アンモニウム (69.58 mg、1.30 mmol、6 eq) を 1 M のビス(トリメチルシリル)アミノの *n*-ヘキサン溶液 (1.73 mL、8 eq) に溶解させ、窒素ガスの環境下で、20 で 2 時間攪拌した。反応溶液にメタノール (5 mL) を加えた後、減圧濃縮して溶媒を乾燥させて粗生成物を得、分取 HPLC (HPLC 製造方法: Waters 2767 / QDa 分取クロマトグラフ; カラム: C18 80 × 40 mm × 3 μm; 移動相 A: 10 mM の炭酸水素アンモニウムの水溶液、移動相 B: アセトニトリル; 実行勾配: B% : 25% ~ 55%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 20 を得た。

【0292】

化合物 20 の特性:

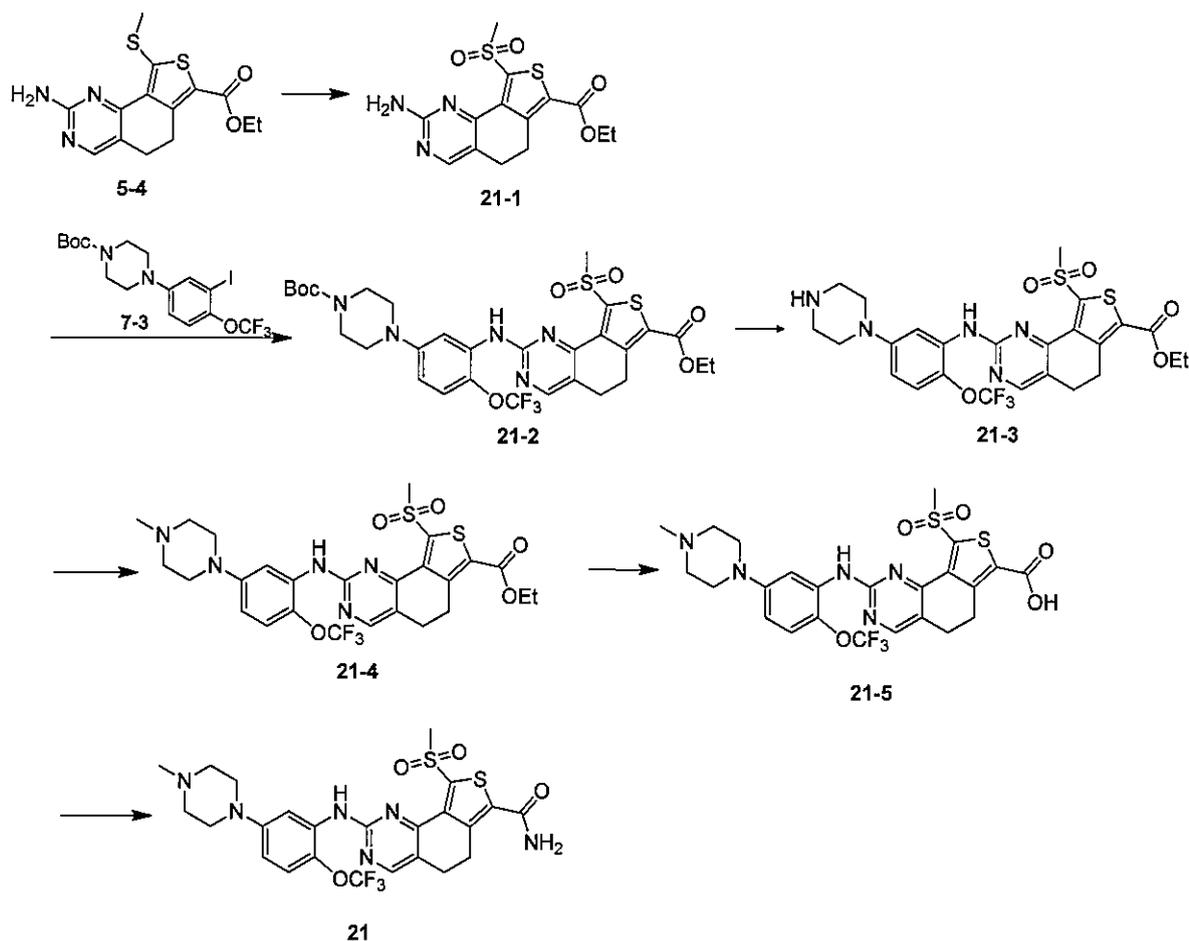
LCMS: m/z (ESI) = 571.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.45 (s, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 6.50 - 6.55 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.01 - 3.20 (m, 4 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H)。

【0293】

実施例 2 1

【化 3 0】



10

20

【0294】

ステップ1：化合物21-1の合成

化合物5-4 (50 mg、155.56 μmol 、1 eq) を無水ジクロロメタン (2 mL) に加え、0 に冷却させ、次に、85%の純度のm-クロロ過安息香酸 (63.17 mg、311.12 μmol 、2 eq) を加え、25 に昇温させて12時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 mL) にゆっくりと注ぎ、ジクロロメタン (4 mL \times 2) で抽出し、有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出剤：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製して化合物21-1を得た。

30

【0295】

化合物21-1の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 354.1 [M+H]⁺。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.29 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0296】

ステップ2：化合物21-2の合成

化合物21-1 (50 mg、141.48 μmol 、1 eq) 及び化合物7-3 (66.81 mg、141.48 μmol 、1 eq) を1,4-ジオキサン (2 mL) に加え、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (12.96 mg、14.15 μmol

50

、0.1 eq)、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(8.19 mg、14.15 μmol 、0.1 eq)、炭酸セシウム(92.19 mg、282.95 μmol 、2 eq)を加え、100 に上昇させ、12時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を水(3 mL)にゆっくりと注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチル(3 mL \times 3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(3 mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィー(展開剤：石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 100)で分離して化合物21-2を得た。

【0297】

化合物21-2の特性：

10

LCMS: m/z (ESI) = 698.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.45 (s, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 6.56 - 6.65 (m, 1H), 4.34 - 4.56 (m, 2H), 3.58 - 3.66 (m, 4H), 3.53 - 3.57 (m, 3H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.24 (m, 4H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 1.47 - 1.52 (m, 9H), 1.38 - 1.45 (m, 3H)。

【0298】

ステップ3：化合物21-3のトリフルオロ酢酸塩の合成

20

化合物21-2(80 mg、114.66 μmol 、1 eq)を無水ジクロロメタン(2 mL)に加え、トリフルオロ酢酸(273.78 mg、2.40 mmol、177.78 μL 、20.94 eq)を加え、25 で2時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して化合物21-3のトリフルオロ酢酸塩を得、粗生成物を直接に次のステップに使用した。

【0299】

化合物21-3の特性：

LCMS: m/z (ESI) = 598.1 [M+H]⁺。

【0300】

ステップ4：化合物21-4の合成

化合物21-3のトリフルオロ酢酸塩(75 mg、105.39 μmol 、1 eq)を無水テトラヒドロフラン(1 mL)に加え、トリエチルアミン(10.66 mg、105.39 μmol 、14.67 μL 、1 eq)、37%の純度のホルムアルデヒド水溶液(34.21 mg、421.55 μmol 、31.38 μL 、4 eq)及び氷酢酸(25.32 mg、421.55 μmol 、24.11 μL 、4 eq)を順次に加え、25 で0.5時間攪拌し、次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(89.34 mg、421.55 μmol 、4 eq)を加え、25 で12時間攪拌し、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、酢酸エチル(2 mL \times 2)で抽出し、分離し、乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィー(展開剤：ジクロロメタン/メタノール = 100 : 10)で分離・精製して化合物21-4を得た。

30

【0301】

化合物21-4の特性：

40

LCMS: m/z (ESI) = 612.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.41 - 8.46 (m, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 2H), 3.50 - 3.56 (m, 3H), 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 3.30 (m, 4H), 2.78 - 2.89 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 2.41 (m, 3H), 1.37 - 1.43 (m, 3H)。

【0302】

50

ステップ5：化合物21-5の合成

化合物21-4 (60 mg、98.09 μmol 、1 eq) を無水テトラヒドロフラン (1 mL) 及び水 (1 mL) に加え、次に、水酸化リチウム水和物 (12.35 mg、294.28 μmol 、3 eq) を加え、25 で12時間攪拌し、反応完了後、直接に濃縮し、2 Nの塩酸で pH = 6 ~ 7 に調節し、次に、ジクロロメタン (3 x 3 mL) で抽出し、分離し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物21-5を得た。

【0303】

化合物21-5の特性：

LCMS： m/z (ESI) = 584.2 [M+H]⁺。 10

【0304】

ステップ6：化合物21の合成

化合物21-5 (50 mg、85.67 μmol 、1 eq) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に加え、炭酸水素アンモニウム (8.80 mg、111.38 μmol 、9.17 μL 、1.3 eq)、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (65.15 mg、171.35 μmol 、2 eq) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (33.22 mg、257.02 μmol 、44.77 μL 、3 eq) を加え、25 で12時間攪拌し、反応完了後濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、分取HPLC (HPLC製造方法：Waters 2767/QDa分取クロマトグラフ；カラム：C18 80 x 30 mm x 3 μm ；移動相A：10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液、移動相B：アセトニトリル；実行勾配：B%：25% ~ 55%、8分間実行。) で分離・精製して化合物21を得た。

20

【0305】

化合物21の特性：

LCMS： m/z (ESI) = 583.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.75 - 8.84

(m, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H), 7.77 - 7.9

9 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.

16 (m, 1H), 6.82 - 6.87 (m, 1H), 3.30 - 3

.33 (m, 3H), 3.13 - 3.21 (m, 4H), 3.04 -

3.11 (m, 2H), 2.71 - 2.78 (m, 2H), 2.41 -

2.45 (m, 4H), 2.19 - 2.24 (m, 3H)。

30

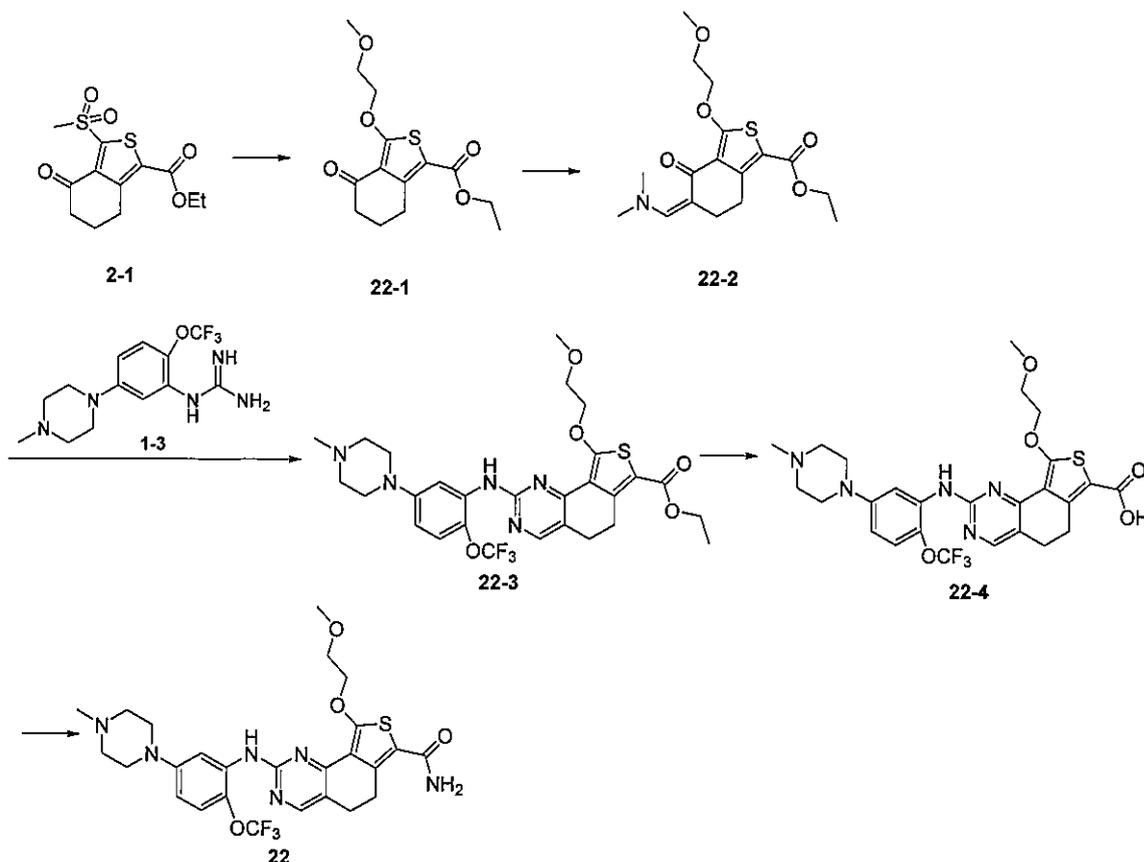
【0306】

実施例22

40

50

【化 3 1】



10

20

【0307】

ステップ1：化合物22-1の合成

エチレングリコールモノメチルエーテル(151.00mg、1.98mmol、156.47 μ L、2eq)をテトラヒドロフラン溶液(5mL)に溶解させ、0 $^{\circ}$ Cに冷却させ、60%の純度の水素化ナトリウム(79.37mg、1.98mmol、2eq)を加え、0 $^{\circ}$ Cで0.5時間反応させ、化合物2-1(300mg、992.18 μ mol、1eq)を加え、0 $^{\circ}$ Cで0.5時間反応を続け、反応完了後、水(20mL)を加え、酢酸エチル(10mL \times 3)で抽出し、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー(勾配溶出剤：石油エーテル/酢酸エチル=100:0~50:50)で分離・精製して化合物22-1を得た。

30

【0308】

化合物22-1の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 298.9 [M+H] $^{+}$ 。

1 H NMR (400 MHz, CDCl $_3$)：1.38 (t, J = 7.09 Hz, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 2.42 - 2.58 (m, 2H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.46 - 3.55 (m, 3H), 3.81 - 3.95 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 4.38 - 4.42 (m, 2H)。

40

【0309】

ステップ2：化合物22-2の合成

化合物22-1(100mg、335.17 μ mol、1eq)をトルエン(3mL)に溶解させ、tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(350.49mg、2.01mmol、415.27 μ L、6eq)を加え、90 $^{\circ}$ Cで12時間攪拌した。反応

50

完了後、飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）を加え、酢酸エチル（3 mL × 3）で抽出し、分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物 22 - 2 を得た。

【0310】

化合物 22 - 2 の特性は下記の通りである：

LCMS： m/z (ESI) = 327.0 [M - 26]⁺。

【0311】

ステップ 3：化合物 22 - 3 の合成

化合物 22 - 2（200 mg、565.88 μmol 、1 eq）及び化合物 1 - 3（179.56 mg、565.88 μmol 、1 eq）を N, Nジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解させ、110 で12時間攪拌し反応させた。反応完了後、水（5 mL）を加えて反応をクエンチングさせ、酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液（5 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得、分取 HPLC（HPLC 製造方法：Water s X bridge Prep OBD分取クロマトグラフ；カラム：C18 150 × 40 mm × 10 μm ；移動相 A：10 mM の炭酸水素アンモニウム水溶液（0.05% のアンモニア水を含む）、移動相 B：アセトニトリル；勾配 B%：50% ~ 80%、8分）で分離・精製して化合物 22 - 3 を得た。

10

【0312】

化合物 22 - 3 の特性は下記の通りである：

20

LCMS： m/z (ESI) = 608.3 [M + H]⁺。

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）： 1.38 (t, J = 7.13 Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.59 - 2.68 (m, 4 H), 2.80 - 2.82 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 9 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 4.33 (q, J = 7.13 Hz, 2 H), 4.41 - 4.50 (m, 2 H), 6.60 - 6.70 (m, J = 9.07, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H)。

【0313】

30

ステップ 4：化合物 22 - 4 の合成

化合物 22 - 3（40 mg、65.83 μmol 、1 eq）をテトラヒドロフラン（1 mL）、メタノール（0.25 mL）及び水（0.25 mL）の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（13.81 mg、329.14 μmol 、5 eq）を加え、40 で12時間攪拌し、反応完了後、減圧濃縮して溶媒の大部分を除去し、2 N の塩酸で pH を 6 ~ 7 に調節し、酢酸エチル（2 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物 22 - 4 を得た。

【0314】

化合物 22 - 4 の特性は下記の通りである：

40

LCMS： m/z (ESI) = 580.1 [M + H]⁺。

【0315】

ステップ 5：化合物 22 の合成

化合物 22 - 4（35 mg、60.39 μmol 、1 eq）を N, Nジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解させ、次に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（78.05 mg、603.88 μmol 、105.18 μL 、10 eq）、2 - (7 - アゾベンゾトリアゾール) - N, N, N, N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（137.77 mg、362.33 μmol 、6 eq）、炭酸水素アンモニウム（47.74 mg、603.88 μmol 、49.73 μL 、10 eq）を順次に加え、20 で12時間攪拌した。反応完了後、飽和塩化アンモニウム水溶液（2 mL）を加え、酢酸エチル（2 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（3 mL）で洗浄し、無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させて粗生成物を得、分取HPLC (HPLC製造方法: Phenomenex 分取クロマトグラフ; カラム: C18 75 × 30 mm × 3 μm; 移動相A: 10 mMの炭酸水素アンモニウム水溶液 (0.05%のアンモニア水を含む)、移動相B: アセトニトリル; 実行勾配: B%: 30% ~ 55%、8分間実行。) で分離・精製して化合物22を得た。

【0316】

化合物22の特性は下記の通りである:

LCMS: m/z (ESI) = 579.1 [M+H]⁺.

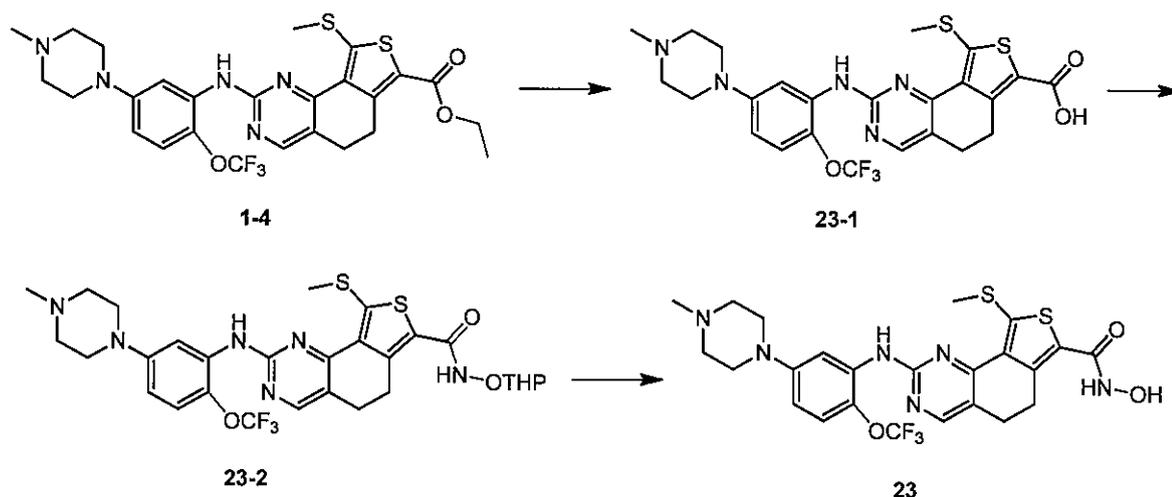
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.25 (s, 3 H), 2.71 (s, 2 H), 3.00 - 3.24 (m, 9 H), 3.35 (s, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 6.60 - 6.70 (m, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H).

10

【0317】

実施例23

【化32】



20

30

【0318】

ステップ1: 化合物23-1の合成

化合物1-4 (14 g、24.15 mmol、1 eq) を水 (140 mL)、テトラヒドロフラン (70 mL) 及びメタノール (70 mL) の混合溶液に加え、水酸化リチウム水和物 (3.04 g、72.46 mmol、3 eq) を加え、25 °C で12時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を原体積の1/2まで減圧濃縮し、2-メチルテトラヒドロフラン (30 mL) を加え、6 Nの塩酸でpHを6~7に調節し、20 °C で2時間撹拌した後濾過し、乾燥させて化合物23-1を得た。

40

LCMS: m/z (ESI) = 552.1 [M+H]⁺.

【0319】

ステップ2: 化合物23-2の合成

化合物23-1 (50 mg、90.64 μmol、1 eq) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (68.93 mg、181.29 μmol、2 eq)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (35.14 mg、271.93 μmol、47.36 μL、3 eq) を加え、20 °C で0.5時間撹拌し、次に、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン)-2-ヒドロキシルアミン (21.24 mg、181.29 μmol、2 eq) を加え、20 °C で1時間撹拌を続け、反応完了後、反応系に水 (

50

3 mL) を加え、濾過し、得られたケーキを乾燥させて化合物 23 - 2 を得た。

【0320】

化合物 23 - 2 の特性は下記の通りである：

LCMS : m/z (ESI) = 651.0 [M+H]⁺。

【0321】

ステップ 3 : 化合物 23 の合成

化合物 23 - 2 (50 mg、76.84 μ mol、1 eq) を無水メタノール (5 mL) に溶解させ、p - トルエンスルホン酸 (35.71 mg、207.40 μ mol、2.70 eq) を加え、20 で 1 時間攪拌して反応させた。反応完了後、反応系を減圧濃縮し、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL \times 3) で抽出し、分離し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (HPLC 製造方法 : Phenomenex Luna 分取クロマトグラフ ; カラム : C18 75 \times 30 mm \times 3 μ m ; 移動相 A : 水 (0.05% のギ酸を含む)、移動相 B : アセトニトリル ; 実行勾配 : B% : 20% ~ 60%、8 分間実行。) で分離・精製して化合物 23 のギ酸塩を得た。

10

【0322】

化合物 23 の特性：

LCMS : m/z (ESI) = 567.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.53 - 10.85 (m, 1 H), 8.93 - 9.36 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H), 3.12 - 3.18 (m, 4 H), 3.07 - 3.10 (m, 2 H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.43 - 2.46 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H)。

20

【0323】

生物学的試験データ：

試験例 1 : *in vitro* PLK1 キナーゼ活性評価

³³P 同位体標識キナーゼ活性試験 (Reaction Biology Corp) を使用して、IC₅₀ 値を測定し、それによりヒト PLK1 プロテインキナーゼに対する試験化合物の阻害能力を評価した。

30

【0324】

緩衝液条件 : 20 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、1 mM の EGTA、0.01% の Brij 35、0.02 mg/ml の BSA、0.1 mM の Na₃VO₄、2 mM の DTT、1% の DMSO。

【0325】

試験ステップ : 室温で、試験化合物を DMSO に溶解させ、使用するための 10 mM の溶液に調製した。基質 Casein を新たに調製した緩衝液 (最終濃度 : 20 μ M) に溶解させ、それに試験 PLK1 キナーゼ (最終濃度 : 12 nM) を加え、均一に混合した。音波ピペティングシステム Echo 550 を使用して、DMSO に溶解させた試験化合物の母液を、設定された最終濃度勾配 (最高最終濃度は 1 μ M、3 倍希釈、10 勾配) に従って、上記の均一に混合した反応溶液に加えた。室温で 20 分間培養した後、³³P - ATP (30 μ M) を加え、室温で 120 分間培養した後、反応溶液を P81 イオン交換濾紙 (Whatman # 3698 - 915) にスポットした。0.75% のリン酸溶液で濾紙を繰り返し洗浄した後、濾紙上に残った放射性リン酸化基質のレベルを測定した。% キナーゼ活性 = キナーゼ活性試験化合物 / キナーゼ活性ブランク群 (DMSO) \times 100% であり、Prism 4 ソフトウェア (Graph Pad) を用いたカーブフィッティングにより IC₅₀ 値を得、実験結果は表 1 に示された通りである。

40

【0326】

50

【表 1】

表 1：本発明の化合物の *in vitro* PLK1 キナーゼ活性スクリーニング試験結果

化合物番号	PLK1 / IC ₅₀ (nM)
1	4.4
2	4.2
3	5.0
4	1.0
5	2.6
6	6.9
7	3.0
8	1.7
12	4.0
13	4.9
14	7.3
15	6.4
16	5.3
17	5.9
18	4.3
20	2.8

10

20

30

結論：本発明の化合物は、PLK1 に対して良好な阻害活性を示した。

【0327】

試験例 2： *in vitro* PLK2 / PLK3 / PLK4 キナーゼ活性評価

³³P 同位体標識キナーゼ活性試験 (Reaction Biology Corp) を使用して、IC₅₀ 値を測定し、それによりヒト PLK ファミリープロテインキナーゼ PLK2 / PLK3 / PLK4 に対する試験化合物の阻害能力を評価した。

【0328】

緩衝液条件：20 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、1 mM の EGTA、0.01% の Brij 35、0.02 mg/ml の BSA、0.1 mM の Na₃VO₄、2 mM の DTT、1% の DMSO。

40

【0329】

試験ステップ：室温で、試験化合物を DMSO に溶解させ、使用するための 10 mM の溶液に調製した。基質 Casein を新たに調製した緩衝液 (最終濃度：20 μM) に溶解させ、それに試験 PLK2 / PLK3 / PLK4 キナーゼ (最終濃度はそれぞれ：15 / 10 / 150 nM) を加え、均一に混合した。音波ピペティングシステム Echo 550 を使用して、DMSO に溶解させた試験化合物の母液を、設定された最終濃度勾配 (最高最終濃度は 1 μM、3 倍希釈、10 勾配) に従って、上記の均一に混合した反応溶液に加えた。室温で 20 分間培養した後、³³P-ATP (最終濃度はそれぞれ：30 /

50

50 / 10 μ M) を加え、室温で120分間培養した後、反応溶液をP81イオン交換濾紙(Whatman #3698-915)にスポットした。0.75%のリン酸溶液で濾紙を繰り返して洗浄した後、濾紙上に残った放射性リン酸化基質のレベルを測定した。%キナーゼ活性 = キナーゼ活性試験化合物 / キナーゼ活性ブランク群(DMSO) \times 100%であり、Prism4ソフトウェア(GraphPad)を用いたカーブフィッティングによりIC₅₀値を得、実験結果は表2に示された通りである。

【0330】

【表2】

表2：PLKファミリープロテインキナーゼに対する本発明の選択性試験結果

10

	化合物1
PLK2 IC ₅₀ (μ M)	>10
PLK3 IC ₅₀ (μ M)	>10
PLK4 IC ₅₀ (μ M)	>10

結論：本発明の化合物は、PLK2 / PLK3 / PLK4キナーゼに対して弱い阻害活性を有し、即ち、PLK1に対して良好な選択性を有した。

20

【0331】

試験例3：in vitro HCT116細胞学活性評価

実験材料：

McCoy's 5A培地、ペニシリン/ストレプトマイシン抗生物質はVicenteから購入し、ウシ胎児血清はBioseraから購入した。3D CellTiter-Glo(細胞生存率の化学発光検出試薬)試薬はPromegaから購入した。HCT116細胞株は、Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.から購入した。Envisionマルチラベルアナライザー(PerkinElmer)。

【0332】

30

実験方法：

HCT116細胞を超低吸着96ウェルUプレートに播種し、各ウェルに80 μ Lの細胞懸濁液とし、その中に1000個のHCT116細胞が含まれるようにした。細胞プレートを二酸化炭素インキュベーターで一晩培養した。

試験化合物をピペットで9個の濃度に5倍希釈し、即ち、2 μ Mから5.12 nMに希釈し、同じ条件で2つのウェルを設置した。78 μ Lの培地をミドルプレートに加え、更に対応する位置に従って、2 μ L/ウェルの勾配希釈化合物をミドルプレートに移し、均一に混合した後20 μ L/ウェルを細胞プレートに移した。細胞プレートに移された化合物濃度の範囲は、10 μ M ~ 0.0256 nMであった。細胞プレートを二酸化炭素インキュベーターに入れ、5日間培養した。別の細胞プレートを用意し、薬物添加当日の最大値(下式のMax値)として信号値を読み取り、データ解析に参加させた。

40

当該細胞プレートの各ウェルに100 μ Lの細胞生存率化学発光検出試薬を加え、室温で10分間培養して、発光信号を安定させた。マルチラベルアナライザーでデータを読み取った。

【0333】

データ分析：

式(Sample - Min) / (Max - Min) \times 100%を使用して元のデータを阻害率に変換すると、IC₅₀値は、4つのパラメーターを使用したカーブフィッティングによって求めることができた(GraphPad Prismのlog(inhibitor) vs. response - Variable slopeモードで求めること

50

ができる)。表3は、HCT116細胞増殖に対する本発明の化合物の阻害活性を提供している。

【0334】

【表3】

表3：本発明の化合物の*in vitro*スクリーニング試験結果

化合物番号	HCT116/IC ₅₀ (nM)
1	27
2	30.8
4	35
8	52
16	29.2
17	18.3
18	74.5
20	58.6
23	72

10

20

結論：本発明の化合物は、HCT116細胞株において、細胞増殖に対して良好な阻害活性を示した。

【0335】

試験例4：CD-1オスマウスにおける試験化合物の経口及び静脈内注射の薬物動態研究
試験目的：

本実験の目的は、静脈内注射及び経口投与後のCD-1オスマウスの血漿中の試験化合物の薬物動態を研究するためである。

30

【0336】

実験操作：

静脈内注射群：適量の試験化合物を秤量し、20%のSBE-b-CDの水溶液で溶解させ、6Mの塩酸でpHを4~5に調節し、2分間ボルテックスして透明な溶液を得、その後、5Nの水酸化ナトリウムでpHを約7に調節し、1分間ボルテックスして1.5mg/mLの透明な溶液を得、使用のために0.22µmの微多孔膜で濾過した。6~10週齢のCD-1オスマウスを選択し、試験化合物溶液を静脈内注射した。試料収集時間は：0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24時間であった。

【0337】

経口投与群：適量の試験化合物を秤量し、20%のSBE-b-CDの水溶液で溶解させ、6Mの塩酸でpHを3~4に調節し、2分間ボルテックスして透明な溶液を得、その後、5Nの水酸化ナトリウムでpHを約7に調節し、1分間ボルテックスして、使用のために2.0mg/mLの透明な溶液を得た。6~10週齢のCD-1オスマウスを選択し、試験化合物を経口投与した。試料収集時間は：0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24時間であった。

40

各時点で頸静脈から約50µLの全血を収集し、HPLC-タンデム質量分析(LC-MS/MS)に用いられる血漿を調製して、濃度を測定した。最後の時点でPK試料を収集した後、すべての動物をCO₂麻酔で安楽死させた。WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)薬物動態

50

学ソフトの非コンパートメントモデルを使用して血漿濃度を処理し、線形対数ラダー法によって薬物動態パラメータを計算し、実験結果は、下記の表4に示される通りである。

【0338】

【表4】

表4：試験化合物の薬物動態結果

	薬物動態パラメータ	化合物1	化合物2	化合物8	化合物18
IV	投与量Dose (mg/kg)	0.5	1.0	0.5	1.1
	半減期 $T_{1/2}$ (h)	1.47	1.15	0.74	1.22
	クリアランスCL (ml/分/kg)	37.8	47.9	37.4	31.4
	見かけの分布容積 V_{dss} (L/kg)	3.37	2.89	2.04	2.38
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-24h} (nM·h)	410	624	374	940
PO	投与量Dose (mg/kg)	2.0	3.0	2.2	3.4
	ピーク時間 T_{max} (h)	0.75	0.75	0.75	1.00
	ピーク濃度 C_{max} (nM)	386	478	157	688
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-24h} (nM·h)	1051	1018	459	2129
	バイオアベイラビリティF (%)	66.4	54.2	30.9	82.5

10

20

30

【0339】

実験結論：

化合物はCD-1マウスの薬物動態研究において低い薬物クリアランスを示し、経口投与した後、快速にピークに達し、比較的の高い経口吸収バイオアベイラビリティを示した。

40

【0340】

試験例5：ヒト結腸癌HCT116細胞皮下異種移植腫瘍モデルに対する試験化合物のin vivo薬力学的研究

1. 実験目的

本実験では、ヒト結腸癌HCT116皮下移植腫瘍BALB/cヌードマウスモデルを使用して、試験化合物のin vivo抗腫瘍効果を評価する。

【0341】

2. 実験方法

2.1 モデルの構築

50

HCT116細胞の培養：McCoy's 5A培地に10%のウシ胎児血清を加え、37℃の5%のCO₂細胞インキュベータで培養した。細胞の飽和度が80%~90%であり、細胞の数が要件に達した時、細胞を収集してカウントし、BALB/cヌードマウス(オス、6~7週齢)の皮下に接種した。

【0342】

2.2 群分け及び投与・観察

腫瘍がある程度成長した時点で、腫瘍体積が大きすぎる動物、小さすぎる動物又は腫瘍の形が不規則な動物を排除し、腫瘍体積が103.12~174.35mm³の範囲の動物を選択し、腫瘍体積に応じて、無作為群分け法により動物を6つの群に分け、各群に6匹のマウスにし、平均腫瘍体積は約147.12mm³であり、実験の群分け及び投与方法は下記の表5に示される通りである。動物の健康と死亡を毎日モニタリングし、定期的に腫瘍の成長及び例えば、行為活動、食物と水の摂取量、体重の変化(週に2回体重を測定)、腫瘍の大きさ(週に2回腫瘍体積を測定)、身体的兆候又はその他の異常の行動などの動物の日常行動に対する薬物治療の影響を検出した。

【0343】

【表5】

表5：ヒト結腸癌HCT116細胞BALB/cヌードマウス異種移植腫瘍モデルの研究プロトコール

群別	対象	動物の数	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与頻度
1	溶媒	6	/	PO	QD
2	化合物1	6	30	PO	QD
3	化合物1	6	45	PO	QD
4	化合物2	6	60	PO	QD
5	化合物8	6	60	PO	QD

溶媒：即ちVehicle群、20%のSEB-CD。

PO：経口投与

QD：1日1回、5日間投与し、2日間休薬。

【0344】

2.3 評価指標

腫瘍体積(tumor volume、TV)の計算式は： $1/2 \times a \times b^2$ であり、ここで、a、bはそれぞれ腫瘍の長さ(幅)を表す。腫瘍阻害率TGI(%)の計算式は： $TGI(\%) = [(1 - (\text{特定の処理群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{当該処理群の投与開始時の平均腫瘍体積})) / (\text{溶媒対照群の治療終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒対照群の治療開始時の平均腫瘍体積})] \times 100\%$ である。

【0345】

2.4 データ分析

本研究では、実験データはいずれもMean±SEMで表した。統計分析は、試験終了時のRTVデータに基づいてIBM SPSS Statisticsソフトを使用して実行された。2つの群間の比較にはT-testを使用し、3つの群又はそれ以上の群間の比較にはone-way ANOVAを使用して分析し、分散が均一である場合(F値に有意差がない場合)、Tukey's法で分析し、分散が均一ではない場合(F値に有意差がある場合)、Games-Howell法で試験した。p<0.05は、有意差があると見なされた。

【0346】

3. 実験結果と考察

本実験では、ヒト結腸癌HCT-116細胞皮下移植腫瘍BALB/cヌードマウスモデルにおける試験化合物1、化合物2、化合物8の薬効を評価した。本試験では、投与期

間を通じてすべての実験群で動物の死亡が発生せず、マウスは良好な耐薬性を示した。実験結果は、表 6 及び図 1、図 2 に示される通りである。

【 0 3 4 7 】

【 表 6 】

表 6 : ヒト結腸癌 HCT 116 細胞皮下異種移植モデルにおける試験化合物の抗腫瘍効果評価
(投与後 22 日目の腫瘍体積に基づいて計算)

対象	投与量 (mg/kg)	TGI
溶媒	/	--
化合物 1	30	72.9%
化合物 1	45	87.3%
化合物 2	60	72.5%
化合物 8	60	85.4%

10

【 0 3 4 8 】

実験結論：当該薬力学的モデルにおいて、本発明の化合物は用量依存的な抗腫瘍活性を示し、有意な抗腫瘍効果を有し、すべての実験過程を通じて、動物の体重変化は溶媒群の体重変化に近似しており、動物は良好な耐薬性を示した。

20

【 図面 】

【 図 1 】

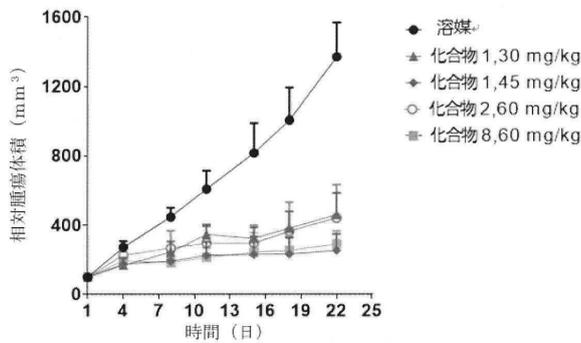


図 1

【 図 2 】

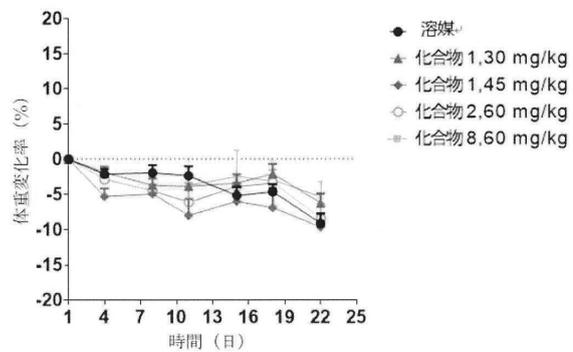


図 2

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/074110
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D;A61K;A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPABSC; CNTXT; CNABS; WPABS; ENTXT; CJFD; DWPI; ENTXTC; VEN; VCN: PLKs, PLK1, POLO样激酶, polo like kinases, PLK, kinase, 蛋白激酶, 二氢嘧吩[3, 4-h]唑啉, 唑啉, 嘧吩, 嘧啶, Thieno[3, 4-h]quinazoline, thieno, quinazoline, Pyrimido		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101563351 A (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.) 21 October 2009 (2009-10-21) description page 3 line 15 to page 5 line 4, embodiments 18-21, 38-40, tables A, I, II, III	1-13
A	CN 101824043 A (VERTEX PHARMA) 08 September 2010 (2010-09-08) abstract, description paragraphs 0051-0054, paragraph 0117 xviii, paragraph 0323 compounds VIII-2 to VIII-6, paragraph 0327; synthesis embodiment 42, biology embodiment 1-13	1-13
A	WO 2012013557 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. et al.) 02 February 2012 (2012-02-02) abstract, description page 3 line 31 to page 6 line 26, embodiments 6, 15	1-13
A	CN 1826343 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A.) 30 August 2006 (2006-08-30) abstract, claims 1-18, description embodiment 53	1-13
A	CN 101484457 A (VERTEX PHARMA) 15 July 2009 (2009-07-15) abstract, and claims 1-43	1-13
A	CN 101952291 A (VERTEX PHARMA) 19 January 2011 (2011-01-19) abstract, claims 1-22, description embodiments 1-10	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 07 April 2022		Date of mailing of the international search report 28 April 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/074110

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014145909 A2 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 18 September 2014 (2014-09-18) abstract, claims 1-62, description embodiments 1-12	1-13
A	WO 2020063788 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 02 April 2020 (2020-04-02) abstract, claims 1-30, description page 25 compound 19	1-13
A	WO 2009112524 A1 (4SC AG et al.) 17 September 2009 (2009-09-17) abstract, claims 1-33, embodiments 1-77, table 1	1-13
A	CN 103122001 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 29 May 2013 (2013-05-29) abstract, claims 1-40, description embodiment compounds 1-168, tables 1-2	1-13
A	CN 103097388 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 08 May 2013 (2013-05-08) abstract, claims 1-48, description tables 10-17	1-13

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/074110

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101563351	A	21 October 2009	UA	102219	C2	25 June 2013
				ZA	200904912	A	29 September 2010
CN	101824043	A	08 September 2010	CN	1894258	A	10 January 2007
				AU	2004282172	A1	28 April 2005
				TW	200530251	A	16 September 2005
				DE	602004024572	D1	21 January 2010
				ES	2338234	T3	05 May 2010
				AT	451376	T	15 December 2009
				US	2010280026	A1	04 November 2010
				CN	1897950	A	17 January 2007
				WO	2005037843	A1	28 April 2005
				JP	2007509848	A	19 April 2007
				CA	2542113	A1	28 April 2005
				US	2005148603	A1	07 July 2005
				JP	2011241231	A	01 December 2011
				EP	1692140	A1	23 August 2006
				HK	1096673	A1	08 June 2007
US	2012183577	A1	19 July 2012				
WO	2012013557	A1	02 February 2012	JP	2013533276	A	22 August 2013
				US	2013143896	A1	06 June 2013
				EP	2598508	A1	05 June 2013
				ES	2539972	T3	07 July 2015
CN	1826343	A	30 August 2006	US	2017050972	A1	23 February 2017
				RS	52899	B	28 February 2014
				US	2015158876	A1	11 June 2015
				BR	122019010200	B1	15 December 2020
				US	2007185143	A1	09 August 2007
				MY	142019	A	16 August 2010
				HR	P20050967	A2	31 May 2007
				US	2013338148	A1	19 December 2013
				GE	P20094664	B	10 April 2009
				CR	8102	A	09 August 2006
				US	2019194214	A1	27 June 2019
				EC	SP056194	A	19 April 2006
				SI	1636236	T1	31 January 2014
				TW	200505924	A	16 February 2005
				EP	1636236	A1	22 March 2006
				OA	13170	A	13 December 2006
				JP	2007502851	A	15 February 2007
				BR	PI0410563	A	20 June 2006
				AU	2004240772	A1	02 December 2004
				US	2021300935	A1	30 September 2021
				TN	SN05298	A1	10 July 2007
				MX	PA05012573	A	22 February 2006
				CY	1114708	T1	05 October 2016
NZ	543661	A	31 May 2009				
ME	P25908	A	10 June 2010				
WO	2004104007	A1	02 December 2004				
RS	20050944	A	05 June 2008				
ES	2436524	T3	02 January 2014				

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/074110

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		UA 80763 C2	25 October 2007
		AR 044543 A1	21 September 2005
		CN 102079746 A	01 June 2011
		IS 8132 A	18 November 2005
		PT 1636236 E	16 December 2013
		NO 20055496 D0	21 November 2005
		ZA 200509486 B	25 September 2008
		EA 200501849 A1	30 June 2006
		IL 172046 A	30 March 2017
		DK 1636236 T3	09 December 2013
		US 2017190714 A1	06 July 2017
		PL 1636236 T3	28 February 2014
		CO 5721006 A2	31 January 2007
		AR 102722 A2	22 March 2017
		AP 200503452 A0	31 December 2005
		CA 2526578 A1	02 December 2004
		US 2009124605 A1	14 May 2009
		KR 20060015294 A	16 February 2006
CN 101484457 A	15 July 2009	ZA 200809016 A	28 April 2010
CN 101952291 A	19 January 2011	US 2014018352 A1	16 January 2014
		NZ 583061 A	29 June 2012
		EP 2190849 A2	02 June 2010
		CA 2695753 A1	19 February 2009
		MX 2010001677 A	11 March 2010
		JP 2010536760 A	02 December 2010
		AU 2008287339 A1	19 February 2009
		US 2011263575 A1	27 October 2011
		WO 2009023269 A2	19 February 2009
WO 2014145909 A2	18 September 2014	JP 2019206534 A	05 December 2019
		US 2017283422 A1	05 October 2017
		JP 2018168169 A	01 November 2018
		EP 3738964 A1	18 November 2020
		US 2019084998 A1	21 March 2019
		JP 2016515537 A	30 May 2016
		US 2016024115 A1	28 January 2016
		EP 2970317 A2	20 January 2016
		CA 2902599 A1	18 September 2014
		US 2020071340 A1	05 March 2020
		EP 3670515 A1	24 June 2020
		EP 3388436 A1	17 October 2018
WO 2020063788 A1	02 April 2020	TW 202028211 A	01 August 2020
		AU 2019348120 A1	06 May 2021
		IL 281798 D0	31 May 2021
		US 2022002307 A1	06 January 2022
		EA 202190885 A1	25 June 2021
		BR 112021005750 A2	29 June 2021
		EP 3848377 A1	14 July 2021
		CA 3114147 A1	02 April 2020
		CN 112771049 A	07 May 2021
		SG 11202103092V A	29 April 2021

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/074110

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)	
					JP	2022502438	A	11 January 2022	
					KR	20210066839	A	07 June 2021	
WO	2009112524	A1	17 September 2009		EP	2100894	A1	16 September 2009	
CN	103122001	A	29 May 2013		MX	2010003249	A	09 November 2010	
					AR	071729	A1	14 July 2010	
					BR	PI0817315	A2	17 March 2015	
					EA	201070395	A1	29 October 2010	
					MY	152283	A	15 September 2014	
					US	2011201818	A1	18 August 2011	
					NZ	584760	A	30 March 2012	
					PE	20090710	A1	15 July 2009	
					EP	2197442	A1	23 June 2010	
					ZA	201002543	B	30 November 2011	
					TW	200927135	A	01 July 2009	
					DO	P2010000091	A	31 July 2010	
					WO	2009042711	A1	02 April 2009	
					KR	20140097440	A	06 August 2014	
					WO	2009042806	A1	02 April 2009	
					TN	2010000131	A1	26 September 2011	
					US	2011082111	A1	07 April 2011	
					CO	6270231	A2	20 April 2011	
					KR	20100087292	A	04 August 2010	
					MX	2010003244	A	21 April 2010	
					US	2009281092	A1	12 November 2009	
					ES	2488966	T3	01 September 2014	
					MA	31763	B1	01 October 2010	
					CA	2699607	A1	02 April 2009	
					EC	SP10010129	A	29 June 2010	
					EP	2564850	A1	06 March 2013	
					EP	2205241	A1	14 July 2010	
					US	2010222575	A1	02 September 2010	
					JP	2010540464	A	24 December 2010	
					JP	2010540463	A	24 December 2010	
					AU	2008304417	A1	02 April 2009	
					CA	2700295	A1	02 April 2009	
					CL	2008002852	A1	27 March 2009	
					CN	101917995	A	15 December 2010	
					CR	11370	A	16 July 2010	
CN	103097388	A	08 May 2013		UY	33526	A	29 February 2012	
					AP	201206640	D0	31 December 2012	
					IN	728DELNP2013	A	24 October 2014	
					MX	319276	B	10 April 2014	
					AR	082850	A1	16 January 2013	
					CA	2803467	A1	26 January 2012	
					JP	2013532652	A	19 August 2013	
					US	2012238542	A1	20 September 2012	
					MA	34389	B1	03 July 2013	
					CO	6670575	A2	15 May 2013	
					EP	2595987	A1	29 May 2013	
					WO	2012010704	A1	26 January 2012	

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/074110

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EA 201201661 A1	30 July 2013
		MX 2013000821 A	30 May 2013
		SG 187548 A1	28 March 2013
		CL 2012003745 A1	31 May 2013
		GE P20156289 B	25 May 2015
		EC SP13012448 A	28 March 2013
		PE 20131143 A1	23 October 2013
		KR 20130132394 A	04 December 2013
		BR 112013000107 A2	17 May 2016
		TW 201217380 A	01 May 2012
		AU 2011281504 A1	10 January 2013
		AP 2012006640 A0	31 December 2012

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/074110

A. 主题的分类		
C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D;A61K;A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPABSC;CNTXT;CNABS;WPABS;ENTXT;CJFD;DWPI;ENTXTC;VEN;VCN:PLKs, PLK1, POLO样激酶, polo like kinases, PLK, kinase, 蛋白激酶, 二氢噻吩[3,4-h]噻唑啉, 噻唑啉, 噻吩, 噻啉, Thieno[3,4-h]quinazoline, thieno, quinazoline, Pyrimido		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101563351 A (内尔维阿诺医学科学有限公司) 2009年10月21日 (2009 - 10 - 21) 说明书第3页第15行至第5页第4行, 实施例18-21、38-40, 表A、I、II、III	1-13
A	CN 101824043 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2010年9月8日 (2010 - 09 - 08) 摘要, 说明书第0051-0054段, 第0117段xviii, 第0323段化合物VIII-2至VIII-6, 第0327段; 合成实施例42, 生物学实施例1-13	1-13
A	WO 2012013557 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. 等) 2012年2月2日 (2012 - 02 - 02) 摘要, 说明书第3页第31行至第6页第26行, 实施例6、15	1-13
A	CN 1826343 A (法玛西雅意大利公司) 2006年8月30日 (2006 - 08 - 30) 摘要, 权利要求1-18, 说明书实施例53	1-13
A	CN 101484457 A (弗特克斯药品有限公司) 2009年7月15日 (2009 - 07 - 15) 摘要, 权利要求1-43	1-13
A	CN 101952291 A (弗特克斯药品有限公司) 2011年1月19日 (2011 - 01 - 19) 摘要, 权利要求1-22, 说明书实施例1-10	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2022年4月7日		2022年4月28日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		王莉敏
传真号 (86-10)62019451		电话号码 86-(10)-53960198

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/074110

G. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2014145909 A2 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 2014年9月18日 (2014 - 09 - 18) 摘要, 权利要求1-62, 说明书实施例1-12	1-13
A	WO 2020063788 A1 (贝达药业股份有限公司) 2020年4月2日 (2020 - 04 - 02) 摘要, 权利要求1-30, 说明书第25页化合物19	1-13
A	WO 2009112524 A1 (4SC AG等) 2009年9月17日 (2009 - 09 - 17) 摘要, 权利要求1-33, 实施例1-77, 表1	1-13
A	CN 103122001 A (武田药品工业株式会社) 2013年5月29日 (2013 - 05 - 29) 摘要, 权利要求1-40, 说明书实施例化合物1-168, 表1-2	1-13
A	CN 103097388 A (贝林格尔-英格海姆国际有限公司) 2013年5月8日 (2013 - 05 - 08) 摘要, 权利要求1-48, 说明书表10-17	1-13

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074110

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	101563351	A	2009年10月21日	UA	102219	C2	2013年6月25日
				ZA	200904912	A	2010年9月29日
CN	101824043	A	2010年9月8日	CN	1894258	A	2007年1月10日
				AU	2004282172	A1	2005年4月28日
				TW	200530251	A	2005年9月16日
				DE	602004024572	D1	2010年1月21日
				ES	2338234	T3	2010年5月5日
				AT	451376	T	2009年12月15日
				US	2010280026	A1	2010年11月4日
				CN	1897950	A	2007年1月17日
				WO	2005037843	A1	2005年4月28日
				JP	2007509848	A	2007年4月19日
				CA	2542113	A1	2005年4月28日
				US	2005148603	A1	2005年7月7日
				JP	2011241231	A	2011年12月1日
				EP	1692140	A1	2006年8月23日
				HK	1096673	A1	2007年6月8日
				US	2012183577	A1	2012年7月19日
WO	2012013557	A1	2012年2月2日	JP	2013533276	A	2013年8月22日
				US	2013143896	A1	2013年6月6日
				EP	2598508	A1	2013年6月5日
				ES	2539972	T3	2015年7月7日
CN	1826343	A	2006年8月30日	US	2017050972	A1	2017年2月23日
				RS	52899	B	2014年2月28日
				US	2015158876	A1	2015年6月11日
				BR	122019010200	B1	2020年12月15日
				US	2007185143	A1	2007年8月9日
				MY	142019	A	2010年8月16日
				HR	P20050967	A2	2007年5月31日
				US	2013338148	A1	2013年12月19日
				GE	P20094664	B	2009年4月10日
				CR	8102	A	2006年8月9日
				US	2019194214	A1	2019年6月27日
				EC	SP056194	A	2006年4月19日
				SI	1636236	T1	2014年1月31日
				TW	200505924	A	2005年2月16日
				EP	1636236	A1	2006年3月22日
				OA	13170	A	2006年12月13日
				JP	2007502851	A	2007年2月15日
				BR	PI0410563	A	2006年6月20日
				AU	2004240772	A1	2004年12月2日
				US	2021300935	A1	2021年9月30日
				TN	SN05298	A1	2007年7月10日
				MX	PA05012573	A	2006年2月22日
				CY	1114708	T1	2016年10月5日
				NZ	543661	A	2009年5月31日
				ME	P25908	A	2010年6月10日
				WO	2004104007	A1	2004年12月2日
				RS	20050944	A	2008年6月5日
				ES	2436524	T3	2014年1月2日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074110

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)
		UA 80763 C2	2007年10月25日
		AR 044543 A1	2005年9月21日
		CN 102079746 A	2011年6月1日
		IS 8132 A	2005年11月18日
		PT 1636236 E	2013年12月16日
		NO 20055496 DO	2005年11月21日
		ZA 200509486 B	2008年9月25日
		EA 200501849 A1	2006年6月30日
		IL 172046 A	2017年3月30日
		DK 1636236 T3	2013年12月9日
		US 2017190714 A1	2017年7月6日
		PL 1636236 T3	2014年2月28日
		CO 5721006 A2	2007年1月31日
		AR 102722 A2	2017年3月22日
		AP 200503452 A0	2005年12月31日
		CA 2526578 A1	2004年12月2日
		US 2009124605 A1	2009年5月14日
		KR 20060015294 A	2006年2月16日
CN 101484457 A	2009年7月15日	ZA 200809016 A	2010年4月28日
CN 101952291 A	2011年1月19日	US 2014018352 A1	2014年1月16日
		NZ 583061 A	2012年6月29日
		EP 2190849 A2	2010年6月2日
		CA 2695753 A1	2009年2月19日
		MX 2010001677 A	2010年3月11日
		JP 2010536760 A	2010年12月2日
		AU 2008287339 A1	2009年2月19日
		US 2011263575 A1	2011年10月27日
		WO 2009023269 A2	2009年2月19日
WO 2014145909 A2	2014年9月18日	JP 2019206534 A	2019年12月5日
		US 2017283422 A1	2017年10月5日
		JP 2018168169 A	2018年11月1日
		EP 3738964 A1	2020年11月18日
		US 2019084998 A1	2019年3月21日
		JP 2016515537 A	2016年5月30日
		US 2016024115 A1	2016年1月28日
		EP 2970317 A2	2016年1月20日
		CA 2902599 A1	2014年9月18日
		US 2020071340 A1	2020年3月5日
		EP 3670515 A1	2020年6月24日
		EP 3388436 A1	2018年10月17日
WO 2020063788 A1	2020年4月2日	TW 202028211 A	2020年8月1日
		AU 2019348120 A1	2021年5月6日
		IL 281798 DO	2021年5月31日
		US 2022002307 A1	2022年1月6日
		EA 202190885 A1	2021年6月25日
		BR 112021005750 A2	2021年6月29日
		EP 3848377 A1	2021年7月14日
		CA 3114147 A1	2020年4月2日
		CN 112771049 A	2021年5月7日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074110

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
				SG	11202103092V	A	2021年4月29日
				JP	2022502438	A	2022年1月11日
				KR	20210066839	A	2021年6月7日
WO	2009112524	A1	2009年9月17日	EP	2100894	A1	2009年9月16日
CN	103122001	A	2013年5月29日	MX	2010003249	A	2010年11月9日
				AR	071729	A1	2010年7月14日
				BR	PI0817315	A2	2015年3月17日
				EA	201070395	A1	2010年10月29日
				MY	152283	A	2014年9月15日
				US	2011201818	A1	2011年8月18日
				NZ	584760	A	2012年3月30日
				PE	20090710	A1	2009年7月15日
				EP	2197442	A1	2010年6月23日
				ZA	201002543	B	2011年11月30日
				TW	200927135	A	2009年7月1日
				DO	P2010000091	A	2010年7月31日
				WO	2009042711	A1	2009年4月2日
				KR	20140097440	A	2014年8月6日
				WO	2009042806	A1	2009年4月2日
				TN	2010000131	A1	2011年9月26日
				US	2011082111	A1	2011年4月7日
				CO	6270231	A2	2011年4月20日
				KR	20100087292	A	2010年8月4日
				MX	2010003244	A	2010年4月21日
				US	2009281092	A1	2009年11月12日
				ES	2488966	T3	2014年9月1日
				MA	31763	B1	2010年10月1日
				CA	2699607	A1	2009年4月2日
				EC	SP10010129	A	2010年6月29日
				EP	2564850	A1	2013年3月6日
				EP	2205241	A1	2010年7月14日
				US	2010222575	A1	2010年9月2日
				JP	2010540464	A	2010年12月24日
				JP	2010540463	A	2010年12月24日
				AU	2008304417	A1	2009年4月2日
				CA	2700295	A1	2009年4月2日
				CL	2008002852	A1	2009年3月27日
				CN	101917995	A	2010年12月15日
				CR	11370	A	2010年7月16日
CN	103097388	A	2013年5月8日	UY	33526	A	2012年2月29日
				AP	201206640	DO	2012年12月31日
				IN	728DELNP2013	A	2014年10月24日
				MX	319276	B	2014年4月10日
				AR	082850	A1	2013年1月16日
				CA	2803467	A1	2012年1月26日
				JP	2013532652	A	2013年8月19日
				US	2012238542	A1	2012年9月20日
				MA	34389	B1	2013年7月3日
				CO	6670575	A2	2013年5月15日
				EP	2595987	A1	2013年5月29日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/074110

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		WO 2012010704 A1	2012年1月26日
		EA 201201661 A1	2013年7月30日
		MX 2013000821 A	2013年5月30日
		SG 187548 A1	2013年3月28日
		CL 2012003745 A1	2013年5月31日
		GE P20156289 B	2015年5月25日
		EC SP13012448 A	2013年3月28日
		PE 20131143 A1	2013年10月23日
		KR 20130132394 A	2013年12月4日
		BR 112013000107 A2	2016年5月17日
		TW 201217380 A	2012年5月1日
		AU 2011281504 A1	2013年1月10日
		AP 2012006640 A0	2012年12月31日

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(32)優先日 令和3年7月29日(2021.7.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202111137961.3

(32)優先日 令和3年9月27日(2021.9.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202111473661.2

(32)優先日 令和3年11月29日(2021.11.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

31, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

(72)発明者 タン ハイジョン

中華人民共和国, シャンハイ 200131, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

(72)発明者 ジャン ドンカイ

中華人民共和国, シャンハイ 200131, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

(72)発明者 スン ジクイ

中華人民共和国, シャンハイ 200131, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

(72)発明者 ジャン ヤン

中華人民共和国, シャンハイ 200131, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

(72)発明者 チェン シューホイ

中華人民共和国, シャンハイ 200131, プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 288

F ターム (参考) 4C071 AA01 AA08 BB01 BB05 CC02 CC21 EE13 FF05 GG01 GG03
GG10 HH05 HH11 HH17 HH28 JJ01 JJ05 JJ06 JJ08 KK01 LL01
4C072 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 MA01 MA04 MA52 MA65 NA14 ZB26