

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/216795

発行日 令和1年12月26日 (2019.12.26)

(43) 国際公開日 平成30年11月29日 (2018.11.29)

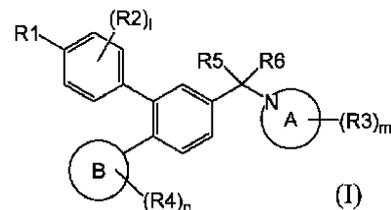
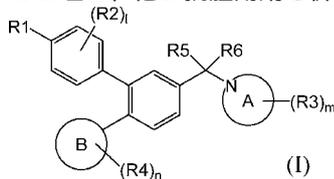
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	4 C 0 6 3
C 0 7 D 207/14 (2006.01)	C 0 7 D 207/14 C S P	4 C 0 6 5
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	4 C 0 6 9
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 272 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2019-520322 (P2019-520322)	(71) 出願人 000207827 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/020101	
(22) 国際出願日 平成30年5月25日 (2018.5.25)	
(31) 優先権主張番号 特願2017-104841 (P2017-104841)	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(32) 優先日 平成29年5月26日 (2017.5.26)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	(72) 発明者 長田 亜希子 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内
	Fターム(参考) 4C050 AA03 AA04 BB02 BB04 CC04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH01 4C054 AA02 BB01 CC07 CC08 DD01 EE01 EE30 FF01 FF30 4C063 AA01 BB06 CC08 CC22 CC26 CC42 CC52 CC54 CC62 CC81 CC82 DD03 DD06 EE01 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なビフェニル化合物を用いた抗腫瘍効果増強剤

(57) 【要約】

一般式 (I) [式中、環A、環B、R1~R6、l、m、nは明細書中で定義した通りの意味を有する] で表される LSD1 阻害活性を有するビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を併用投与する抗腫瘍剤。

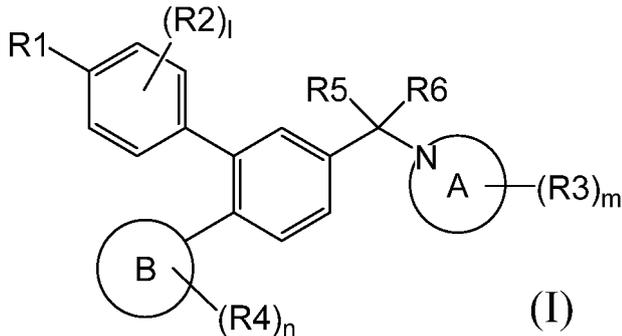


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I)

【化 1】



【式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

10

20

30

40

50

m が 2 の場合、2 個の R₃ は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R₄ は同一でも異なってもよい。]

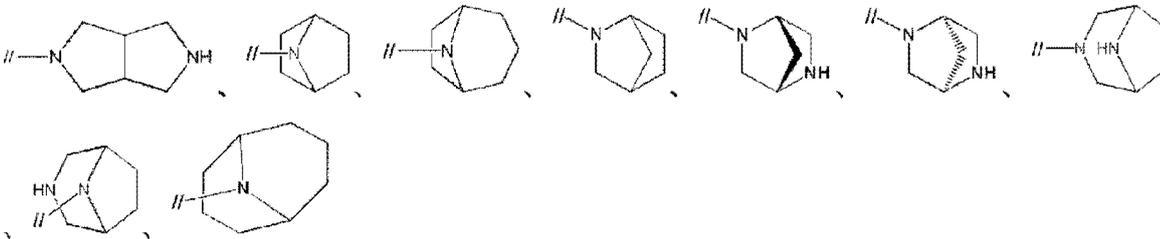
で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を併用することを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 2】

ビフェニル化合物が、一般式 (I) において下記条件を満たす、請求項 1 記載の抗腫瘍剤：

環 A はピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【化 2】



、2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.5]デカニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、

環 B はフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、インドリニル基、2-オキソ-インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル基、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、又は2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル基であり、

R₁ はニトロ基、又はシアノ基であり、

R₂ は、フッ素原子であり、

当該 R₂ はフェニル基上で R₁ に対しオルト位に存在し、

R₃ は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり (R₃ が複数存在する場合、それらの R₃ は同一でも相異なってもよい)、

R₄ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、アミノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシジメチルエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロプロピルエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、イソブテニル基、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、メトキシメチルシクロプロピル基、ヒドロキシシクロプロピルシクロプロピル基、フェニルカルバモイルシクロプロピル基、ベンジルオキシ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり (R₄ が複数存在する場合、それらの R₄ は同一でも相異なってもよい)、

10

20

30

40

50

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示す。

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なってもよい。

【請求項 3】

ビフェニル化合物が次の (1) ~ (7) から選択されるものであって、請求項 1 又は 2 記載の抗腫瘍剤。

(1) 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

(2) 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

(3) 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' , 3 - ジフルオロ - 4' ' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1 , 1' : 2' , 1' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B

(4) 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B

(5) 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

(6) 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

(7) 5' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

【請求項 4】

他の抗腫瘍剤が代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、分子標的薬、プラチナ系薬剤、及び植物アルカロイド系薬剤から選ばれる少なくとも 1 種以上である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【請求項 5】

他の抗腫瘍剤がシタラピン、アザシチジン、デシタピン、グアデシタピン、ダウノルピシン、トレチノイン (A T R A)、R G 7 3 8 8、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、イリノテカン (S N - 3 8)、及びエトポシドから選ばれる少なくとも 1 種以上である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【請求項 6】

下記一般式 (I)

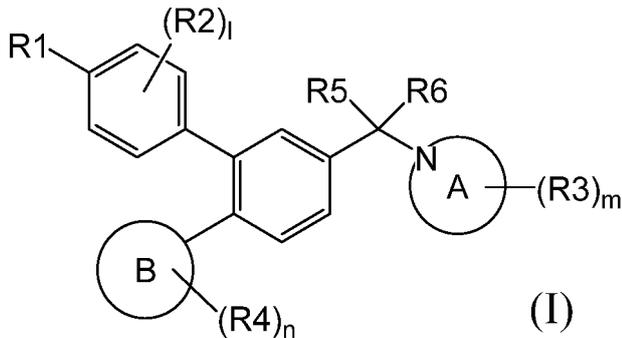
10

20

30

40

【化 3】



〔式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。】

で表されるビフェニル化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増

10

20

30

40

50

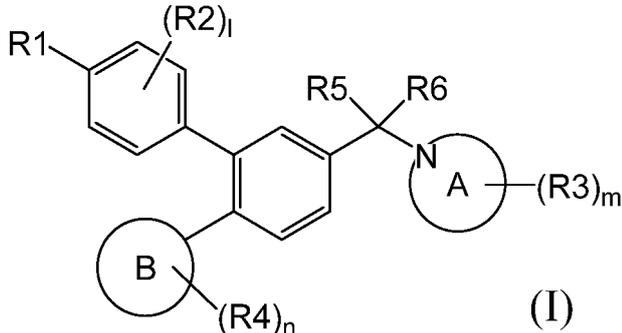
強剤。

【請求項 7】

他の抗腫瘍剤を投与された癌患者を治療するためのビフェニル化合物又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、

ビフェニル化合物が、下記一般式 (I)

【化 4】



10

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

20

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

30

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

40

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

50

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

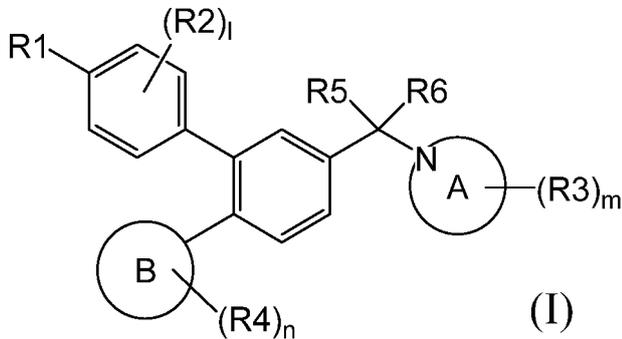
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表される化合物である抗腫瘍剤。

【請求項 8】

ビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせる抗腫瘍剤であって、
ビフェニル化合物が、下記一般式 (I)

【化 5】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示

10

20

30

40

50

す場合は、R 5、R 6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

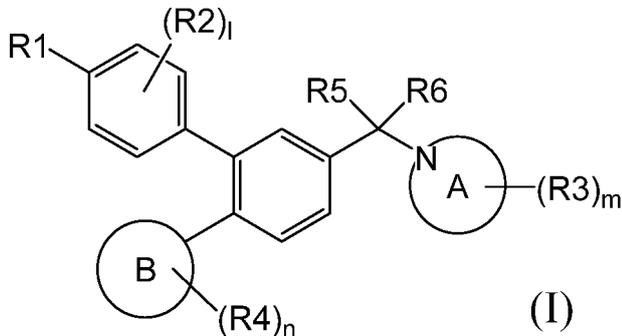
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表される化合物である抗腫瘍剤。

【請求項 9】

下記一般式 (I)

【化 6】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく

10

20

30

40

50

、
R 5、及び R 6 が、同一又は相異なつて、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なつていてもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なつていてもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なつていてもよい。]

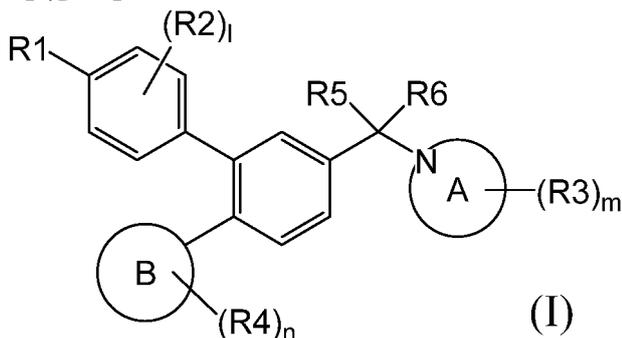
で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む腫瘍の予防及び / 又は治療のための医薬組成物。

10

【請求項 10】

他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、ビフェニル化合物又はその塩であつて、下記一般式 (I)

【化 7】



20

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

30

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

40

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C

50

1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

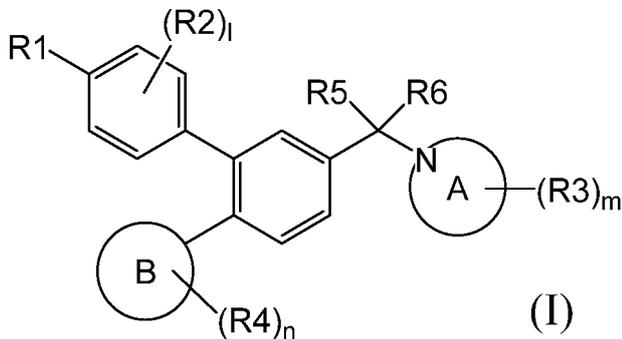
で表されるビフェニル化合物又はその塩。

【請求項 11】

他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、ビフェニル化合物又はその塩の使用であって、

下記一般式 (I)

【化 8】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不

10

20

30

40

50

飽和炭化水素基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又は単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7アシル)オキシ基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又はC 2 - C 7アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6アルコキシ)(C 1 - C 6アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及びR 6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示すか、或いはR 5とR 6が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及びR 6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示す場合は、R 5、R 6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

lは0 ~ 2の整数を示し、

mは0 ~ 2の整数を示し、

nは0 ~ 5の整数を示す。

lが2の場合、2個のR 2は同一でも異なってもよい。

mが2の場合、2個のR 3は同一でも異なってもよい。

nが2 ~ 5の場合、2 ~ 5個のR 4は同一でも異なってもよい。]

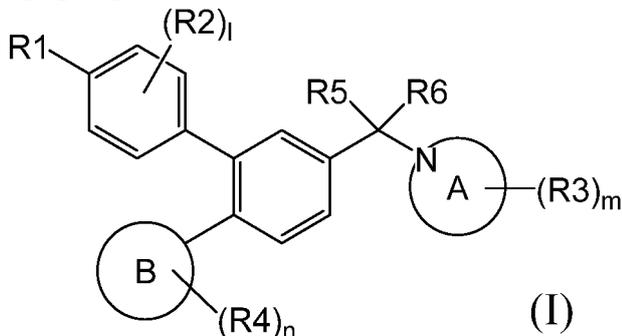
で表されるビフェニル化合物又はその塩の使用。

【請求項12】

他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤を製造するための、ビフェニル化合物又はその塩の使用であって、

下記一般式(I)

【化9】



[式中、

環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1 ~ 3個、硫黄原子を0 ~ 1個及び酸素原子を0 ~ 2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4 ~ 14員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5 ~ 14員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0 ~ 4個、硫黄原子を0 ~ 2個及び酸素原子を0 ~ 3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5 ~ 14員環の不飽和複素環基を示し、

R 1は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2は、ハロゲン原子を示し、

R 3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7シクロアルキル)アミノ基、又はC 1 - C 6アルキル基を示し、

R 4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC 1 - C 8アルキル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4の少なくとも1個が、置換基を有するC 1 - C 8アルキル基、置換基を有するC 2 -

C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル)オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6 アルコキシ)(C 1 - C 6 アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

10

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

20

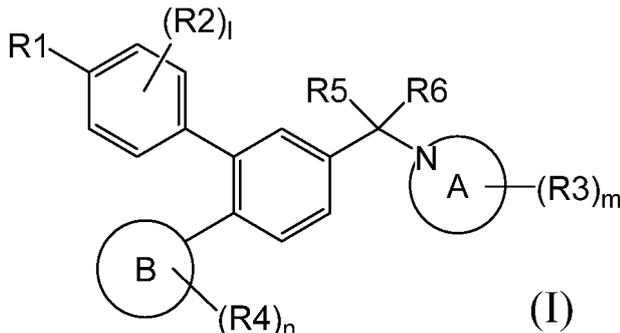
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩の使用。

【請求項 13】

下記一般式 (I)

【化 10】



30

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

40

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6 アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル)アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6 アルキル)アミノ基、又は置換基を有していても

50

よいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル)オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6 アルコキシ)(C 1 - C 6 アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

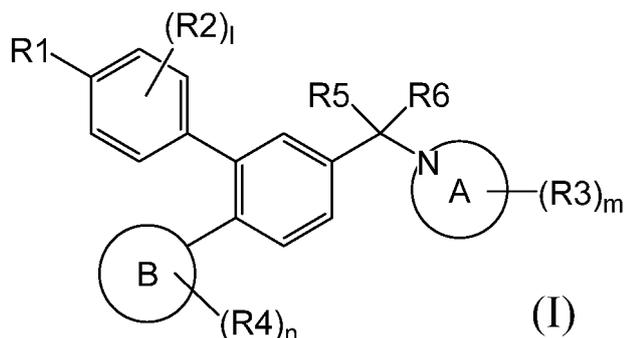
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせ、治療及び/又は予防に有効な量を患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び/又は治療方法。

【請求項 1 4】

下記一般式 (I)

【化 1 1】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6 アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル)アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい

C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

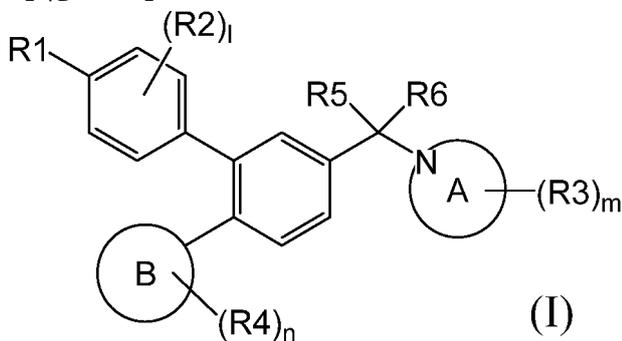
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩の治療及び / 又は予防に有効な量を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び / 又は治療方法。

【請求項 15】

下記一般式 (I)

【化 12】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

10

20

30

40

50

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

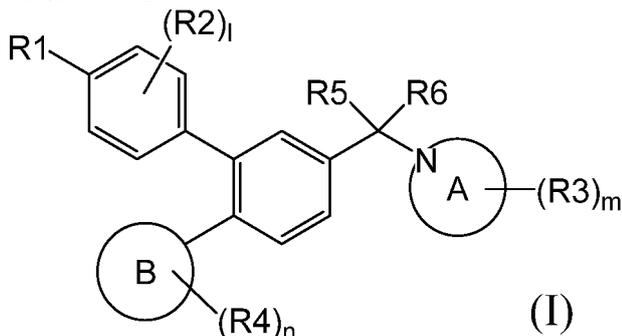
で表されるピフェニル化合物又はその塩の治療及び / 又は予防に有効な量を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、抗腫瘍効果増強方法。

【請求項 16】

腫瘍を予防及び / 又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、ピフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む製品であって、

ピフェニル化合物が下記一般式 (I)

【化 13】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

10

20

30

40

50

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

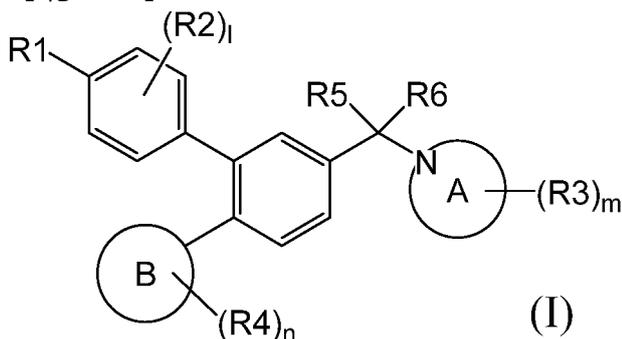
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物である製品。

【請求項 17】

下記一般式 (I)

【化 14】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~

10

20

30

40

50

2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤との組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせる抗腫瘍剤、及び他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒストンのメチル化による修飾は遺伝子の発現を制御するエピジェネティックなメカニズムの 1 つであり、細胞の維持、増殖、分化等の様々なプロセスの制御を行っている。

【0003】

これらヒストンのメチル化修飾を制御する酵素の 1 つである LSD 1 (KDM1A) は、FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド) 依存のヒストン脱メチル化酵素であり、主に

10

20

30

40

50

、ヒストンH3の4番目のリジン残基(K4)と9番目のリジン残基(K9)の脱メチル化を行う酵素である(非特許文献1)。LSD1はこの機能を発揮することで様々な遺伝子の転写を正または負に調節し、各正常組織において幹細胞の自己再生や細胞の分化を制御していると考えられている。

【0004】

一般的に、細胞の自己再生能や分化の異常は細胞のがん化につながると考えられており、従って、このプロセスに重要な役割を果たしているLSD1の制御異常は細胞のがん化の原因となる可能性がある。実際に、様々なタイプの固形がんや血液がんにおいて、LSD1の過剰発現やその予後との相関が数多く報告されている(非特許文献2)。また、いくつかのがん種由来の細胞株や非臨床モデルにおいて、LSD1を阻害することによる細胞の分化誘導、増殖阻害、*in vivo*での抗腫瘍効果が報告されており(非特許文献3、4)、LSD1ががん治療の重要な標的分子の1つであることが強く示唆されている。これらLSD1が関与するがん種、例えば小細胞肺癌(SCLC)や急性骨髄性白血病(AML)は生存期間が極めて短いがん種であり、既存の治療方法によって満足な治療効果は得ることが出来ない。

10

【0005】

以上のことから、LSD1を阻害する薬剤は、現在治療法の存在しない難治性がんに対して、新しいメカニズムによる有効な治療手段を提供できるものと期待される。

【0006】

さらには、LSD1が神経細胞のプログラムや機能に関わっていることから、アルツハイマー病、ハンチントン病、RetT症候群などの脳神経疾患(非特許文献2)や、LSD1機能の関与が示唆されているヘルペスウイルス感染症(非特許文献5)や鎌状赤血球症等(非特許文献6)、がん以外の疾患に対する治療の標的にもなり得ることが報告されている。

20

【0007】

LSD1阻害剤と他の抗腫瘍剤との組み合わせによる抗腫瘍効果がいくつか報告されている。例えば、LSD1阻害剤であるSP2509とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるパノビノスタットとの組み合わせによる急性骨髄性白血病に対する抗腫瘍効果が報告されている(非特許文献7)。また、LSD1阻害剤であるINCB059872と全トランス型レチノイン酸(ATRA)との組み合わせによる急性骨髄性白血病に対する抗腫瘍効果が報告されている(非特許文献8)。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】*Biochim. Biophys. Acta*, 1829(10), P.981-986(2013)

【非特許文献2】*Epigenomics*, 7(4), P.609-626(2015)

【非特許文献3】*Cancer Cell*, 21(4), P.473-487(2012)

【非特許文献4】*Cancer Cell*, 28(1), P.57-69(2015)

40

【非特許文献5】*Sci. Transl. Med.*, 6(265), 265ra169(2014)

【非特許文献6】*Nat. Med.*, 19(3), P.291-294(2013)

【非特許文献7】*Leukemia*, 28(11), P.2155-2164(2014)

【非特許文献8】*Cancer Res.*, 74(14 Suppl) Abstract 4696(2016)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

50

本発明の課題は、LSD1を強く阻害する化合物又はその塩による抗腫瘍効果の増強方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、下記一般式(I)で表される化合物又はその塩が、他の抗腫瘍効果を有する化合物(他の抗腫瘍剤)との併用において、優れた抗腫瘍効果の増強作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

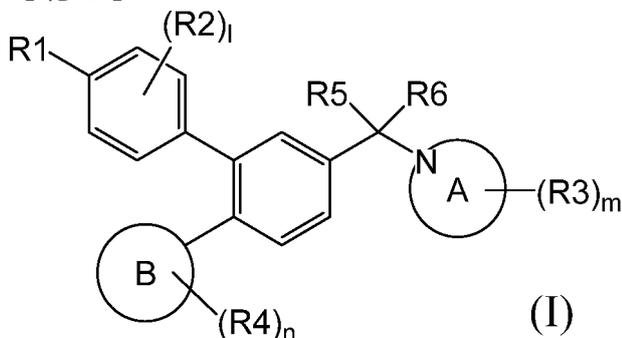
すなわち、本発明は、以下の態様を提供する

項1. 下記一般式(I)

10

【0012】

【化1】



20

【0013】

[式中、

環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1~3個、硫黄原子を0~1個及び酸素原子を0~2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4~14員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5~14員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0~4個、硫黄原子を0~2個及び酸素原子を0~3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5~14員環の不飽和複素環基を示し、

30

R1は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R2は、ハロゲン原子を示し、

R3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C1-C6アルキル)アミノ基、(C3-C7シクロアルキル)アミノ基、又はC1-C6アルキル基を示し、

R4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC1-C8アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC3-C7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C1-C6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R4の少なくとも1個が、置換基を有するC1-C8アルキル基、置換基を有するC2-C6アルケニル基、置換基を有するC1-C6アルコキシ基、置換基を有するC3-C7シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C1-C6アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC1-C6アルキル基、単環式であり5~10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC1-C6アルキル基又は単環式であり5~10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C2-C7アシル)オキシ基、置換基としてC1-C6アルキル基又はC2-C7アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC3-C7シクロアルキル基、又は(C1-C6アルコキシ)(C1-C6アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

40

50

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤。

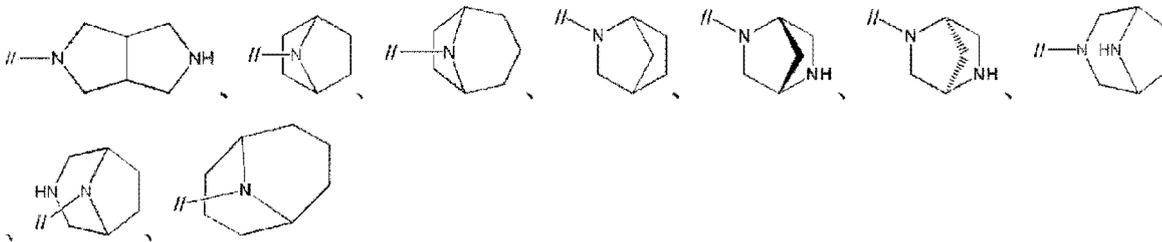
【 0 0 1 4 】

項 2 . ビフェニル化合物が、一般式 (I) において下記条件を満たす、項 1 記載の抗腫瘍剤：

環 A はピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



【 0 0 1 6 】

、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、3, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、2, 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、3, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、3, 8 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル基、3, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカニル基、又は 9 - オキサ - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、

環 B はフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、インドリニル基、2 - オキソ - インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル基、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、又は 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾリル基であり、

R 1 はニトロ基、又はシアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

当該 R 2 はフェニル基上で R 1 に対しオルト位に存在し、

R 3 は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり (R 3 が複数存在する場合、それらの R 3 は同一でも相異なってもよい)、

R 4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、アミノエチル基、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシジメチルエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロプロピルエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、イソブテニル基、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、メトキシメチルシクロプロピル基、ヒドロキシシクロプロピルシクロプロピル基、フェニルカルバモイルシクロプロピル基、ベンジルオキシ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり（R 4 が複数存在する場合、それらの R 4 は同一でも相異なってもよい）、

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示す。

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なってもよい。

【 0 0 1 7 】

項 3 . ビフェニル化合物が次の (1) ~ (7) から選択されるものであって、項 1 又は 2 記載の抗腫瘍剤。

(1) 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

(2) 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

(3) 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' ' , 3 - ジフルオロ - 4 ' ' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B

(4) 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B

(5) 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

(6) 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

(7) 5 ' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

項 4 . 他の抗腫瘍剤が代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、分子標的薬、プラチナ系薬剤、及び植物アルカロイド系薬剤から選ばれる少なくとも 1 種以上である項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 1 9 】

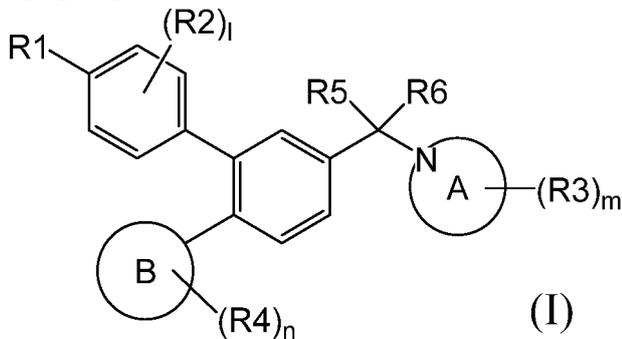
項 5 . 他の抗腫瘍剤がシタラビン、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、ダウノルピシン、トレチノイン (A T R A)、R G 7 3 8 8、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、イリノテカン (S N - 3 8)、及びエトポシドから選ばれる少なくとも 1 種以上である項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 2 0 】

項 6 . 下記一般式 (I)

【 0 0 2 1 】

【 化 3 】



【 0 0 2 2 】

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

10

20

30

40

50

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤。

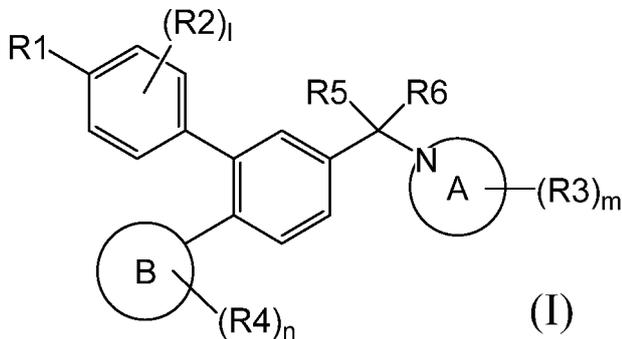
【 0 0 2 3 】

項 7 . 他の抗腫瘍剤を投与された癌患者を治療するための、ビフェニル化合物又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、

ビフェニル化合物が、下記一般式 (I)

【 0 0 2 4 】

【 化 4 】



【 0 0 2 5 】

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロ

10

20

30

40

50

キシル基を有していてもよいC 1 - C 6アルキル基、単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又は単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7アシル)オキシ基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又はC 2 - C 7アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6アルコキシ)(C 1 - C 6アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及びR 6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示すか、或いはR 5とR 6が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及びR 6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示す場合は、R 5、R 6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

lは0 ~ 2の整数を示し、

mは0 ~ 2の整数を示し、

nは0 ~ 5の整数を示す。

lが2の場合、2個のR 2は同一でも異なってもよい。

mが2の場合、2個のR 3は同一でも異なってもよい。

nが2 ~ 5の場合、2 ~ 5個のR 4は同一でも異なってもよい。]

で表される化合物である抗腫瘍剤。

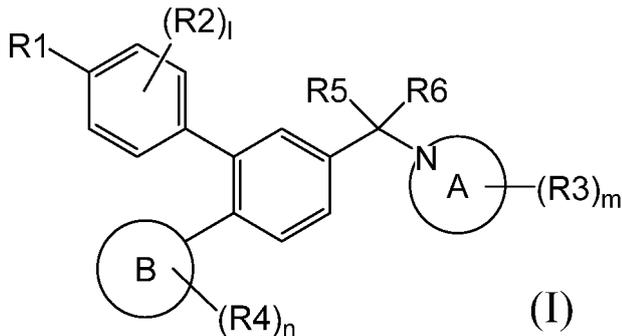
【0026】

項8 . ビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせる抗腫瘍剤であって、

ビフェニル化合物が、下記一般式(I)

【0027】

【化5】



【0028】

[式中、

環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1 ~ 3個、硫黄原子を0 ~ 1個及び酸素原子を0 ~ 2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4 ~ 14員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5 ~ 14員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0 ~ 4個、硫黄原子を0 ~ 2個及び酸素原子を0 ~ 3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5 ~ 14員環の不飽和複素環基を示し、

R 1は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2は、ハロゲン原子を示し、

R 3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7シクロアルキル)アミノ基、又はC 1 - C 6アルキル基を示し、

R 4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC 1 - C 8アルキル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC 3 - C 7シクロア

10

20

30

40

50

ルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6 アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル)オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6 アルコキシ)(C 1 - C 6 アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

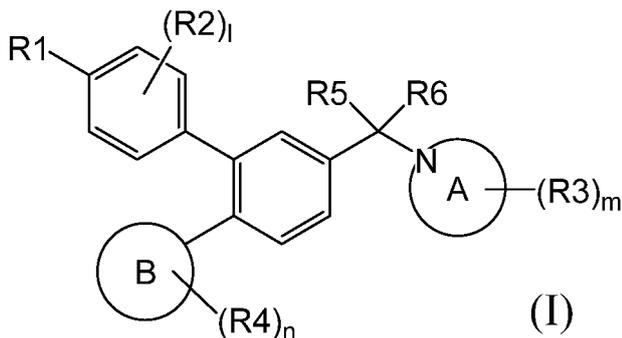
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表される化合物である抗腫瘍剤。

【0029】

項 9 . 下記一般式 (I)

【化 6】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6 アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル)アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい

C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

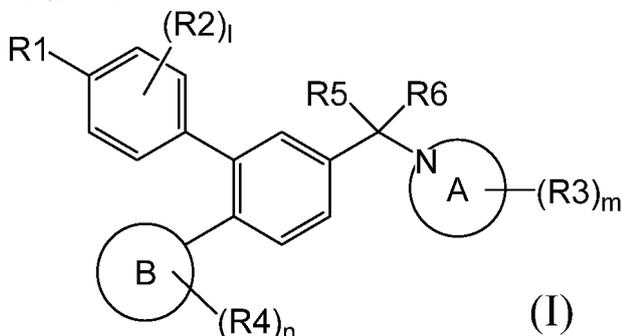
で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む腫瘍の予防及び / 又は治療のための医薬組成物。

【 0 0 3 0 】

項 1 0 . 他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、ビフェニル化合物又はその塩であって、

下記一般式 (I)

【 化 7 】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、 (C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、 (C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

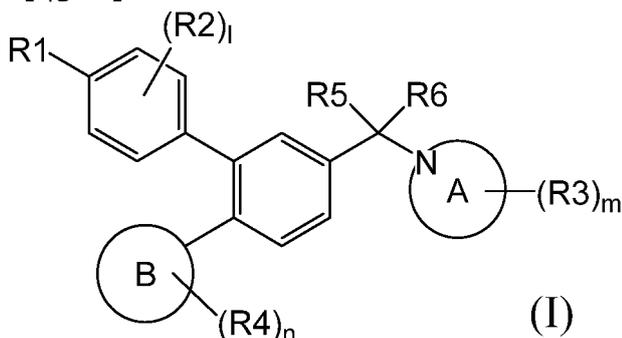
で表されるビフェニル化合物又はその塩。

【 0 0 3 1 】

項 1 1 . 他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、ビフェニル化合物又はその塩の使用であって、

下記一般式 (I)

【 化 8 】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

10

20

30

40

50

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

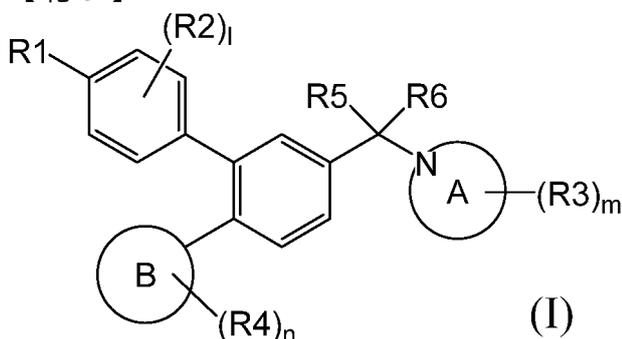
で表されるビフェニル化合物又はその塩の使用。

【0032】

項 12 . 他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤を製造するための、ビフェニル化合物又はその塩の使用であって、

下記一般式 (I)

【化 9】



10

20

30

40

50

[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく

、
R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩の使用。

【 0 0 3 3 】

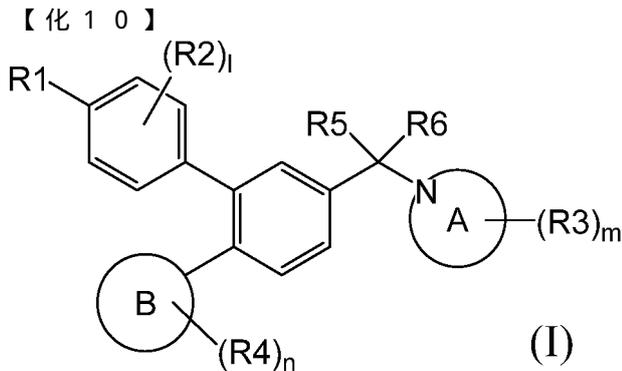
項 1 3 . 下記一般式 (I)

10

20

30

40



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせ、治療及び /

10

20

30

40

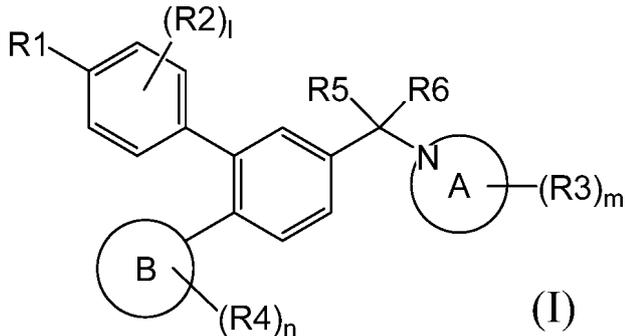
50

又は予防に有効な量を患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び / 又は治療方法。

【 0 0 3 4 】

項 1 4 . 下記一般式 (I)

【 化 1 1 】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 14 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

10

20

30

40

50

mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよい。

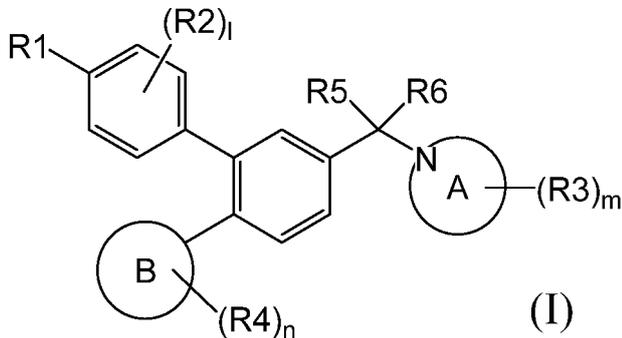
nが2～5の場合、2～5個のR4は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩の治療及び/又は予防に有効な量を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び/又は治療方法。

【0035】

項15. 下記一般式(I)

【化12】



[式中、

環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1～3個、硫黄原子を0～1個及び酸素原子を0～2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4～14員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5～14員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0～4個、硫黄原子を0～2個及び酸素原子を0～3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5～14員環の不飽和複素環基を示し、

R1は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R2は、ハロゲン原子を示し、

R3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C1～C6アルキル)アミノ基、(C3～C7シクロアルキル)アミノ基、又はC1～C6アルキル基を示し、

R4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC3～C7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C1～C6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R4の少なくとも1個が、置換基を有するC1～C8アルキル基、置換基を有するC2～C6アルケニル基、置換基を有するC1～C6アルコキシ基、置換基を有するC3～C7シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C1～C6アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC1～C6アルキル基、単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC1～C6アルキル基又は単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C2～C7アシル)オキシ基、置換基としてC1～C6アルキル基又はC2～C7アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC3～C7シクロアルキル基、又は(C1～C6アルコキシ)(C1～C6アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R5、及びR6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1～C6アルキル基を示すか、或いはR5とR6が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R5、及びR6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1～C6アルキル基を示す場合は、R5、R6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

lは0～2の整数を示し、

10

20

30

40

50

mは0～2の整数を示し、
nは0～5の整数を示す。

lが2の場合、2個のR2は同一でも異なってもよい。

mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよい。

nが2～5の場合、2～5個のR4は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩の治療及び/又は予防に有効な量を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、抗腫瘍効果増強方法。

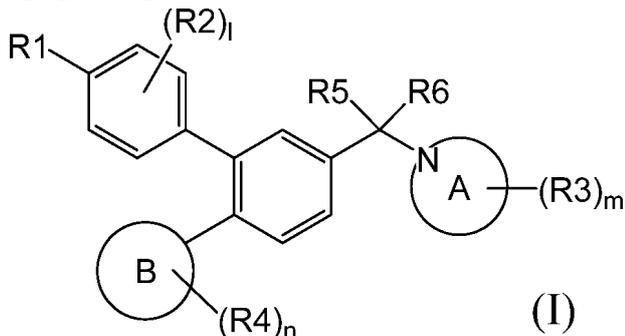
【0036】

項16. 腫瘍を予防及び/又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、ビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む製品であって、

10

ビフェニル化合物が下記一般式(I)

【化13】



20

[式中、

環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1～3個、硫黄原子を0～1個及び酸素原子を0～2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4～14員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5～14員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0～4個、硫黄原子を0～2個及び酸素原子を0～3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5～14員環の不飽和複素環基を示し、

30

R1は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R2は、ハロゲン原子を示し、

R3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C1～C6アルキル)アミノ基、(C3～C7シクロアルキル)アミノ基、又はC1～C6アルキル基を示し、

R4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC3～C7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C1～C6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R4の少なくとも1個が、置換基を有するC1～C8アルキル基、置換基を有するC2～C6アルケニル基、置換基を有するC1～C6アルコキシ基、置換基を有するC3～C7シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C1～C6アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC1～C6アルキル基、単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC1～C6アルキル基又は単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C2～C7アシル)オキシ基、置換基としてC1～C6アルキル基又はC2～C7アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC3～C7シクロアルキル基、又は(C1～C6アルコキシ)(C1～C6アルキル)基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

40

50

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも1つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

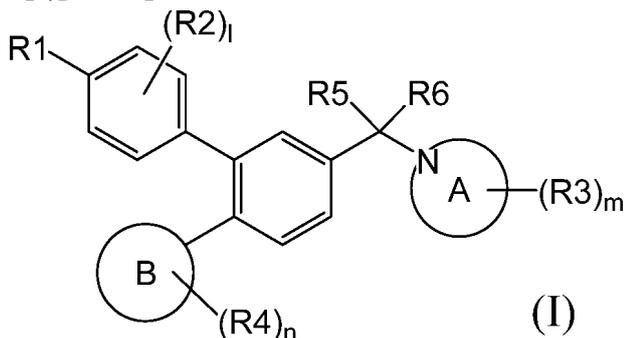
n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物である製品。

【 0 0 3 7 】

項 1 7 . 下記一般式 (I)

【 化 1 4 】



[式中、

環 A は、ヘテロ原子として窒素原子を 1 ~ 3 個、硫黄原子を 0 ~ 1 個及び酸素原子を 0 ~ 2 個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である 4 ~ 1 4 員環の含窒素飽和複素環基を示し、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 1 4 員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 1 4 員環の不飽和複素環基を示し、

R 1 は、ニトロ基、又はシアノ基を示し、

R 2 は、ハロゲン原子を示し、

R 3 は、アミノ基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 1 0 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 1 0 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7 アシル) オキシ基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C

10

20

30

40

50

1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数を示し、

m は 0 ~ 2 の整数を示し、

n は 0 ~ 5 の整数を示す。

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよい。

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよい。

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい。]

で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤との組み合わせ。

【発明の効果】

【0038】

本発明によれば、副作用の発症を抑えつつ、優れた抗腫瘍効果を奏する癌治療を行うことが可能である。

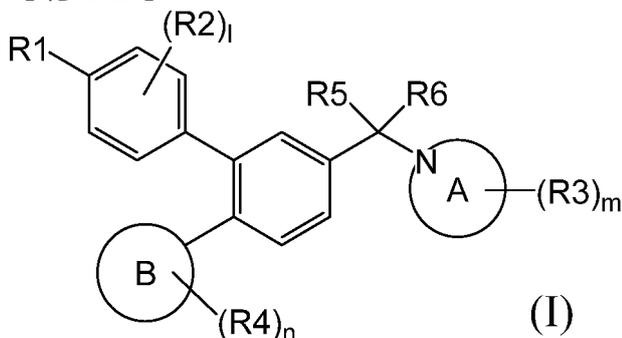
【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明において他の抗腫瘍剤と優れた相乗作用をもたらす LSD 1 阻害剤は、下記一般式 (I) で表されるビフェニル化合物又はその塩である。

【0040】

【化 15】



(式中、環 A、環 B、R 1 ~ R 6、l、m、n は前記定義の通りである。)

【0041】

本願明細書において、別途規定していない場合、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、シクロアルキル - アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、シクロアルコキシ基、シクロアルキル - アルコキシ基、不飽和炭化水素環 - アルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル - アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジアルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルキル - アルキルアミノ基、アシル基、アシルオキシ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換基として不飽和炭化水素環基を有してもよいカルバモイル基、飽和若しくは不飽和複素環式基、不飽和炭化水素環基 (芳香族炭化水素基等)、飽和複素環オキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、その個数は典型的には 1 個、2 個又は 3 個である。

【0042】

本願明細書において「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であ

10

20

30

40

50

り、より好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

【0043】

本願明細書において「アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等のC1-C6アルキル基が挙げられる。

【0044】

本願明細書において、「ヒドロキシアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基を少なくとも1個（例えば、1個又は2個）有する、上記に列挙したアルキル基等が挙げられる。具体的には、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-メチル-2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシブチル基、2,2-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、5-ヒドロキシペンチル基、3,3-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基、6-ヒドロキシヘキシル、ジヒドロキシメチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、3,4-ジヒドロキシブチル基、4,5-ジヒドロキシペンチル基、5,6-ジヒドロキシヘキシル基等が含まれ、好ましくはヒドロキシル基を1個有するヒドロキシアルキル基である。

10

【0045】

本願明細書において「ハロゲノアルキル基」としては、ハロゲン原子を1~13個有する炭素数1乃至6の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基（ハロゲノC1-C6アルキル基）であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、モノフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロイソプロピル基等のハロゲノC1-C6アルキル基、好ましくはハロゲノC1-C4アルキル基が挙げられ、更に好ましくはハロゲン原子を1~7個有するハロゲノC1-C4アルキル基である。

20

【0046】

本願明細書において「シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等のC3-C7シクロアルキル基が挙げられる。

【0047】

本願明細書において「ヒドロキシシクロアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基を少なくとも1個（例えば、1個又は2個）有する、上記に列挙したC3-C7シクロアルキル基等が挙げられる。具体的には、1-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、3,4-ジヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、1-ヒドロキシシクロヘプチル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシル基を1個有するヒドロキシシクロアルキル基が挙げられる。

30

【0048】

本願明細書において「シクロアルキル-アルキル基」としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基及びシクロヘプチルメチル基等のC3-C7シクロアルキル置換C1-C4アルキル基が挙げられる。

40

【0049】

本願明細書において「アラルキル基」としては、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、フルオレニルメチル基等のC7-C13アラルキル基が挙げられる。

【0050】

本願明細書において「アルケニル基」としては、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個（例えば、1個又は2個）有する不飽和炭化水素基を意味し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基

50

、イソプロペニル基、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、イソブテニル基、2 - ペンテニル基、3 - ペンテニル基、4 - ペンテニル基、2 - メチル - 2 - ブテニル基、3 - メチル - 2 - ブテニル基、5 - ヘキセニル基、1 - シクロペンテニル基、1 - シクロヘキセニル基、3 - メチル - 3 - ブテニル基等の C 2 - C 6 アルケニル基が挙げられる。

【0051】

本願明細書において「アルキニル基」としては、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個（例えば、1個又は2個）有する不飽和炭化水素基を意味し、例えばエチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - ブチニル基、2 - ブチニル基、3 - ブチニル基、1 - メチル - 2 - プロピニル基等の C 2 - C 6 アルキニル基が挙げられる。

10

【0052】

本願明細書において「アルコキシ基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、sec - ブトキシ基、tert - ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の C 1 - C 6 アルコキシ基が挙げられる。

【0053】

本願明細書において「ハロゲノアルコキシ基」としては、ハロゲン原子を1 ~ 13個有する炭素数1乃至6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基であり（ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基）、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、フルオロエトキシ基、1, 1, 1 - トリフルオロエトキシ基、モノフルオロ - n - プロポキシ基、パーフルオロ - n - プロポキシ基、パーフルオロ - イソプロポキシ基等のハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、好ましくはハロゲノ C 1 - C 4 アルコキシ基が挙げられ、更に好ましくはハロゲン原子を1 ~ 7個有するハロゲノ C 1 - C 4 アルコキシ基である。

20

【0054】

本願明細書において「シクロアルコキシ基」としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基及びシクロヘプチルオキシ基等の C 3 - C 7 シクロアルコキシ基が挙げられる。

【0055】

本願明細書において「シクロアルキル - アルコキシ基」としては、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロヘプチルメトキシ基等の C 3 - C 7 シクロアルキル置換 C 1 - C 4 アルコキシ基が挙げられる。

30

【0056】

本願明細書において「アルキルチオ基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n - プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n - ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert - ブチルチオ基、n - ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の C 1 - C 6 アルキルチオ基が挙げられる。

【0057】

本願明細書において「シクロアルキル - アルキルチオ基」としては、例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基及びシクロヘプチルメチルチオ基等の C 3 - C 7 シクロアルキル置換 C 1 - C 4 アルキルチオ基が挙げられる。

40

【0058】

本願明細書において「モノアルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert - ブチルアミノ基、n - ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等の直鎖状又は分枝鎖状の C 1 - C 6 アルキル基でモノ置換されたアミノ基が挙げられる。

50

【0059】

本願明細書において「ジアルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n-ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(tert-ブチル)アミノ基、ジ(n-ペンチル)アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基等の同一又は相異なった直鎖状又は分枝鎖状のC1-C6アルキル基で置換されたアミノ基が挙げられる。

【0060】

本願明細書において「シクロアルキルアミノ基」としては、例えば、上記に列挙したシクロアルキル基等を1個又は2個有するアミノ基が挙げられる。具体的には、N-シクロプロピルアミノ、N,N-ジシクロプロピルアミノ、N-シクロブチルアミノ、N-シクロペンチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ、N-シクロヘブチルアミノ等が含まれる。

10

【0061】

本願明細書において「シクロアルキル-アルキルアミノ基」としては、例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基及びシクロヘブチルメチルアミノ基等のC3-C7シクロアルキル置換C1-C4アルキルアミノ基が挙げられる。

【0062】

本願明細書において「アシル基」は、アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基を意味する。

20

【0063】

本願明細書において「アルキルカルボニル基」としては、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の(C1-C6アルキル)カルボニル基が挙げられる。

【0064】

本願明細書において「アリールカルボニル基」としては、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、アントリルカルボニル基、ピフェニリルカルボニル基、テトラヒドロナフチルカルボニル基、クロマニルカルボニル基、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルカルボニル基、インダニルカルボニル基及びフェナントリルカルボニル基等の(C6-C13アリール)カルボニル基が挙げられる。

30

【0065】

本願明細書において「アシルアミノ基」は、アルキルカルボニルアミノ基又はアリールカルボニルアミノ基を意味する。

【0066】

本願明細書において「アルキルカルボニルアミノ基」としては、例えば、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、イソブチルカルボニルアミノ基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、n-ペンチルカルボニルアミノ基、イソペンチルカルボニルアミノ基、ヘキシルカルボニルアミノ基等の直鎖状又は分枝鎖状の(C1-C6アルキル)カルボニルアミノ基が挙げられる。

40

【0067】

本願明細書において「アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基、フルオレニルカルボニルアミノ基、アントリルカルボニルアミノ基、ピフェニリルカルボニルアミノ基、テトラヒドロナフチルカルボニルアミノ基、クロマニルカルボニルアミノ基、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルカルボニルアミノ基、インダニルカルボニルアミノ基、フェナントリルカルボニルアミノ基等の(C6-C13アリール)カルボニルアミノ基が挙げられる。

50

【 0 0 6 8 】

本願明細書において「アシルオキシ基」は、アルキルカルボニルオキシ基又はアリアルカルボニルオキシ基を意味する。

【 0 0 6 9 】

本願明細書において「アルキルカルボニルオキシ基」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、*n*-ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、*tert*-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等の直鎖状又は分枝鎖状の(C1 - C6アルキル)カルボニルオキシ基が挙げられる。

10

【 0 0 7 0 】

本願明細書において「アリアルカルボニルオキシ基」としては、例えば、フェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基、フルオレニルカルボニルオキシ基、アントリルカルボニルオキシ基、ピフェニルカルボニルオキシ基、テトラヒドロナフチルカルボニルオキシ基、クロマニルカルボニルオキシ基、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルカルボニルオキシ基、インダニルカルボニルオキシ基、フェナントリルカルボニルオキシ基等の(C6 - C13アリアル)カルボニルオキシ基が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本願明細書において「アルコキシカルボニル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の(C1 - C6アルコキシ)カルボニル基が挙げられる。

20

【 0 0 7 2 】

本願明細書において「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の(C7 - C13アラルキル)オキシカルボニル基が挙げられる。

【 0 0 7 3 】

本願明細書において「飽和複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個以上(好ましくは1~3個)有する単環式若しくは多環式の、飽和の複素環式基であり、具体的には、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられる。

30

【 0 0 7 4 】

本願明細書において「不飽和複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個以上(好ましくは1~3個)有する、単環式若しくは多環式の、完全不飽和又は部分不飽和の複素環式基であり、具体的には、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル基、プリニル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられる。

40

50

【0075】

本願明細書において、「不飽和炭化水素環基」としては、例えば、不飽和結合を少なくとも1個（例えば、1～8個）有する、単環又は複数の環からなる炭素数5～14の炭化水素環等を挙げることができ、好ましくは芳香族炭化水素基、又は単環式若しくは二環式であり5～14員環の不飽和炭化水素基である。

【0076】

本願明細書において「芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントリル基、フルオレニル基、テトラヒドロナフチル基等のC6-C14の芳香族炭化水素基が挙げられる。

【0077】

本願明細書において、「単環式若しくは二環式であり5～14員環の不飽和炭化水素基」としては、例えば、シクロペンタンジエニル基、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられる。

10

【0078】

本願明細書において、「単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基」としては、例えば、シクロペンタンジエニル基、フェニル基、シクロオクタテトラエニル基等を挙げることができる。

【0079】

本願明細書において「飽和複素環オキシ基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を有する飽和複素環オキシ基であり、具体的には、モルホリニルオキシ基、1-ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、4-メチル-1-ピペラジニルオキシ基、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する飽和複素環オキシ基である。

20

【0080】

本明細書における基の記載において「CA-CB」とは、炭素数がA～Bの基であることを示す。例えば、「C1-C6アルキル基」は炭素数1～6のアルキル基を示し、「C6-C14芳香族炭化水素オキシ基」は、炭素数6～14の芳香族炭化水素基が結合したオキシ基を示す。また「A～B員環」とは、環を構成する原子数（環員数）がA～Bであることを示す。例えば、「4～10員環の含窒素飽和複素環式基」とは、環員数が4～10である含窒素飽和複素環式基を意味する。

30

【0081】

一般式(I)で表される化合物において、環Aは、架橋されていてもよく、あるいはスピロ環を形成してもよい窒素原子を有する飽和複素環式基を示す。上記一般式(I)に示すように、環Aが有する窒素原子は、カルボニル基若しくはカルボチオニル基、又はメチレン基に結合している。

【0082】

環Aで示される「単環式、橋かけ環式又はスピロ環式の含窒素飽和複素環基」における「単環式の含窒素飽和複素環基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基等の単環の窒素原子を有する飽和複素環式基が挙げられ、好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～3個、硫黄原子を0～1個及び酸素原子を0～2個有する単環式の含窒素飽和複素環基であり、より好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～2個有する単環式の含窒素飽和複素環基であり、より好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～2個有する単環式の4～10員環の含窒素飽和複素環基であり、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、又はジアゼパニル基である、より好ましくはピロリジニル基、又はジアゼパニル基であり、より好ましくはピロリジニル基である。

40

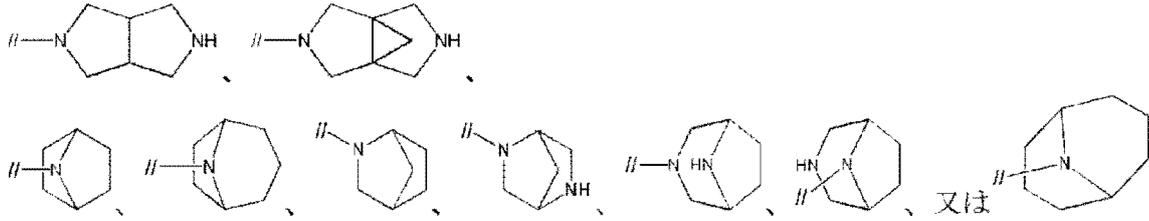
【0083】

50

環 A で示される「単環式、橋かけ環式又はスピロ環式の含窒素飽和複素環基」における「橋かけ環式の含窒素飽和複素環基」としては、

【0084】

【化16】



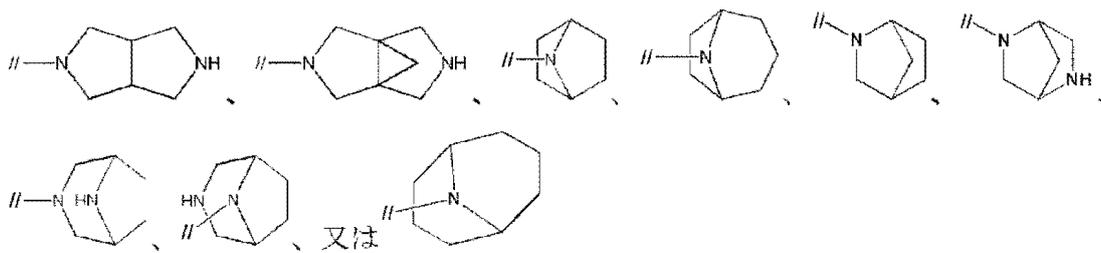
10

【0085】

等が挙げられ、好ましくは

【0086】

【化17】



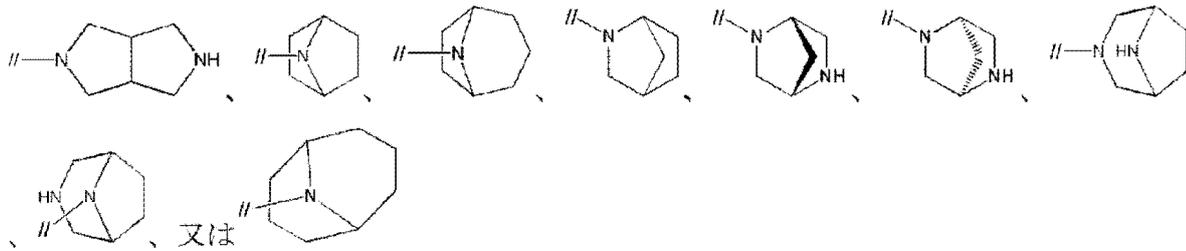
20

【0087】

であり、より好ましくは

【0088】

【化18】



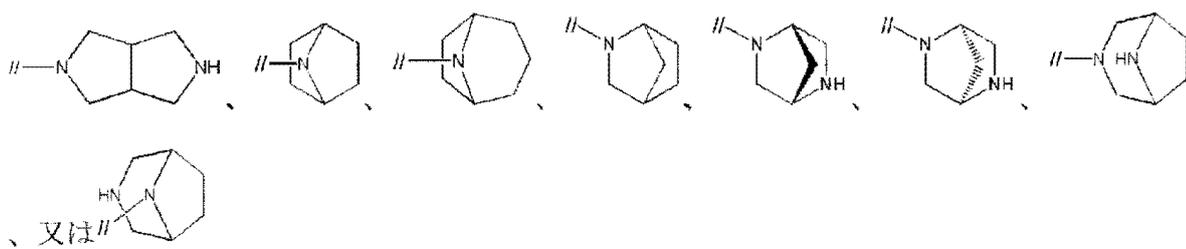
30

【0089】

であり、より好ましくは

【0090】

【化19】



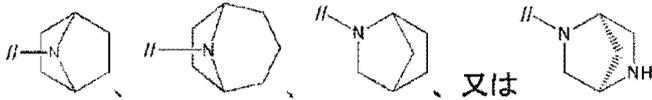
40

【0091】

であり、より好ましくは

【0092】

【化20】

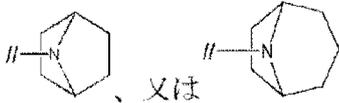


【0093】

であり、より好ましくは

【0094】

【化21】



【0095】

である。

【0096】

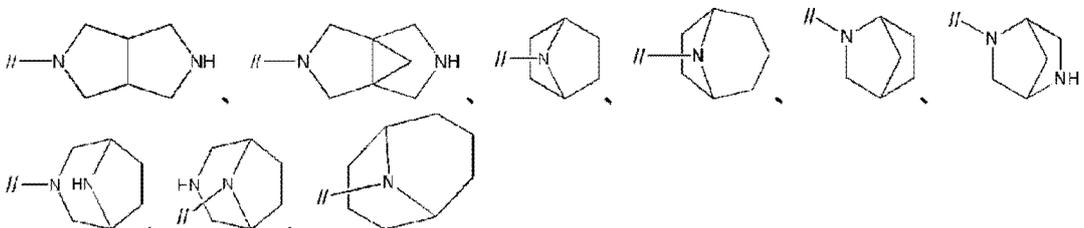
環Aで示される「単環式、橋かけ環式又はスピロ環式の含窒素飽和複素環基」における「スピロ環式の含窒素飽和複素環基」としては、4員環～7員環の含窒素飽和複素環のいずれか2つが結合した酸素原子を0～2個有するスピロ環式基が挙げられ、好ましくは4員環～7員環の含窒素飽和複素環のいずれか2つが結合した窒素原子を2個及び酸素原子を0～1個有する7員環～12員環のスピロ環式基、より好ましくはジアザスピロヘプタニル基、ジアザスピロオクタニル基、ジアザスピロノナニル基、ジアザスピロデカニル基、ジアザスピロウンデカニル基、オキサジアザスピロヘプタニル基、オキサジアザスピロオクタニル基、オキサジアザスピロノナニル基、オキサジアザスピロデカニル基、又はオキサジアザスピロウンデカニル基であり、より好ましくはジアザスピロオクタニル基、ジアザスピロノナニル基、ジアザスピロデカニル基、又はオキサジアザスピロノナニル基であり、より好ましくは2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[3.5]デカニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、より好ましくは2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、より好ましくは2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、又は2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、より好ましくは2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基である。

【0097】

環Aで示される「単環式、橋かけ環式又はスピロ環式の含窒素飽和複素環基」として、好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～3個、硫黄原子を0～1個及び酸素原子を0～2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4～14員環の含窒素飽和複素環基であり、より好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～2個有する単環式の4～10員環の含窒素飽和複素環基、

【0098】

【化22】



10

20

30

40

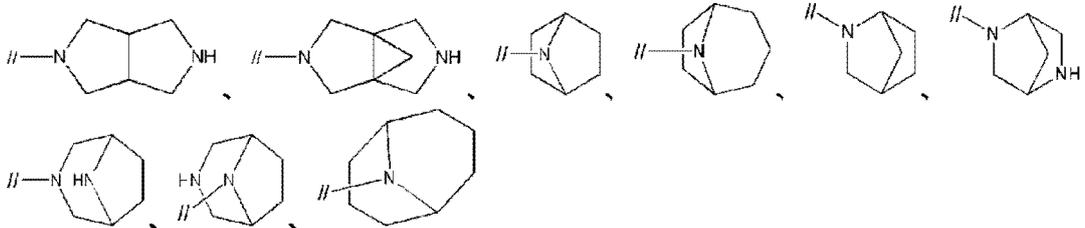
50

【0099】

等の橋かけ環式含窒素飽和複素環基、又は4員環～7員環の含窒素飽和複素環のいずれか2つが結合した酸素原子を0～2個有するスピロ環式基であり、より好ましくはヘテロ原子として窒素原子を1～2個有する単環式の4～10員環の含窒素飽和複素環基、

【0100】

【化23】



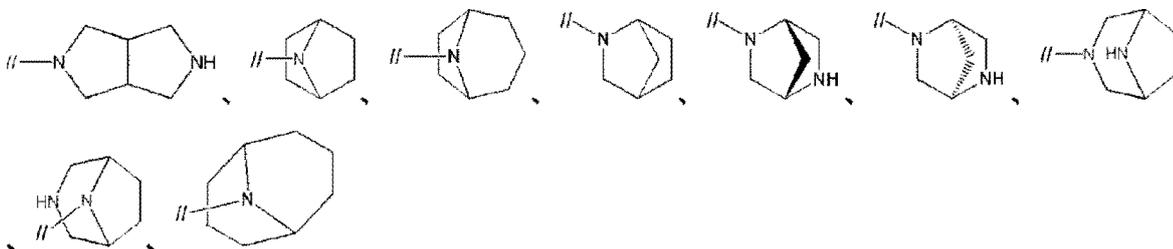
10

【0101】

等の橋かけ環式含窒素飽和複素環基、4員環～7員環の含窒素飽和複素環のいずれか2つが結合した窒素原子を2個及び酸素原子を0～1個有する7員環～12員環のスピロ環式基であり、より好ましくはピロリジニル基、ペペリジニル基、ペペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【0102】

【化24】



20

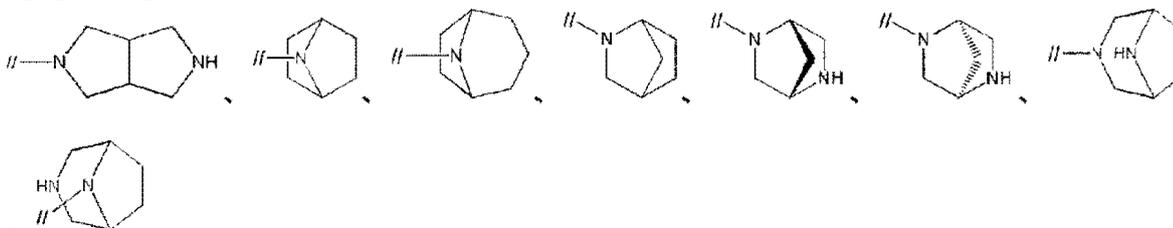
【0103】

、2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.5]デカニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、より好ましくはピロリジニル基、ペペリジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

30

【0104】

【化25】



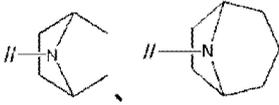
40

【0105】

、2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、より好ましくはピロリジニル基、

【0106】

【化 2 6】

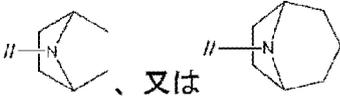


【0107】

、又は 2, 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、より好ましくはピロリジニル基、

【0108】

【化 2 7】



【0109】

である。

【0110】

一般式 (I) で表される化合物において、環 B は、単環あるいは二環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよい単環あるいは二環の不飽和複素環式基を示す。

【0111】

環 B で示される「単環式若しくは二環式の不飽和炭化水素基」は、好ましくは単環式若しくは二環式の 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、又はナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。

【0112】

環 B で示される「単環式若しくは二環式の不飽和複素環式基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を有する、単環式若しくは二環式の、完全不飽和又は部分不飽和の複素環式基であり、好ましくはヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有する 5 ~ 14 員環の単環式若しくは二環式の完全不飽和複素環式基又は部分不飽和複素環式基であり、より好ましくはイミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリニル基、インダゾリル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフランニル基、プリニル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフランニル基、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフランニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基 (例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル基)、ジヒドロベンゾオキサジニル基 (例えば、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル基)、ベンゾジオキサソリル基 (例えば、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサソリル基)、ジヒドロベンゾジオキシニル基 (例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル基等)、又はジヒドロベンゾチアゾリル基 (例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾリル基) であり、より好ましくはピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフランニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、ベンゾジオキサソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、又はジヒドロベンゾチアゾリル基であり、より好ましくはピリジル基、ピラゾロピリジル基、インドリル基、インドリニル基、インダゾリル基、ベン

10

20

30

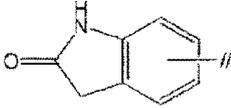
40

50

ゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、又はジヒドロベンゾチアゾリル基であり、より好ましくはインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、より好ましくはベンゾトリアゾリル基である。上記環Bで表される単環式若しくは二環式の不飽和複素環基は、オキソ基で置換されていてもよい。オキソ基で置換された単環式若しくは二環式の不飽和複素環基には、例えば、2-オキソ-インドリニル基

【0113】

【化28】



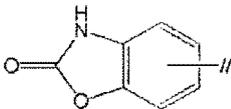
10

【0114】

2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル基

【0115】

【化29】



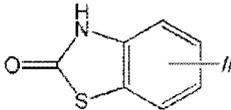
20

【0116】

2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル基

【0117】

【化30】



【0118】

等が含まれる。オキソ基で置換された単環式若しくは二環式の不飽和複素環基として、好ましくは2-オキソ-インドリニル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル基、又は2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル基であり、より好ましくは2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル基、又は2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル基である。

30

【0119】

環Bとして、好ましくは単環式若しくは二環式であり5~14員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0~4個、硫黄原子を0~2個及び酸素原子を0~3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5~14員環の不飽和複素環基であり、より好ましくはフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、インドリニル基、2-オキソ-インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フトラジニル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル基、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、又は2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル基であり、より好ましくはフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、インドリル基、インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノ

40

50

リニル基、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル基、1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、又は2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾリル基であり、より好ましくはフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、より好ましくはベンゾトリアゾリル基である。

【 0 1 2 0 】

一般式 (I) で表される化合物において、R 1 は、ニトロ基又はシアノ基を示す。好ましくはシアノ基である。

【 0 1 2 1 】

一般式 (I) で表される化合物において、R 2 は、ハロゲン原子を示す。好ましくはフッ素原子である。R 2 が複数存在する場合、それらのR 2 は同一でも相異なってもよい。

10

【 0 1 2 2 】

一般式 (I) で表される化合物において、l は 0 ~ 2 の整数であり、好ましくは 0 ~ 1 の整数である。

【 0 1 2 3 】

一般式 (I) で表される化合物において、R 3 は、置換基を有していてもよいアミノ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、カルバモイル基、スルホ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、又はアミノ (C 1 - C 6 アルキル) 基を示す。R 3 が複数存在する場合、それらのR 3 は同一でも相異なってもよい。

20

【 0 1 2 4 】

R 3 で示される「C 1 - C 6 アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、tert - ブチル基、n - ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはC 1 - C 4 アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

【 0 1 2 5 】

R 3 で示される「モノ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert - ブチルアミノ基、n - ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはモノ (C 1 - C 4 アルキル) アミノ基であり、より好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、又はイソプロピルアミノ基である。

30

【 0 1 2 6 】

R 3 で示される「ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基」としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ (n - プロピル) アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ (n - ブチル) アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ (tert - ブチル) アミノ基、ジ (n - ペンチル) アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ (n - プロピル) アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ (n - ブチル) アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ (tert - ブチル) アミノ基、ジ (n - ペンチル) アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、又はメチルイソプロピルアミノ基であり、より好ましくはジ (C 1 - C 4 アルキル) アミノ基であり、より好ましくはジメチルアミノ基である。

40

【 0 1 2 7 】

R 3 で示される「(C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基」としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基及びシクロヘプチルアミノ基等の (C 3 - C 7 シクロアルキル) アミノ基が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、又はシクロヘプチルアミノ基であり、より好ましくはシクロブチルアミノ基である。

50

【0128】

R3として、好ましくは置換基を有していてもよいアミノ基、C1 - C6アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、カルバモイル基、スルホ基、C1 - C6アルコキシ基、又はアミノ(C1 - C6アルキル)基であり、より好ましくは置換基としてC1 - C6アルキル又はC3 - C7シクロアルキル基を1 ~ 2個有していてもよいアミノ基、C1 - C6アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、カルバモイル基、スルホ基、C1 - C6アルコキシ基、又はアミノ(C1 - C6アルキル)基であり、より好ましくはアミノ基、モノ若しくはジ(C1 - C6アルキル)アミノ基、(C3 - C7シクロアルキル)アミノ基、又はC1 - C6アルキル基であり、より好ましくはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり、より好ましくはアミノ基、又はメチル基であり、より好ましくはアミノ基である。

10

【0129】

一般式(I)で表される化合物において、mは0 ~ 2の整数であり、好ましくは0 ~ 1の整数である。

【0130】

一般式(I)で表される化合物において、R4は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、(C2 - C7アシル)アミノ基、(C2 - C7アシル)オキシ基、置換基を有していてもよいC1 - C8アルキル基、置換基を有していてもよいC2 - C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C1 - C6アルキル)アミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいC2 - C6アルキニル基、置換基を有していてもよい(C1 - C6アルキル)カルボニル基、置換基を有していてもよい4 ~ 14員環の含窒素飽和複素環式基、又は置換基を有していてもよいC6 - C14芳香族炭化水素基を示す。R4が複数存在する場合、それらのR4は同一でも相異なってもよい。

20

【0131】

本発明において、R4の少なくとも1個が、置換基を有するC1 - C8アルキル基、置換基を有するC2 - C6アルケニル基、置換基を有するC1 - C6アルコキシ基、置換基を有するC3 - C7シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基としては、例えば、ハロゲン原子、カルボキシ基、C1 - C6アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC1 - C6アルキル基、単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC1 - C6アルキル基又は単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C2 - C7アシル)オキシ基、置換基としてC1 - C6アルキル基又はC2 - C7アシル基を有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基、(C1 - C6アルコキシ)(C1 - C6アルキル)基等が挙げられる。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよい。

30

【0132】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C8アルキル基」における「C1 - C8アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、又はオクチル基であり、より好ましくはC1 - C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、又はヘキシル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、又はtert - ブチル基である

40

【0133】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C8アルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子、アミノ基、

50

ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、アシルアミノ基、アルコキシ基、ヒドロキシシクロアルキル基、又はアシルオキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、(C1 - C6アルキル)カルバモイル基、(C2 - C7アシル)アミノ基、C1 - C6アルコキシ基、C3 - C7シクロアルキル基、ヒドロキシ(C3 - C7シクロアルキル)基、又は(C2 - C7アシル)オキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、(C1 - C6アルキル)カルバモイル基、(C1 - C6アルキル)カルボニルアミノ基、C1 - C6アルコキシ基、C3 - C7シクロアルキル基、ヒドロキシ(C3 - C7シクロアルキル)基、又は(C1 - C6アルキル)カルボニルオキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチルアミノ基、メトキシ基、ヒドロキシシクロプロピル基、又はメチルカルボニルオキシ基である。

10

20

30

40

50

【0134】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C8アルキル基」としては、好ましくは無置換のC1 - C8アルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、(C1 - C6アルキル)カルバモイル基、(C1 - C6アルキル)カルボニルアミノ基、C1 - C6アルコキシ基、C3 - C7シクロアルキル基、ヒドロキシ(C3 - C7シクロアルキル)基、若しくは(C1 - C6アルキル)カルボニルオキシ基を有していてもよいC1 - C8アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、アミノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシジメチルエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロプロピルエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、又はメチルカルボニルオキシエチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、又はメチルカルボニルオキシエチル基であり、より好ましくはメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メトキシエチル基、又はヒドロキシシクロブチルメチル基であり、より好ましくはメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシエチルブチル基、又はヒドロキシシクロブチルメチル基である。

【0135】

R4で示される「置換基を有していてもよいC2 - C6アルケニル基」は、好ましくは無置換のC2 - C6アルケニル基であり、より好ましくはビニル基、アリル基、1 - プロペニル基、2 - メチル - 2 - プロペニル基、イソプロペニル基、1 - 、2 - 若しくは3 - ブテニル基、イソブテニル基、2 - 、3 - 若しくは4 - ペンテニル基、2 - メチル - 2 - ブテニル基、3 - メチル - 2 - ブテニル基、5 - ヘキセニル基、1 - シクロペンテニル基、1 - シクロヘキセニル基、又は3 - メチル - 3 - ブテニル基であり、より好ましくはイソブテニル基である。

【0136】

R4で示される「置換基を有していてもよいC2 - C6アルキニル基」における「C2 - C6アルキニル基」としては、エチニル基、1 - 若しくは2 - プロピニル基、1 - 、2 - 若しくは3 - ブチニル基、1 - メチル - 2 - プロピニル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよいC2 - C6アルキニル基」として、好ましくは無置換のC2 - C6アル

キニル基である。

【0137】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基」における「C1 - C6アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、sec - ブトキシ基、tert - ブトキシ基、ペンチルオキシ基、又はヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、sec - ブトキシ基、tert - ブトキシ基である。

【0138】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはヒドロキシル基、又は5 ~ 14員環である不飽和炭化水素基であり、より好ましくはヒドロキシル基、又は単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基であり、より好ましくはヒドロキシル基、又はフェニル基である。

10

【0139】

R4で示される「置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基」は、好ましくは置換基としてヒドロキシル基、又は5 ~ 14員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基であり、より好ましくは置換基としてヒドロキシル基、又は単環式であり5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基であり、より好ましくは置換基としてヒドロキシル基、又はフェニル基を有して

20

【0140】

R4で示される「置換基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基」は、好ましくは置換基としてヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、又は不飽和炭化水素カルバモイル基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基であり、より好ましくは置換基としてヒドロキシ(C1 - C4アルキル)基、(C1 - C4アルコキシ)(C1 - C4アルキル)基、ヒドロキシ(C3 - C7シクロアルキル)基、又は(C6 - C14芳香族炭化水素)カルバモイル基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基であり、より好ましくは置換基としてヒドロキシ(C1 - C4アルキル)基、(C1 - C4アルコキシ)(C1 - C4アルキル)基、ヒドロキシ(C3 - C7シクロアルキル)基、又はフェニルカルバモイル基を有していてもよいC3 - C7シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、メトキシメチルシクロプロピル基、ヒドロキシシクロプロピルシクロプロピル基、又はフェニルカルバモイルシクロプロピル基、より好ましくはシクロプロピル基、又はヒドロキシメチルシクロプロピル基であり、より好ましくはシクロプロピル基である。

30

【0141】

R4で示される「モノ若しくはジ(C1 - C6アルキル)アミノ基」は、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert - ブチルアミノ基、n - ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n - プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n - ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(tert - ブチル)アミノ基、ジ(n - ペンチル)アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、又はメチルイソプロピルアミノ基であり、より好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert - ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n - プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n - ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(tert - ブチル)アミノ基、メチルエチルアミノ基、又はメチルイソプロピルアミノ基であり、より好ましくはジメチルアミノ基である。

40

50

【 0 1 4 2 】

R 4で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」は、好ましくは置換基としてアルキル基を有していてもよいカルバモイル基であり、より好ましくは置換基としてC 1 - C 6アルキル基を有していてもよいカルバモイル基であり、より好ましくはカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基である。

【 0 1 4 3 】

R 4で示される「置換基を有していてもよい(C 1 - C 6アルキル)カルボニル基」における「アルキルカルボニル基」としては、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n - プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、n - ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、tert - ブチルカルボニル基、n - ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の(C 1 - C 6アルキル)カルボニル基が挙げられる。

10

【 0 1 4 4 】

R 4で示される「置換基を有していてもよい4 ~ 14員環の含窒素飽和複素環式基」における「窒素原子を有する飽和複素環式基」としては、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

【 0 1 4 5 】

R 4で示される「置換基を有していてもよいC 6 - C 14芳香族炭化水素基」は、フェニル基、トルイル基、キシリル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントリル基、フルオレニル基、テトラヒドロナフチル基等のC 6 - C 14の置換基としてメチル基を有していてもよい芳香族炭化水素基が挙げられる。

20

【 0 1 4 6 】

R 4として、好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、(C 2 - C 7アシル)アミノ基、(C 2 - C 7アシル)オキシ基、置換基を有していてもよいC 1 - C 8アルキル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルキニル基、置換基を有していてもよい(C 1 - C 6アルキル)カルボニル基、置換基を有していてもよい4 ~ 14員環の含窒素飽和複素環式基、又は置換基を有していてもよいC 6 - C 14芳香族炭化水素基であり、より好ましくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC 1 - C 8アルキル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、より好ましくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、(C 1 - C 6アルキル)カルバモイル基、(C 1 - C 6アルキル)カルボニルアミノ基、C 1 - C 6アルコキシ基、C 3 - C 7シクロアルキル基、ヒドロキシ(C 3 - C 7シクロアルキル)基、若しくは(C 1 - C 6アルキル)カルボニルオキシ基を有していてもよいC 1 - C 6アルキル基、C 2 - C 6アルケニル基、置換基としてヒドロキシル基、若しくは単環式であり、5 ~ 10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基としてヒドロキシル基、ヒドロキシ(C 1 - C 4アルキル)基、(C 1 - C 4アルコキシ)(C 1 - C 4アルキル)基、ヒドロキシ(C 3 - C 7シクロアルキル)基、若しくは(C 6 - C 14芳香族炭化水素)置換カルバモイル基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、又は置換基としてC 1 - C 6アルキル基を有していてもよいカルバモイル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、アミノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒ

30

40

50

ドロキシプロピル基、ヒドロキシジメチルエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロプロピルエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、イソブテニル基、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、メトキシメチルシクロプロピル基、ヒドロキシシクロプロピルシクロプロピル基、フェニルカルバモイルシクロプロピル基、ベンジルオキシ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*tert*-ブチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、又はシクロプロピル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシエチルブチル基、又はヒドロキシシクロブチルメチル基である。

【0147】

一般式(I)で表される化合物において、*n*は0~5の整数であり、好ましくは0~3の整数である。

【0148】

一般式(I)で表される化合物において、R5、及びR6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基を示すか、或いはR5とR6が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよい。R5、及びR6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基を示す場合は、R5、R6のうち少なくとも1つが水素原子である。

【0149】

R5、及びR6で示される「C1-C6アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはC1-C4アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

【0150】

R5、及びR6として、好ましくは同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基であるか、或いはR5とR6が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、R5、及びR6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基を示す場合は、R5、R6のうち少なくとも1つが水素原子であり、より好ましくは水素原子であるか、或いはR5とR6が一緒になってオキソ基を形成してもよい。

【0151】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物としては、好ましくは、式(I)中において、環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1~3個、硫黄原子を0~1個及び酸素原子を0~2個有し、単環式、橋かけ環式又はスピロ環式である4~14員環の含窒素飽和複素環基であり、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5~14員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基

10

20

30

40

50

で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0～4個、硫黄原子を0～2個及び酸素原子を0～3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5～14員環の不飽和複素環基であり、

R 1はニトロ基、又はシアノ基であり、

R 2は、ハロゲン原子であり、

R 3は、アミノ基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、(C 3 - C 7シクロアルキル)アミノ基、又はC 1 - C 6アルキル基であり、

R 4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC 1 - C 8アルキル基、置換基を有していてもよいC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C 1 - C 6アルキル)アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、

R 4の少なくとも1個が、置換基を有するC 1 - C 8アルキル基、置換基を有するC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有するC 1 - C 6アルコキシ基、置換基を有するC 3 - C 7シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC 1 - C 6アルキル基、単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又は単環式であり5～10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、(C 2 - C 7アシル)オキシ基、置換基としてC 1 - C 6アルキル基又はC 2 - C 7アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル基、又は(C 1 - C 6アルコキシ)(C 1 - C 6アルキル)基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよく、

R 5、及びR 6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示すか、或いはR 5とR 6が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及びR 6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC 1 - C 6アルキル基を示す場合は、R 5、R 6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

lは0～2の整数であり、

mは0～2の整数であり、

nは0～5の整数であり、

lが2の場合、2個のR 2は同一でも異なってもよく、

mが2の場合、2個のR 3は同一でも異なってもよく、

nが2～5の場合、2～5個のR 4は同一でも異なってもよい、

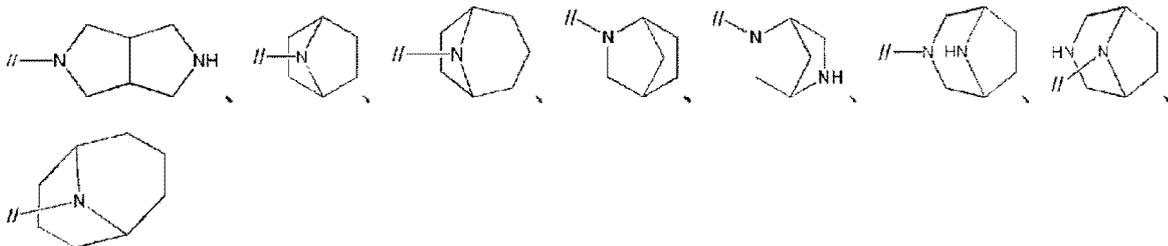
化合物又はその塩である。

【0152】

より好ましくは、式(I)中において、環Aはピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【0153】

【化31】



【0154】

、2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]

10

20

30

40

50

] ノナニル基、3, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、3, 8 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル基、3, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカニル基、又は 9 - オキサ - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、

環 B は、単環式若しくは二環式であり 5 ~ 14 員環の不飽和炭化水素基、又はオキソ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を 0 ~ 4 個、硫黄原子を 0 ~ 2 個及び酸素原子を 0 ~ 3 個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも 1 個有し、単環式若しくは二環式である 5 ~ 14 員環の不飽和複素環基であり、

R 1 はニトロ基、又はシアノ基であり、

R 2 は、ハロゲン原子であり、

R 3 は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり、

R 4 は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、モノ若しくはジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、又は置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、

R 4 の少なくとも 1 個が、置換基を有する C 1 - C 8 アルキル基、置換基を有する C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有する C 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有する C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は置換基を有するカルバモイル基である場合、該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシル基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は単環式であり 5 ~ 10 員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいカルバモイル基、C 2 - C 7 アシル基、置換基として C 1 - C 6 アルキル基又は C 2 - C 7 アシル基を有してもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル基、又は (C 1 - C 6 アルコキシ) (C 1 - C 6 アルキル) 基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよく、

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 5 の整数であり、

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよく、

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよく、

n が 2 ~ 5 の場合、2 ~ 5 個の R 4 は同一でも異なってもよい、

化合物又はその塩である。

【 0 1 5 5 】

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【 0 1 5 6 】

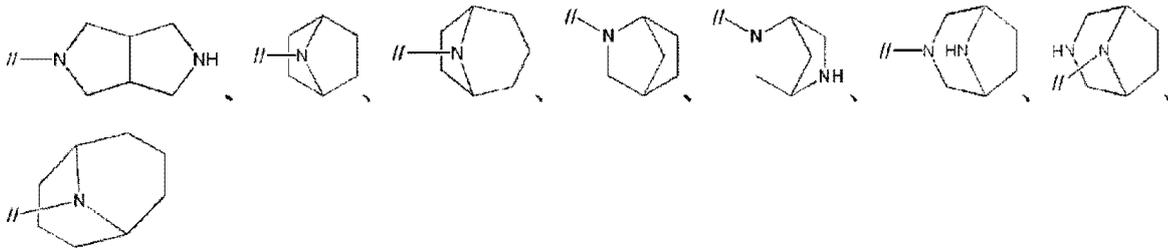
10

20

30

40

【化32】



【0157】

、2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、3,7-ジアザスピロ[3.4]オクタニル基、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナニル基、3,8-ジアザスピロ[4.5]デカニル基、又は9-オキサ-ジアザスピロ[3.5]ノナニル基であり、

環Bは、単環式若しくは二環式であり5~14員環の不飽和炭化水素基、又はオキシ基で置換されていてもよく、ヘテロ原子として窒素原子を0~4個、硫黄原子を0~2個及び酸素原子を0~3個有し、かつ窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のいずれかを少なくとも1個有し、単環式若しくは二環式である5~14員環の不飽和複素環基であり、

R1はニトロ基、又はシアノ基であり、

R2は、ハロゲン原子であり、

R3は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり、

R4は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、(C1-C6アルキル)カルバモイル基、(C1-C6アルキル)カルボニルアミノ基、C1-C6アルコキシ基、(C1-C6アルキル)カルボニル基、C3-C7シクロアルキル基、ヒドロキシ(C3-C7シクロアルキル)基、若しくは(C1-C6アルキル)カルボニルオキシ基を有していてもよいC1-C8アルキル基、C2-C6アルケニル基、置換基としてヒドロキシル基、若しくは単環式であり、5~10員環である不飽和炭化水素基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基としてヒドロキシル基、ヒドロキシ(C1-C4アルキル)基、(C1-C4アルコキシ)(C1-C4アルキル)基、ヒドロキシ(C3-C7シクロアルキル)基、若しくは(C6-C14芳香族炭化水素)置換カルバモイル基を有していてもよいC3-C7シクロアルキル基、モノ若しくはジ(C1-C6アルキル)アミノ基、又は置換基としてC1-C6アルキル基を有していてもよいカルバモイル基であり、

R5、及びR6は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基を示すか、或いはR5とR6が一緒になってオキシ基、若しくはチオキシ基を形成してもよく、

R5、及びR6が、同一又は相異なって、水素原子、若しくはC1-C6アルキル基を示す場合は、R5、R6のうち少なくとも1つが水素原子であり、

lは0~2の整数であり、

mは0~2の整数であり、

nは0~5の整数であり、

lが2の場合、2個のR2は同一でも異なってもよく、

mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよく、

nが2~5の場合、2~5個のR4は同一でも異なってもよい、

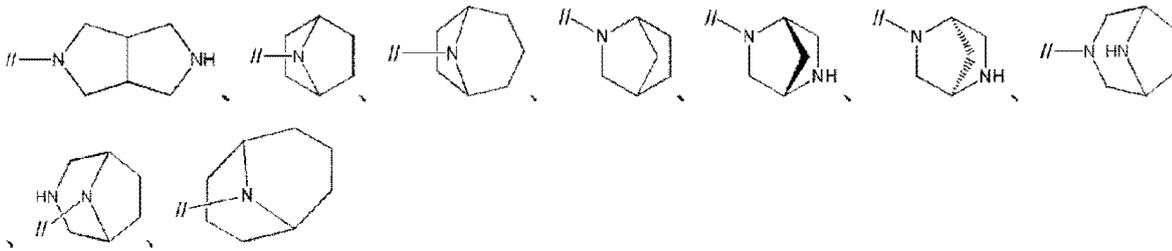
化合物又はその塩である。

【0158】

より好ましくは、式(I)中において、環Aはピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【 0 1 5 9 】

【 化 3 3 】



【 0 1 6 0 】

、 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、 3, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、 2, 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、 3, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、 3, 8 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル基、 3, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカニル基、 又は 9 - オキサ - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、

環 B はフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル基、インドリル基、インドリニル基、2 - オキソ - インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル基、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、又は 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾリル基であり、

R 1 はニトロ基、又はシアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

当該 R 2 はフェニル基上で R 1 に対しオルト位に存在し、

R 3 は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり (R 3 が複数存在する場合、それらの R 3 は同一でも相異なってもよい)、

R 4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、アミノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシジメチルエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロプロピルエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、イソブテニル基、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、メトキシメチルシクロプロピル基、ヒドロキシシクロプロピルシクロプロピル基、フェニルカルバモイルシクロプロピル基、ベンジルオキシ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり、

R 5、及び R 6 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

R 5、及び R 6 が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C 1 - C 6 アルキル基を示す場合は、R 5、R 6 のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示し、

10

20

30

40

50

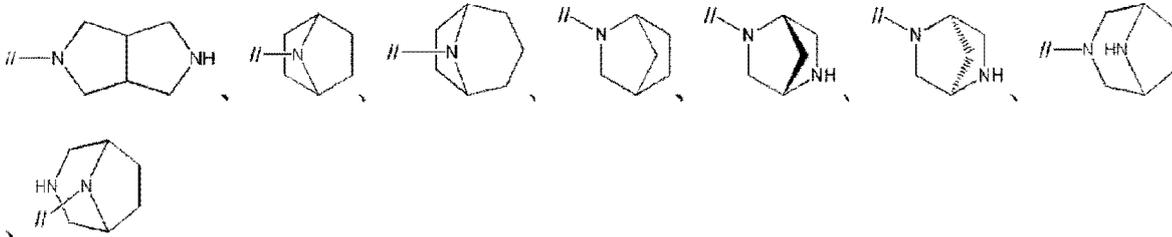
m が 2 の場合、2 個の R₃ は同一でも異なってもよく、
n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R₄ は同一でも異なってもよい、
化合物又はその塩である。

【 0 1 6 1 】

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ジアゼパニル基、

【 0 1 6 2 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 6 3 】

、 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、 3 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタニル基、 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基、又は 9 - オキサ - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、

環 B はフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラゾロピリジル基、インドリル基、インドリニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリニル基、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル基、1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基、又は 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾリル基であり、

20

R₁ はシアノ基であり、

R₂ は、フッ素原子であり、

当該 R₂ はフェニル基上で R₁ に対しオルト位に存在し、

R₃ は、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はメチル基であり (R₃ が複数存在する場合、それらの R₃ は同一でも相異なってもよい)、

30

R₄ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メチル基、エチル基、n - プロピル基、tert - ブチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロプロピルメチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、メチルカルボニルオキシエチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、ヒドロキシメチルシクロプロピル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、又はジメチルカルバモイル基であり、

R₅、及び R₆ は、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C₁ - C₆ アルキル基を示すか、或いは R₅ と R₆ が一緒になってオキソ基、若しくはチオキソ基を形成してもよく、

40

R₅、及び R₆ が、同一又は相異なって、水素原子、若しくは C₁ - C₆ アルキル基を示す場合は、R₅、R₆ のうち少なくとも 1 つが水素原子であり、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示し、

m が 2 の場合、2 個の R₃ は同一でも異なってもよく、

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R₄ は同一でも異なってもよい、

化合物又はその塩である。

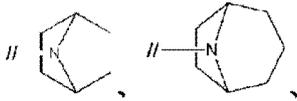
【 0 1 6 4 】

50

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、

【 0 1 6 5 】

【 化 3 5 】



【 0 1 6 6 】

、又は 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナニル基であり、

環 B はフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R 1 はシアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

当該 R 2 はフェニル基上で R 1 に対しオルト位に存在し、

R 3 は、アミノ基、又はメチル基であり (R 3 が複数存在する場合、それらの R 3 は同一でも相異なってもよい)、

R 4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシエチルブチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシシクロブチルメチル基、又はシクロプロピル基であり、

R 5、及び R 6 は、水素原子であるか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示し、

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよく、

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なってもよい、

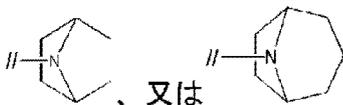
化合物又はその塩である。

【 0 1 6 7 】

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、

【 0 1 6 8 】

【 化 3 6 】



【 0 1 6 9 】

であり、

環 B はフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R 1 はシアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

当該 R 2 はフェニル基上で R 1 に対しオルト位に存在し、

R 3 は、アミノ基であり (R 3 が複数存在する場合、それらの R 3 は同一でも相異なってもよい)、

R 4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチルプロピル基、ヒドロキシエチルブチル基、又はヒドロキシシクロブチルメチル基であり、

R 5、及び R 6 は、水素原子であるか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数を示し、

10

20

30

40

50

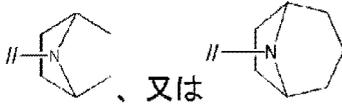
mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよく、
nが2～3の場合、2～3個のR4は同一でも異なってもよい、
化合物又はその塩。

【0170】

より好ましくは、式(I)中において、環Aはピロリジニル基、

【0171】

【化37】



【0172】

であり、

環Bはフェニル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R1はシアノ基であり、

R2は、フッ素原子であり、

当該R2はフェニル基上でR1に対しオルト位に存在し、

R3は、アミノ基であり(R3が複数存在する場合、それらのR3は同一でも相異なっているもよい)、

R4は、フッ素原子、臭素原子、ヒドロキシメチルプロピル基、又はヒドロキシエチルブチル基であり、

R5、及びR6は、水素原子であるか、或いはR5とR6が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

lは0～2の整数であり、

mは0～2の整数であり、

nは0～3の整数を示し、

mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよく、

nが2～3の場合、2～3個のR4は同一でも異なってもよい、

化合物又はその塩。

【0173】

本発明の態様の1つにおいて、一般式(I)で表されるビフェニル化合物として、好ましくは、式(I)中において、環Aは、ヘテロ原子として窒素原子を1～3個有し、単環式、又は橋かけ環式である4～8員環の含窒素飽和複素環基であり、

環Bは、単環式であり5～8員環の不飽和炭化水素基、又はヘテロ原子として窒素原子を1～4個有し、二環式であり8～14員環の不飽和複素環基であり、

R1は、シアノ基であり、

R2は、ハロゲン原子であり、

R3は、アミノ基であり、

R4は、ハロゲン原子、又は置換基としてヒドロキシル基を有していてもよいC1-C8アルキル基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよく、

R5、及びR6は、水素原子を示すか、或いはR5とR6が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

lは0～2の整数であり、

mは0～2の整数であり、

nは0～3の整数であり、

lが2の場合、2個のR2は同一でも異なってもよく、

mが2の場合、2個のR3は同一でも異なってもよく、

nが2～3の場合、2～3個のR4は同一でも異なってもよい、

化合物又はその塩である。

【0174】

10

20

30

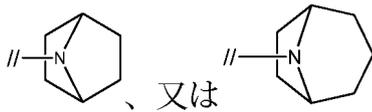
40

50

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、

【 0 1 7 5 】

【 化 3 8 】



【 0 1 7 6 】

であり、

環 B はフェニル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R 1 は、シアノ基であり、

R 2 は、ハロゲン原子であり、

R 3 は、アミノ基であり、

R 4 は、ハロゲン原子、又は置換基としてヒドロキシル基を有していてもよい C 1 - C 8 アルキル基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよく、

R 5、及び R 6 は、水素原子を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 2 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよく、

m が 2 の場合、2 個の R 3 は同一でも異なってもよく、

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なってもよい、

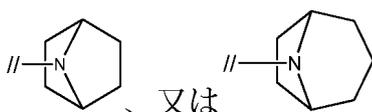
化合物又はその塩である。

【 0 1 7 7 】

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、

【 0 1 7 8 】

【 化 3 9 】



【 0 1 7 9 】

であり、

環 B はフェニル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R 1 は、シアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

R 3 は、アミノ基であり、

R 4 は、フッ素原子、臭素原子、又はヒドロキシ (C 1 - C 8 アルキル) 基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なってもよく、

R 5、及び R 6 は、水素原子を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキシ基を形成してもよく、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 1 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なってもよく、

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なってもよい、

化合物又はその塩である。

【 0 1 8 0 】

より好ましくは、式 (I) 中において、環 A はピロリジニル基、

【 0 1 8 1 】

10

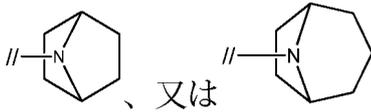
20

30

40

50

【化 4 0】



【 0 1 8 2】

であり、

環 B はフェニル基、又はベンゾトリアゾリル基であり、

R 1 は、シアノ基であり、

R 2 は、フッ素原子であり、

R 3 は、アミノ基であり、

R 4 は、フッ素原子、臭素原子、ヒドロキシメチルプロピル基、又はヒドロキシエチルプロピル基である。該置換基が複数存在する場合、それらは同一でも異なっていてもよく、

R 5、及び R 6 は、水素原子を示すか、或いは R 5 と R 6 が一緒になってオキソ基を形成してもよく、

l は 0 ~ 2 の整数であり、

m は 0 ~ 1 の整数であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

l が 2 の場合、2 個の R 2 は同一でも異なっていてもよく、

n が 2 ~ 3 の場合、2 ~ 3 個の R 4 は同一でも異なっていてもよい、

化合物又はその塩である。

【 0 1 8 3】

本発明における具体的なビフェニル化合物としては、後述の実施例にて製造される実施例化合物 1 ~ 実施例化合物 2 9 5 が例示できるが、これらには限定されない。

【 0 1 8 4】

好適なビフェニル化合物としては以下のものが例示できる：

4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル；

4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル；

5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' ' , 3 - ジフルオロ - 4 ' ' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B ；

5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B ；

5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X ；

5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X ；

5 ' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル)
 - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X。

【 0 1 8 5 】

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

【 0 1 8 6 】

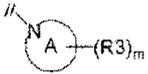
一般式 (I) で表されるビフェニル化合物は、例えば、下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、一般式 (I) で表されるビフェニル化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

[工程 1 ~ 9 において、式中、L 1、L 2 及び L 3 は、それぞれ独立して脱離基又は N H₂ 若しくは O H を示し、W はヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、又は

10

【 0 1 8 7 】

【 化 4 1 】

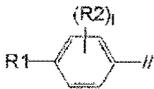


【 0 1 8 8 】

を示し、Q 1 は L 1 又は

【 0 1 8 9 】

【 化 4 2 】



20

【 0 1 9 0 】

を示し、Q 2 は L 2 又は

【 0 1 9 1 】

【 化 4 3 】



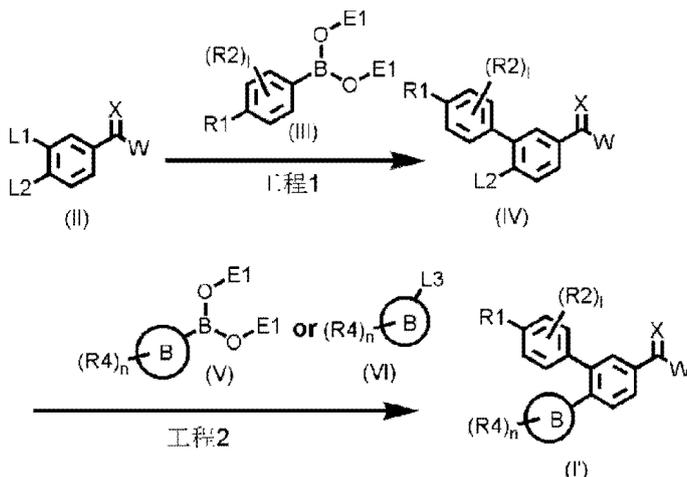
【 0 1 9 2 】

を示し、X は酸素原子又は硫黄原子を示し、E 1 は水素若しくは置換基を有していてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、E 1 が置換基を有していてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基である場合、B O O と一緒になって環を形成してもよく、環 A、環 B、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、l、m 及び n は前記と同義である。また、R 5 a は C 1 - C 6 アルキル基を示す。]

30

【 0 1 9 3 】

【 化 4 4 】



40

【 0 1 9 4 】

50

(工程1) 鈴木反応

本工程は、一般式(II)で表される化合物を用いて、鈴木反応により一般式(IV)で表される化合物を製造する方法である。

【0195】

本工程は、通常公知の方法(例えば、Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995)に準じて行うことができる。置換基の保護、保護基の除去及び変換、ならびに脱離基L1、L2及びL3の変換については、適宜行うことができる。

【0196】

L1、L2及びL3で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、p-トリルスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0197】

芳香族ボロン酸あるいは芳香族ボロン酸エステル(III)の使用量は、一般式(II)で表される化合物1モルに対して、0.5~10モル用いることができ、好ましくは0.8~3モルである。

【0198】

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等のパラジウム触媒、塩化ニッケル等のニッケル触媒等が挙げられる。

【0199】

必要に応じて、リガンドを添加して用いても良い。

リガンドとしてはトリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル、Silica-SMAP等が挙げられる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式(II)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モル、リガンドの使用量は、一般式(II)で表される化合物1モルに対して、通常0.0001~4モル、好ましくは0.01~2モルである。

【0200】

塩基としては、例えば、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸三カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。塩基の使用量は、一般式(II)で表される化合物1モルに対して、通常0.1~10モル、好ましくは1~5モルである。

【0201】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、トルエン、アセトニトリル、1,2-ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水あるいはそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は0.1~7日間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは20~160℃である。

【0202】

このようにして得られる一般式(IV)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0203】

また、一般式(II)で表される化合物に、後述する(工程2)と同様に一般式(V)

10

20

30

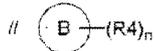
40

50

又は (VI) で表される化合物を反応させて、L2 を

【0204】

【化45】



【0205】

に変換する反応を先に行ってもよい。

【0206】

(工程2) 鈴木反応

本工程は、一般式 (IV) で表される化合物を用いて、鈴木反応により一般式 (I') 10
で表される化合物を製造する方法である。

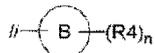
【0207】

本工程は、(工程1)の方法と同様に行うことができる。

L2 (L2 を

【0208】

【化46】



【0209】

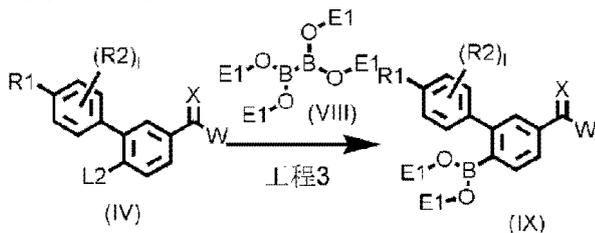
に変換する反応を先に行った場合でL1)がボロン酸、又はボロン酸エステル誘導体の場 20
合、反応には化合物 (VI) を用いる。

【0210】

(VI)のL3としては、(工程1)のL1、L2と同様であり、(VI)の使用量は
、一般式 (IV) で表される化合物1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5
モルである。

【0211】

【化47】



30

【0212】

(工程3) ボロン酸エステル化反応

本工程は、一般式 (IV) で表される化合物とジボラン化合物 (VII) を用い、遷
移金属触媒、塩基存在下、必要に応じてリガンドを添加してもよいボロン酸エステル化反
応により一般式 (IX) で表されるL2がボロン酸エステルに変換された化合物を製造す
る方法である。 40

【0213】

ジボラン化合物 (VII) の使用量は、一般式 (IV) で表される化合物1モルに対
して、1~10モル用いることができ、好ましくは1~5モルである。

【0214】

遷移金属触媒は、工程1の場合と同様に用いることができる。

【0215】

塩基は、工程1の場合に加えて、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等を用いることができ
る。

【0216】

リガンドは、工程1の場合と同様に用いることができ、好ましくはSilica-SM 50

APである。

【0217】

溶媒は、工程1の場合と同様に用いることができる。

【0218】

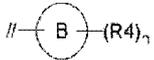
反応温度は、通常、0～200、好ましくは50～160である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

【0219】

本工程3より前に一般式(II)で表される化合物に

【0220】

【化48】

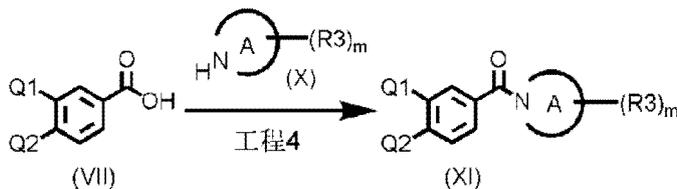


【0221】

を先に導入し、その上で当該工程3と同様の操作によりL1に対してボロン酸エステル化反応を行ってもよい。

【0222】

【化49】



【0223】

(工程4) アミド化反応

本工程は、一般式(VII)で表されるカルボン酸化合物と一般式(X)で表されるアミン化合物及び縮合剤を用いて、アミド化反応により一般式(XI)で表される化合物を製造する方法である。

【0224】

アミン化合物(X)の使用量は、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、0.5～10モル用いることができ、好ましくは0.8～5モルである。

【0225】

縮合剤としては、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、O-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。添加量としては、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1～100モルであり、好ましくは1～5モルである。

【0226】

また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1～100モルであり、好ましくは1～10モルである。

【0227】

溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等又はその混合溶媒等が挙げられる。

【0228】

反応温度は、通常、-78～200、好ましくは0～50である。反応時間は、通

10

20

30

40

50

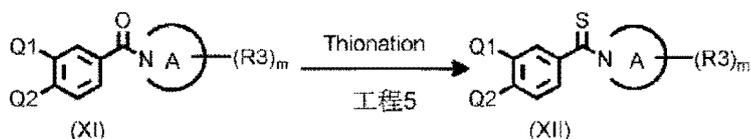
常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

【0229】

このようにして得られる一般式(XI)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0230】

【化50】



10

【0231】

(工程5) チオ化反応

本工程は、一般式(XI)で表される化合物とチオ化試薬を用いる反応により一般式(XII)で表されるチオアミド化合物を製造する方法である。

【0232】

チオ化試薬としては、例えば、ローソン試薬等が挙げられる。添加量としては、一般式(XI)で表される化合物1モルに対して、1～10モルであり、好ましくは1～5モルである。

【0233】

溶媒は、工程1の場合と同様に用いることができる。

20

【0234】

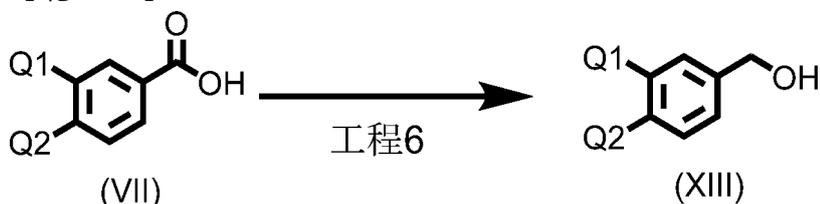
反応温度は、通常、0～200、好ましくは0～100である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

【0235】

このようにして得られる一般式(XII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0236】

【化51】



30

【0237】

(工程6) 1級アルコールへの還元反応

本工程は、一般式(VII)で表されるカルボン酸化合物と還元剤を用いる反応により1級アルコール化合物(XIII)を製造する方法である。還元剤としては、例えば、ボラン、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられる。また、系中で活性エステルを形成した後に水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等も挙げられる。活性エステル化剤としては、HATU、HOBTとともに用いるWSC・HCl等が挙げられる。還元剤の添加量としては、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1～10モルであり、好ましくは1～5モルである。活性エステル化剤の添加量としては、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1～10モルであり、好ましくは1～5モルである。溶媒は、工程1の場合と同様に用いることができる。反応温度は、通常、0～200、好ましくは0～100である。反応時間は、通常、5分～3日間、好ましくは5分～10時間である。

40

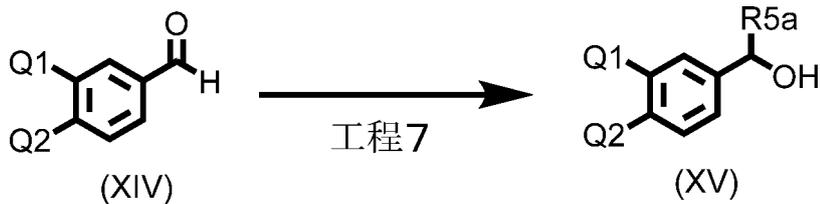
【0238】

50

このようにして得られる一般式 (XIII) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0239】

【化52】



10

【0240】

(工程7) アルキル化反応

本工程は、一般式 (XIV) で表されるアルデヒド化合物とアルキル金属試薬を用いる反応により2級アルコール化合物 (XV) を製造する方法である。

アルキル金属試薬としては、例えば、アルキルリチウム、アルキルマグネシウム試薬等が挙げられる。アルキル金属試薬の添加量としては、一般式 (XIV) で表される化合物1モルに対して、1~10モルであり、好ましくは1~5モルである。溶媒は、工程5の場合と同様に用いることができる。反応温度は、通常、-78~200、好ましくは-78~0 である。反応時間は、通常、5分~3日間、好ましくは5分~10時間である。

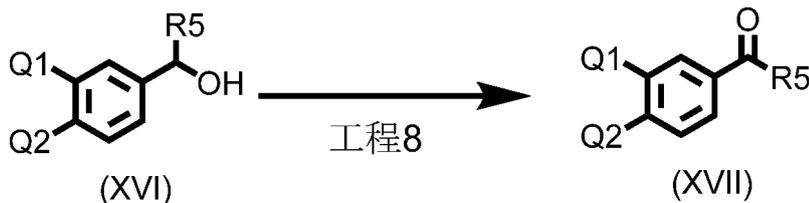
20

【0241】

このようにして得られる一般式 (XV) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0242】

【化53】



30

【0243】

(工程8) アルデヒド又はケトンへの酸化反応

本工程は、一般式 (XVI) で表されるアルコール化合物と酸化剤を用いて、一般式 (XVII) で表されるアルデヒド又はケトン化合物を製造する方法である。

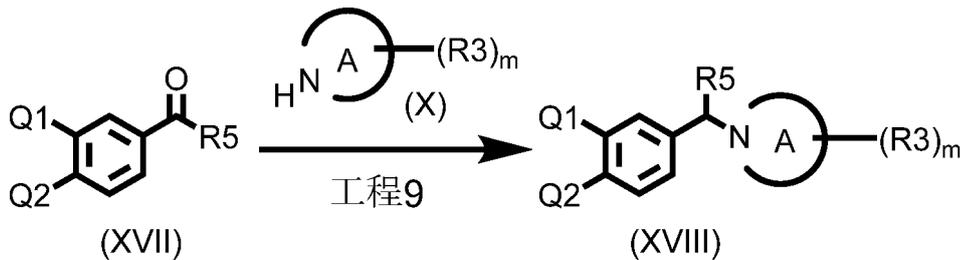
【0244】

酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、三酸化硫黄ピリジン錯体、DESS-MARTIN ペルヨージナン、ピリジニウムクロロクロメート等が挙げられる。酸化剤の添加量としては、一般式 (XVI) で表される化合物1モルに対して、1~10モルであり、好ましくは1~5モルである。溶媒は、工程5の場合と同様に用いることができる。反応温度は、通常、-78~200、好ましくは0~100 である。反応時間は、通常、5分~3日間、好ましくは5分~10時間である。このようにして得られる一般式 (XVII) で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

40

【0245】

【化54】



【0246】

(工程9) 還元的アミノ化反応

10

本工程は、一般式(XVII)で表されるアルデヒド又はケトン化合物に一般式(X)で表わされるアミン化合物及び還元剤を用いて一般式(XVIII)で表される化合物を製造する方法である。

【0247】

還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。還元剤の添加量としては、一般式(XVII)で表される化合物1モルに対して、1~10モルであり、好ましくは1~5モルである。

【0248】

溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール等又はその混合溶媒等が挙げられる。

20

【0249】

このようにして得られる一般式(XVIII)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0250】

置換基W、X、脱離基L1、L2及びL3の変換については、適宜行うことができる。

【0251】

工程1~9のいずれでも適宜、置換基の保護、保護基の除去及び変換を行うことができ、例えば、アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルボニル基及びアミド基、並びにインドールのような活性プロトンをもつ官能基等は、各製造法における適切な工程で、保護された試薬を用いるか、常法に従い、当該官能基に保護基を導入した後、当該保護基を除去することができる。

30

【0252】

「アミノ基又はイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、クミル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリーラルアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばp-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等；例えばtert-ブチルスルフィニル基等の低級アルキルスルフィニル基等；例えばベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等、例えばフタルイミド基等のイミド基が挙げられ、特にト

40

50

リフルオロアセチル基、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、クミル基が好ましい。

【0253】

「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基が好ましい。

10

【0254】

「カルボキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えばアリル基等の低級アルケニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリメチルシリルエトキシメチル基が好ましい。

20

【0255】

「カルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール、エチレンアセタール、トリメチレンアセタール、ジメチルアセタール等のケタール、アセタール等が挙げられる。

【0256】

「アミド基又はインドールのような活性プロトンをも有する官能基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基が好ましい。

30

【0257】

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法(Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、T.W. Greene著、John Wiley & Sons社、1999年参照)又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ランゲニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

40

【0258】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物は、通常の方法により容易に単離精製で

50

きる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【0259】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物が、光学異性体、立体異性体、回轉異性体、互変異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も当該化合物に包含される。例えば、一般式(I)で表されるビフェニル化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体から分割された光学異性体も当該化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。

10

【0260】

上述のように、特に明記しない限り、一般式(I)で表されるビフェニル化合物には、各エナンチオマー及びこれらの混合物のいずれもが包含される。また、一般式(I)で表されるビフェニル化合物は、R体とS体との混合物であって、R体が90%以上のもの、95%以上のもの、99%以上のもの、S体が90%以上のもの、95%以上のもの、99%以上のもの等であってもよい。

【0261】

光学分割の方法としては、例えば、一般式(I)で表されるビフェニル化合物に光学分割剤を作用させて塩を形成し、得られた塩の溶解度差等を利用して一方のエナンチオマーを分割するジアステレオマー法；ラセミ体の過飽和溶液に、結晶の種として一方のエナンチオマーを添加する優先結晶法；キラルカラムを用いたHPLC等のカラムクロマトグラフィー等が挙げられる。ジアステレオマー法で用いることができる光学分割剤としては、例えば、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、これらの誘導体等の酸性分割剤；ブルシン、ストリキニーネ、キニーネ等のアルカロイド化合物、アミノ酸誘導体、シンコニジン、 α -メチルベンジルアミン等の塩基性分割剤のなかから適宜選択することができる。また、一般式(I)で表されるビフェニル化合物を各エナンチオマーの混合物として得た後、上記のように光学分割する方法だけでなく、一般式(I)で表されるビフェニル化合物の合成原料として、上記方法等により光学分割したエナンチオマーの一方のみを用いることによっても、一般式(I)で表されるビフェニル化合物のうちのエナンチオマーの一方のみを得ることができる。また、上記一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその原料化合物としてエナンチオマーの一方を得る方法としては、不斉炭素が発生する反応工程において、触媒等の反応条件を調整することによってエナンチオマーの一方が優先的に得られるようにする方法等も挙げられる。

20

30

【0262】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても当該化合物又はその塩に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩に包含される。同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識された化合物も、一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩に包含される。

40

【0263】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその製造中間体における塩とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味する。塩は薬学的に許容される塩であることが好ましい。例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

【0264】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えば

50

カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0265】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

10

【0266】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩は、その優れたLSD1阻害活性により、LSD1が関与する疾患の予防や治療、好ましくは治療のための医薬として有用である。

【0267】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせることで使用することにより、抗腫瘍効果が増強する。一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤との組み合わせは、1の製剤形態(すなわち、配合剤)であっても、別個2以上の製剤形態の併用投与であってもよい。

20

【0268】

本発明において抗腫瘍効果は、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍成長の停滞や生存期間の延長などとして評価することができる。

【0269】

一つの実施形態では、一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせることで抗腫瘍剤が提供される。また、他の実施形態では、一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤が提供される。

【0270】

他の抗腫瘍剤としては、特に制限はされないが、例えば、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、分子標的薬、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤が挙げられる。

30

【0271】

代謝拮抗剤としては、5 - フルオロウラシル(5 - FU)、5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン(FdUrd)、テガフル、テガフル・ウラシル配合剤(例：ユーエフティー)、テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤(例：ティーエスワン)、ペメトレキセド、トリフルリジン、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤(例：ロンサーフ)、ゲムシタピン、カペシタピン、ネララピン、クロファラピン、シタラピン、DNAメチル化阻害剤(アザシチジン、デシタピン、グアデシタピン等)等が挙げられ、好ましくはシタラピン、又はアザシチジン、デシタピン、グアデシタピン等のDNAメチル化阻害剤であり、より好ましくはシタラピン、アザシチジン、デシタピン、又はグアデシタピンである。

40

【0272】

抗腫瘍性抗生物質としては、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アムルビシン、イダルビシン、エピルビシン等のアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質、マイトマイシンC、プレオマイシン等が挙げられ、好ましくはアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、より好ましくはダウノルビシンである。

【0273】

分子標的薬としては、例えば、全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、ヒトMDM2(mouse double minute 2)(HDM2; human double minute 2)阻害剤、若しくはHDAC阻害剤が挙げられる。

【0274】

50

全トランス型レチノイン酸又はその誘導体として、好ましくはトレチノイン (A T R A)、又はタミパロテンであり、より好ましくはトレチノイン (A T R A) である。

【 0 2 7 5 】

ヒト M D M 2 (H D M 2) 阻害剤として、好ましくは R G 7 3 8 8 (R O 5 5 0 3 7 8 1)、A M G - 2 3 2、D S - 3 0 3 2 b、R G 7 1 1 2 (R O 5 0 4 5 3 3 7)、S A R 4 0 5 8 3 8、又は M K - 8 2 4 2 であり、より好ましくは R G 7 3 8 8 である。

【 0 2 7 6 】

H D A C 阻害剤としては、ポリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット等が挙げられる。

【 0 2 7 7 】

分子標的薬として、好ましくは全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、ヒト M D M 2 (H D M 2) 阻害剤、若しくは H D A C 阻害薬であり、より好ましくはトレチノイン (A T R A)、又は R G 7 3 8 8 である。

【 0 2 7 8 】

プラチナ系薬剤としては、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン等が挙げられ、好ましくはカルボプラチン、又はシスプラチンである。

【 0 2 7 9 】

植物アルカロイド系薬剤としては、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、エリブリン等の微小管阻害薬、イリノテカン (S N - 3 8)、ノギテカン、エトポシド等のトポイソメラーゼ阻害薬が挙げられ、好ましくはパクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン系微小管阻害薬、又はイリノテカン (S N - 3 8)、ノギテカン、エトポシド等のトポイソメラーゼ阻害薬であり、より好ましくはパクリタキセル、イリノテカン (S N - 3 8)、又はエトポシドである。

【 0 2 8 0 】

他の抗腫瘍剤として、好ましくは代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、分子標的薬、プラチナ系薬剤、又は植物アルカロイド系薬剤であり、より好ましくは代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、ヒト M D M 2 (H D M 2) 阻害剤、H D A C 阻害剤、プラチナ系薬剤、又は植物アルカロイド系薬剤であり、より好ましくは代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、ヒト M D M 2 (H D M 2) 阻害剤、プラチナ系薬剤、又は植物アルカロイド系薬剤であり、より好ましくは代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、ヒト M D M 2 (H D M 2) 阻害剤、プラチナ系薬剤、トポイソメラーゼ阻害薬、又はタキサン系微小管阻害薬であり、より好ましくはシタラビン、D N A メチル化阻害剤、アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質、全トランス型レチノイン酸又はその誘導体、プラチナ系薬剤、トポイソメラーゼ阻害薬、又はタキサン系微小管阻害薬であり、より好ましくはシタラビン、アザシチジン、デシタピン、グアデシタピン、ダウノルビシン、トレチノイン (A T R A)、R G 7 3 8 8、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、イリノテカン (S N - 3 8)、又はエトポシドである。

【 0 2 8 1 】

本発明において対象となる腫瘍は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されないが、好ましくは一般式 (I) で表されるビフェニル化合物又はその塩が抗腫瘍効果を発揮する腫瘍であり、より好ましくは L S D 1 が関与する悪性腫瘍である。

【 0 2 8 2 】

ここで「L S D 1 が関与する悪性腫瘍」とは、L S D 1 の機能を欠失、抑制及び / 又は阻害することによって、発症率の低下、症状の寛解、緩和、及び / 又は完治する悪性腫瘍が挙げられる。対象となる悪性腫瘍は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄増殖性疾患、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられる。好ましくは肺癌 (非小細胞肺癌、小細胞肺癌等)、白血病、骨髄

10

20

30

40

50

異形成症候群が挙げられる。

【0283】

ビフェニル化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤を医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の1又は複数の投与形態を採用可能である。該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよい。ビフェニル化合物又はその塩の場合は、経口剤が好ましい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

【0284】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲で適宜選択され、各有効成分は同時又は間隔を空けて別々に投与することができる。別々に投与される場合は、どちらを先に投与しても構わない。

10

【0285】

一般式(I)で表されるビフェニル化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤は、各有効成分の投与形態や投与スケジュールに基づき、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化してもよく、一つの剤形にまとめて製剤化(すなわち、配合剤として製剤化)してもよい。また、各製剤を併用に適した1個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

【0286】

薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤・緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、矯味・矯臭剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

20

【0287】

経口用固形製剤を調製する場合は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を用いて、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

【0288】

賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。結合剤としては、水、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、 α -デンプン液、ゼラチン液、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シエラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

30

40

【0289】

経口用液体製剤を調製する場合は、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を用いて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。

【0290】

矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween 80(登録商標)等が挙

50

げられる。

【0291】

注射剤を調製する場合は、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を用いて、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

【0292】

pH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

10

【0293】

なお、他の抗腫瘍剤の製剤には、それらのDDS (Drug Delivery System) 製剤も含まれる。例えば、「パクリタキセル」はアルブミン懸濁型パクリタキセル (例：アブラキサン) 及びパクリタキセルミセル (例：NK105) 等、「シスプラチン」はシスプラチンミセル (例：NC-6004) 等を含む。

【0294】

上記の各投与単位形態中に配合されるべきビフェニル化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では0.05~1000mg、注射剤では0.01~500mg、坐剤では1~1000mgとするのが望ましい。

20

【0295】

また、上記投与形態を有するビフェニル化合物の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、ビフェニル化合物として通常成人 (体重50kg) 1日あたり0.05~5000mg、好ましくは0.1~1000mgとすればよく、これを1日1回又は2~3回程度に分けて投与するのが好ましい。

【実施例】

【0296】

以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更や修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更や修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

30

【0297】

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、バイオタージ製SNAP-ULTRA (登録商標) Silicaプレパックドカラム、又は塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、バイオタージ製KP-NH (登録商標) プレパックドカラムを用いた。NMRスペクトルは、AL400 (400MHz; 日本電子 (JEOL))、Mercury 400 (400MHz; アジレント・テクノロジー) 又は500MHz Bruker AVANCE III HD NMR Spectrometer (500MHz; BURKER) 型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてNMR溶媒を用いて測定し、全値をppmで示した。マイクロウェーブ反応は、Biotage製Initiatorを用いて行った。

40

【0298】

また、LCMSスペクトルはWaters製ACQUITY SQD (四重極型) を用いて下記条件にて測定した。

カラム：Waters製ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7µm

MS検出：ESI positive

UV検出：254及び280nm

50

カラム流速：0.5 mL/min

移動相：水/アセトニトリル(0.1%ギ酸)

インジェクション量：1 µL

グラジエント (table 1)

Time (min)	Water	Acetonitrile
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	STOP	

【0299】

また、逆相分取HPLC精製はGILSON社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム：Waters製 Xselect CSH Prep C18 5 µm OBD
(19×50mm) + (19×100mm)

UV検出：254 nm

カラム流速：1.8 mL/min

移動相：水/アセトニトリル(0.1%ギ酸)

インジェクション量：0.1 - 0.5 mL

【0300】

略号の意味を以下に示す。

【0301】

s：シングレット

d：ダブルット

t：トリプレット

q：カルテット

dd：ダブル ダブルット

dt：ダブル トリプレット

td：トリプル ダブルット

tt：トリプル トリプレット

ddd：ダブル ダブル ダブルット

ddt：ダブル ダブル トリプレット

dt d：ダブル トリプル ダブルット

t d d：トリプル ダブル ダブルット

m：マルチプレット

br：ブロード

brs：ブロードシングレット

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

DME：1, 2 - ジメトキシエタン

DMSO：ジメチルスルホキシド

HATU：O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テ
トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

TEA：トリエチルアミン

WSC HCl：1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
酸塩

t - BuOH：ターシャリーブタノール

DMAp：N, N - ジメチルアミノピリジン

Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Pd(dba)₂：ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)

PCy₃：トリシクロヘキシルホスフィン

10

20

30

40

50

T F A : トリフルオロ酢酸
 P d (O A c) ₂ : 酢酸パラジウム
 K O A c : 酢酸カリウム
 P d C l ₂ (d p p f) : [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド
 P d C l ₂ (d p p f) C H ₂ C l ₂ : [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン錯体
 D M E A D : ジー 2 - メトキシエチルアゾジカルボキシレート
 P P h ₃ : トリフェニルホスフィン
 D M A : ジメチルアセトアミド
 M e M g B r : メチルマグネシウムブロマイド
 E t M g B r : エチルマグネシウムブロマイド
 M T B E : メチルターシャリーブチルエーテル
 D C M : ジクロロメタン
 B o c ₂ O : 二炭酸ジターシャリーブチル
 N B S : N - プロモスクシンイミド
 X - p h o s : 2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル
 M e O H : メタノール
 E t O H : エタノール
 I P E : ジイソプロピルエーテル
 T B A F : テトラブチルアンモニウムフルオリド
 P d ₂ (d b a) ₃ : トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ : 塩化パラジウムビストリフェニルホスフィン
 S - P h o s : 2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2 , 6 - ジメトキシビフェニル
 H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 P d / C : 炭素担持パラジウム
 N M P : N - メチル - 2 - ピロリジノン。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 2 】

実施例 1 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 3 - プロモ - 4 - クロロ - 安息香酸 19 g を D M F 160 m L に溶解した。25 にて D M A P 20 g、W S C H C l 31 g を加え、ついで t - B u O H 38 m L を加えて室温にて終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、t e r t - ブチル 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾエートを得た。

【 0 3 0 3 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた t e r t - ブチル 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾエート 1.3 g を 1, 4 - ジオキサン 8.7 m L に溶解した。室温にて (4 - シアノフェニル) ボロン酸 768 m g、P d (P P h ₃) ₄ を 151 m g、2 M N a ₂ C O ₃ 水溶液 5.4 m L を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中 120 にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、t e r t - ブチル 4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾエートを得た。

【 0 3 0 4 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた t e r t - ブチル 4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾエート 1.1 g を 1, 4 - ジオキサン 17 m L に溶解した。室温にて p - トリルボロン酸 932 m g、P d (d b a) ₂ を 157 m g、リン酸三カリウム 1.5 g、1 M P C y ₃ T H F 溶液 0.57 m L を加えた。反応液をマイクロウ

エーブ反応装置中160にて30分間攪拌した。クロロホルムを加え、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、溶媒を留去した。残渣をTFA 2 mLに溶解した。溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) 安息香酸を得た。

【0305】

（工程4） 上記工程3で得られた3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) 安息香酸 10 mg、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメート 6 mg、HATU 24 mgをTHF 0.5 mLに溶解した。室温にてTEA 0.013 mLを加え、50 で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを得た。

10

【0306】

（工程5） 上記工程4で得られたtert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

20

【0307】

実施例2 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボチオイル] - 2 - (p - トリル) フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例1（工程5）で得られた4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル]ベンゾニトリル 6 mgをTHF 0.8 mLに溶解した。室温にてLAWESSON'S REAGENT 3.8 mgを加え、室温で30分攪拌した。クロロホルムを加え、重曹水で分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【0308】

実施例3 4 - [5 - (4 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (p - トリル) フェニル]ベンゾニトリルの合成

（工程1） 実施例1（工程3）で得られた3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) 安息香酸 20 mgをTHF 1 mLに溶解した。室温にてtert - ブチル N - (4 - ピペリジル)カルバメート 13 mg、HATU 49 mg、TEA 0.027 mLを加え、50 で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert - ブチル N - [1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] - 4 - ピペリジル]カルバメートを得た。

40

（工程2） 上記工程1で得られたtert - ブチル N - [1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] - 4 - ピペリジル]カルバメート 30 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

【0309】

実施例4 4 - [5 - (2, 8 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - (p - トリル) フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例1（工程1～5）に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートの代わりにtert - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 8 - カルボキシレート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

50

【0310】

実施例5 4-[5-(2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボニル)-2-(p-トリル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例1(工程1~5)に準じ、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0311】

実施例6 4-[5-(3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボニル)-2-(p-トリル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例1(工程1~5)に準じ、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル 3,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

10

【0312】

実施例7 4-[5-[(3-exo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-(p-トリル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

(工程1) 3-プロモ-4-クロロ-安息香酸 500mgをDMA 5.3mLに溶解した。室温にてHATU 1g、TEA 0.59mL、次いでtert-ブチル N-[(3-exo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 480mgを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-(3-プロモ-4-クロロ-ベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

20

【0313】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-(3-プロモ-4-クロロ-ベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 200mgを1,4-ジオキサソ 2.3mLに溶解した。室温にて(4-シアノフェニル)ボロン酸 60mg、Pd(PPh₃)₄を16mg、2M Na₂CO₃水溶液 1.1mLを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120にて30分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0314】

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 15mgを1,4-ジオキサソ 0.322mLに溶解した。室温にてp-トリルボロン酸 5.3mg、Pd(dba)₂を0.93mg、1M PCy₃ THF溶液 0.003mL、リン酸三カリウム 21mgを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中160にて30分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノフェニル)-4-(p-トリル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

40

【0315】

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノフェニル)-4-(p-トリル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 15mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

50

【0316】

実施例8 4-[5-[(3S)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-(p-トリル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例1(工程1~5)に準じ、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりに tert-ブチル N-[(3S)-3-メチルピロリジン-3-イル]カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0317】

実施例9 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-(2-クロロ-4-メチル-フェニル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

(工程1) 3-プロモ-4-クロロ-安息香酸 10gをDMA 85mLに溶解した。室温にてHATU 24g、TEA 12mL、次いで tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメート 8.7gを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-(3-プロモ-4-クロロ-ベンゾイル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

10

【0318】

(工程2) 上記工程1で得られた tert-ブチル N-[(3S)-1-(3-プロモ-4-クロロ-ベンゾイル)ピロリジン-3-イル]カルバメート 2.2gを1,4-ジオキサソラン 13.6mLに溶解した。室温にて4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル 1.5g、Pd(PPh₃)₄を189mg、2M Na₂CO₃水溶液 6.8mLを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120にて30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

20

【0319】

(工程3) 上記工程2で得られた tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 500mgを1,4-ジオキサソラン 9.8mLに溶解した。室温にてPd(OAc)₂を26mg、KOAc 346mg、ピス(ピナコラト)ジボラン 596mg、Silica-SMAP(和光純薬製) 150mgを加え、160で終夜攪拌した。セライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0320】

(工程4) 上記工程3で得られた tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15mg、1-プロモ-2-クロロ-4-メチル-ベンゼン 12mg、Pd(PPh₃)₄ 1.7mgを1,4-ジオキサソラン 1.5mLに懸濁した。室温にて2M Na₂CO₃水溶液 0.7mLを加え、120で30分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を留去し、tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-(2-クロロ-4-メチル-フェニル)-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

40

【0321】

(工程5) 上記工程4で得られた tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-(2-クロロ-4-メチル-フェニル)-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反

50

応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 2 】

実施例 1 0 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - メチル - ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 3 】

実施例 1 1 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 4 】

実施例 1 2 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 9 (工程 2) で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 1 5 m g、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸、ピナコール エステル 1 8 m g、Pd (d b a) ₂ を 1 . 6 m g、1 M P C y ₃ T H F 溶液 0 . 0 0 3 m L、リン酸三カリウム 1 5 m g を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中 1 6 0 にて 3 0 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【 0 3 2 5 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 1 0 m g を T F A 0 . 3 m L に溶解し、L C M S で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 6 】

実施例 1 3 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 7 】

実施例 1 4 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 2 (工程 1 ~ 2) に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸 ピナコール エステルの代わりに [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 3 2 8 】

実施例 1 5 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 9 (工程 2) で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバ

10

20

30

40

50

メート 1.7 g を 1, 4 - ジオキサン 20 mL に溶解した。室温にて (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ボロン酸 980 mg、Pd (dba)₂ を 110 mg、1 M PCy₃ THF 溶液 0.4 mL、リン酸三カリウム 2.5 g を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中 160 にて 45 分間攪拌した。NH シリカゲルで精製し、メタノール / 酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【0329】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 1.7 g を TFA 44 mL に溶解し、10 分攪拌した。溶媒を留去し、逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) で精製することで、標題化合物を得た。

10

【0330】

実施例 16 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 9 (工程 1) で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - (3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾイル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 14 g を 1, 4 - ジオキサン 87 mL に溶解した。室温にて (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 6.3 g、Pd (PPh₃)₄ を 1.2 g、2 M Na₂CO₃ 水溶液 44 mL を加え、90 で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

20

【0331】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 48 mg を 1, 4 - ジオキサン 0.5 mL に溶解した。室温にて p - トリルボロン酸 29 mg、Pd (dba)₂ を 3.1 mg、1 M PCy₃ THF 溶液 0.005 mL、リン酸三カリウム 68 mg を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中 160 にて 45 分間攪拌した。NH シリカゲルで精製し、メタノール / 酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

30

【0332】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 48 mg に TFA 1.2 mL を加え、10 分攪拌した。溶媒を留去し、逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) で精製することで標題化合物を得た。

40

【0333】

実施例 17 4 - [5 - [(3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 3 - プロモ - 4 - クロロ - 安息香酸 700 mg を THF 15 mL に溶解した。室温にて HATU 1.2 g、TEA 0.83 mL、次いで tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 700 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、t

50

tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - (3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾイル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【 0 3 3 4 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル - N - [(3 - endo) - 8 - (3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾイル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 1 . 2 g を 1 , 4 - ジオキサソ 6 . 7 mL に溶解した。室温にて (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 4 6 1 mg 、 PdCl₂ (dppf) 5 8 mg 、 2 M Na₂CO₃ 水溶液 3 . 3 mL を加え、9 5 で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

10

【 0 3 3 5 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 1 7 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 0 . 5 mL に溶解した。室温にて、p - トリルボロン酸 9 . 6 mg 、 Pd (dba)₂ を 1 . 6 mg 、 リン酸三カリウム 1 5 mg 、 1 M PCy₃ THF 溶液 0 . 0 0 4 mL を加え、マイクロウェーブ反応装置中 1 6 0 で 3 0 分間攪拌した。反応液を NH シリカゲルでろ過し、ろ液の溶媒を留去し、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

20

【 0 3 3 6 】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (p - トリル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 1 5 mg を TFA 0 . 3 mL に溶解し、LCMS で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【 0 3 3 7 】

実施例 1 8 4 - [5 - [(3 - exo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルインドール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 7 (工程 1) で得られた tert - ブチル N - [(3 - exo) - 8 - (3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾイル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 3 0 0 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 1 . 7 mL に溶解した。室温にて (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 1 2 3 mg 、 PdCl₂ (dppf) 1 7 mg 、 2 M Na₂CO₃ 水溶液 0 . 8 5 mL を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中 1 2 0 で 3 0 分間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3 - exo) - 8 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

40

【 0 3 3 8 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 - exo) - 8 - [4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 1 0 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 0 . 5 mL に溶解した。室温にて (1 - メチルインドール - 5 - イル) ボロン酸 7 . 2 mg 、 Pd (dba)₂ を 0 . 9 mg 、 リン酸三カリウム 8 . 8 mg 、 1 M PCy

50

3 THF溶液 0.002 mLを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中160で30分間攪拌した。反応液をNHシリカゲルでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(1-メチルインドール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

【0339】

（工程3） 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(1-メチルインドール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0340】

実施例19 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-(p-トリル)フェニル]-2,6-ジフルオロ-ベンゾニトリルの合成

（工程1） 4-プロモ-3-クロロ-安息香酸 2 gをDMA 17 mLに溶解した。室温にてHATU 4.8 g、TEA 2.4 mL、次いでtert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメート 1.7 gを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-(4-プロモ-3-クロロ-ベンゾイル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

20

【0341】

（工程2） 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-(4-プロモ-3-クロロ-ベンゾイル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを1,4-ジオキサン 10.6 mLに溶解した。室温にてPd(PPh₃)₄を147 mg、2M Na₂CO₃水溶液 5.3 mL、p-トリルボロン酸 693 mgを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120で30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-クロロ-4-(p-トリル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0342】

（工程3） 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-クロロ-4-(p-トリル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 666 mgを1,4-ジオキサン16 mLに溶解した。室温にてPd(OAc)₂を36 mg、KOAc 473 mg、ビス(ピナコラト)ジボラン 815 mg、1M PCy₃ THF溶液 0.24 mLを加え、脱気窒素置換した後、80にて終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-(p-トリル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

40

【0343】

（工程4） 上記工程3で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[4-(p-トリル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15 mg、4-プロモ-2,6-ジフルオロ-ベンゾニトリル 12.9 mg、Pd(PPh₃)₄ 1.7 mgを1,4-ジオキサン 1.5 mLに懸濁した。室温にて2M Na₂CO₃水溶液 0

50

7 mLを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120 で30分間攪拌した。反応液をろ過した後に溶媒を留去し、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-4-(p-トリル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0344】

(工程5) 上記工程4で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-4-(p-トリル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0345】

実施例20 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 1-プロモ-2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼン 4.5 gを1,4-ジオキサン 48 mLに懸濁し攪拌した。ビス(ピナコラト)ジボラン 7.4 g、KOAc 3.8 g、PdCl₂(dppf) 0.71 gを加え、90 にて終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、セライトろ過したのち、ろ液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得た。

20

【0346】

(工程2) 実施例16(工程1)で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 150 mg、上記工程1で得られた2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 189 mg、Pd(dba)₂を15 mg、リン酸三カリウム 144 mg、1M PCy₃ THF溶液 0.034 mLを1,4-ジオキサン 3.8 mLに溶解した。反応液をマイクロウェーブ反応装置中160 にて45分間攪拌した。反応液をNHシリカゲルでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0347】

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 150 mgをTFA 10 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0348】

実施例21 4-[5-[(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

実施例17(工程1~4)に準じ、p-トリルボロン酸の代わりに(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)ボロン酸を用いることにより、標題化合物を得た。

【0349】

実施例22 4-[5-[(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

50

(工程1) 実施例1(工程1)で得られたtert-ブチル 3-プロモ-4-クロロ-ベンゾエート 1.00gを1,4-ジオキサン 8.6mLに溶解した。室温にて(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ボロン酸 509mg、Pd(PPh₃)₄を119mg、2M Na₂CO₃水溶液 4.3mLを加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120にて30分間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル 4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ベンゾエートを得た。

【0350】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ベンゾエート 1.00gを1,4-ジオキサン 15mLに溶解した。室温にて実施例20(工程1)で得られた2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 1.69g、Pd(dba)₂を138mg、リン酸三カリウム 1.28g、1M PCy₃ THF溶液 0.30mLを加えた。反応液をマイクロウェーブ反応装置中160にて30分間攪拌した。クロロホルムを加え、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、溶媒を留去した。残渣をTFA 2mLに溶解し、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸を得た。

10

20

【0351】

(工程3) 上記工程2で得られた3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸 10mg、tert-ブチル N-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 5.8mg、HATU 19mgをTHF 0.5mLに溶解した。室温にてTEA 0.007mLを加え、50で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3-endo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0352】

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル N-[(3-endo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 10.9mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0353】

実施例23 4-[5-[(3-exo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-(6-フルオロ-1-メチル-インドール-5-イル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例18(工程1)で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 270mgを1,4-ジオキサン 2.8mLに溶解した。室温にてPd(OAc)₂を2.5mg、KOAc 164mg、ピス(ピナコラト)ジボラン 283mg、Silica-SMAP 4.6mgを加え、150で終夜攪拌した。セライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製

50

することで、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

【0354】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 10mg、5-プロモ-6-フルオロ-1-メチル-インドール 4.8mg、PdCl₂(dppf) 0.71mgを1,4-ジオキササン 0.5mLに懸濁した。室温にてリン酸三カリウム 11mg加え、125で45分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を留去し、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-インドール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

10

【0355】

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-インドール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 8mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

20

【0356】

実施例24 4-[5-[(3-exo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-(6-フルオロ-1-メチル-インダゾール-5-イル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例23(工程1)で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 10mgを1,4-ジオキササン 0.5mLに溶解した。室温にて、5-プロモ-6-フルオロ-1-メチル-インダゾール 4.8mg、PdCl₂(dppf) 0.71mg、リン酸三カリウム 11mgを加え、マイクロウェーブ反応装置中125で45分間攪拌した。反応液をろ過した後に溶媒を留去し、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-インダゾール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

30

【0357】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(6-フルオロ-1-メチル-インダゾール-5-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 15mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0358】

実施例25 4-[5-[(3S)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例22(工程2)で得られた3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸 10mg

50

g、tert-ブチル N-[(3S)-3-メチルピロリジン-3-イル]カルバメート 5.1 mgをTHF 0.5 mLに溶解した。室温にてTEA 0.011 mL、HATU 19 mgを加え、50 で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-3-メチル-ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0359】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-3-メチル-ピロリジン-3-イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0360】

実施例26 4-[5-[(3-exo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例22(工程2)で得られた3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸 10 mg、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 5.8 mgをTHF 0.5 mLに溶解した。室温にてTEA 0.011 mL、HATU 19 mgを加え、50 で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

20

【0361】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【0362】

実施例27 4-[5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

実施例22(工程1~4)に準じ、tert-ブチル N-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

40

【0363】

実施例28 4-[5-[(3-exo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) メチル 2-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)アセテート 500 mgをTHF 2.2 mLに溶解した。-30 にて3M MeMgBr エーテル溶液 5.40 mLを滴下してくわえ、室温で終夜攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動

50

相：酢酸エチル／ヘキサン = 10% 50%)にて精製することで、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0364】

(工程2) 実施例23(工程1)で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 68 mg、上記工程1で得られた1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オール 107 mg、Pd(PPh₃)₄ 6.42 mgを1,4-ジオキサン 0.93 mLに懸濁した。室温にて2M Na₂CO₃水溶液 0.46 mLを加え、125 で45分間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を留去し、tert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートを得た。

10

【0365】

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3-exo)-8-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]ベンゾイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメート 90 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相：水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

20

【0366】

実施例29 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

(工程1) [4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノール 500 mg、DMA P 26 mgをTHF 7.1 mLに溶解し、TEA 0.74 mLを加えた。室温にてアセチルクロリド 0.23 mLを加え、1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル アセテートを得た。

30

【0367】

(工程2) 実施例9(工程2)で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 100 mg、上記工程1で得られた[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル アセテート 130 mgを1,4-ジオキサン 1.2 mLに溶解した。室温にて、Pd(dba)₂を6.8 mg、リン酸三カリウム 100 mg、1M PCy₃ THF溶液 0.02 mLを加えた。マイクロウェーブ反応装置中160 で1時間攪拌した。反応液をNHシリカゲルでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：酢酸エチル/ヘキサン = 30% 100%)にて精製することで、[4-[4-[(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル]-2-(4-シアノフェニル)フェニル]フェニル]メチル アセテートを得た。

40

【0368】

(工程3) 上記工程2で得られた[4-[4-[(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル]-2-(4-シアノフェニル)フェニル]フェニル]メチル アセテート 100 mgをMeOH 2 mLに溶解した。室温にてK₂CO₃を65 mg加え、室温で30分攪拌した。クロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留

50

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル／ヘキサン＝40％ 100％）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0369】

（工程4） 上記工程3で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC（移動相：水／アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

【0370】

実施例30 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

（工程1） 1-プロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼン 450mgを1,4-ジオキサソラン 5.2mLに溶解した。ビス(ピナコラト)ジボラン 797mg、KOAc 411mg、PdCl₂(dppf) 77mgを加え、90℃にて終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、セライトろ過したのち、ろ液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル／ヘキサン＝2％ 20％）にて精製することで、2-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得た。

【0371】

（工程2） 実施例9（工程2）で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 300mg、上記工程1で得られた2-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 369mgを1,4-ジオキサソラン 2mLに溶解した。室温にて、Pd(dba)₂を32mg、リン酸三カリウム 300mg、1M PCy₃ THF溶液 0.07mLを加え、マイクロウェーブ反応装置中160℃で45分間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC（移動相：水／アセトニトリル）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0372】

（工程3） 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノフェニル)-4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 15mgをTFA 0.3mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC（移動相：水／アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

【0373】

実施例31 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例29（工程1～4）に準じ、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノールの代わりに2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]エタノールを用いることで、標題化合物を得た。

【0374】

実施例32 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例29（工程1～4）に準じ、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,

10

20

30

40

50

2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル]メタノールの代わりに3 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル]プロパン - 1 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0375】

実施例33 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [1 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例9(工程1~5)に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに(1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロピル)メタノールを用いることで、標題化合物を得た。

10

【0376】

実施例34 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例9(工程1~5)に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0377】

実施例35 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フェニル]ベンゾニトリルの合成

20

(工程1) 実施例12(工程1)に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸ピナコール エステルの代わりに(4 - ベンジルオキシフェニル)ボロン酸を用いることで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - (4 - シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを得た。

【0378】

(工程2) 上記工程1で得られたtert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 3 - (4 - シアノフェニル)ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメート 800 mg、水酸化パラジウム炭素 160 mgをEtOH 20 mLに懸濁した。水素置換して、室温で6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを得た。

30

【0379】

(工程3) 上記工程2で得られたtert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメート 15 mgをDMF 0.5 mLに溶解した。室温にてK₂CO₃を6.4 mg、2 - メチルオキシラン 5.4 mgを加え、120 で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを得た。

40

【0380】

(工程4) 上記工程3で得られたtert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメート 15 mgをTFA 0.3 mLに溶解し、LCMSで反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

50

【0381】

実施例36 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

実施例16(工程1~3)に準じ、p-トリルボロン酸の代わりに(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0382】

実施例37 4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例16(工程1)で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 4gを1,4-ジオキサソラン 45mLに溶解した。室温にてPd(OAc)₂を0.40g、KOAc 2.7g、ビス(ピナコラト)ジボラン 4.6g、Silica-SMAP 0.72gを加え、150 で18時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0383】

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 30mg、実施例28(工程1)で得られた1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オール 28mgを1,4-ジオキサソラン 0.8mLに溶解した。室温にてPd(PPh₃)₄を3.2mg、2M Na₂CO₃水溶液 0.4mLを加え、マイクロウェーブ反応装置中120 で30分間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:クロロホルム/メタノール)にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0384】

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 20mgをMeOH 1mLに溶解した。室温にて12M HCl水溶液 1mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水 1mL、2M 水酸化ナトリウム水溶液 6mLを加えて中和した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、標題化合物を得た。

【0385】

実施例38 2-フルオロ-4-[2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエチル)フェニル]-5-(9-オキサ-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)フェニル]ベンゾニトリルの合成

実施例22(工程1~4)に準じ、tert-ブチル N-[(3-endo)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル 9-オキサ-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0386】

実施例39 4 - [5 - (2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例22(工程1~4)に準じ、tert-ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0387】

実施例40 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

実施例37(工程1~3)に準じ、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0388】

実施例41 4 - [5 - [(3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程1) 実施例22(工程1)で得られた tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾエート 300 mg を 1 , 4 - ジオキサソラン 5 mL に溶解した。室温にて Pd (OAc)₂ を 40 mg 、 KOAc 300 mg 、 ピス (ピナコラト) ジボラン 500 mg 、 Silica - SMAP 50 mg を加え、100 で 26 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、 tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエートを得た。

【0389】

(工程2) 上記工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 100 mg を DCM 1.2 mL に溶解した。室温にて TFA 1.00 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。クロロホルムを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸を得た。

【0390】

(工程3) 上記工程2で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸 500 mg 、 tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 308 mg を THF 4.5 mL に溶解した。室温にて TEA 0.57 mL 、 HATU 1 g を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、 tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【0391】

(工程4) 上記工程3で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2

10

20

30

40

50

1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 30 mg、実施例 28 (工程 1) で得られた 1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 19 mg を 1, 4 - ジオキサソ 0.5 mL に溶解した。室温にて、Pd (PPh₃)₄ 18 mg、2 M Na₂CO₃ 水溶液 0.3 mL を加え、マイクロウェーブ反応装置中 120 で 30 分間攪拌した。反応液上澄みをとって NH シリカゲルを過し、溶媒を留去することで、tert - ブチル - N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【0392】

(工程 5) 上記工程 4 で得られた tert - ブチル - N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 15 mg を MeOH 0.5 mL に溶解した。室温にて 12 M HCl 水溶液 0.5 mL を加え、室温で 30 分間攪拌した。水、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、クロロホルムで分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水/アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0393】

実施例 42 4 - [5 - [(3S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (S)、tert - ブチル メチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0394】

実施例 43 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【0395】

実施例 44 1 - [4 - [4 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - シアノフェニル) フェニル] フェニル] - N - フェニル - シクロプロパンカルボキサミドの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - (4 - プロモフェニル) - N - フェニルシクロプロパンカルボキサミドを用いることで、標題化合物を得た。

【0396】

実施例 45 2 - [4 - [4 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - シアノフェニル) フェニル] フェニル] エチル アセテートの合成

(工程 1) 実施例 29 (工程 1) に準じ、[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] メタノールの代わりに 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エタノールを用いることで、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェネチル アセテートを得た。

【0397】

(工程 2) 実施例 12 (工程 1 ~ 2) に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸、ピナコール エステルの代わりに上記工程 1 で得られた 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェネチル アセテートを用いることで、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0398】

実施例 46 4 - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 5 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに、実施例 45 (工程 1) で得られた 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェネチル アセテートを用い、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (S)、tert - ブチル メチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、2 - [4 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 4 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] フェニル] エチル アセテートを得た。

10

【0399】

(工程 2) 実施例 29 (工程 3) に準じ、[4 - [4 - [(3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - シアノフェニル) フェニル] フェニル] メチル アセテートの代わりに、上記工程 1 で得られた 2 - [4 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 4 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] フェニル] エチル アセテートを用い、標題化合物を得た。

【0400】

実施例 47 4 - [2 - [4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] - 5 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに (4 - (2 - メトキシエチル) フェニル) ボロン酸を用い、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (S)、tert - ブチル メチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

20

【0401】

実施例 48 4 - [5 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 (工程 1 ~ 4) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに [4 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェニル] ボロン酸を用い、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (S) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンを用いることにより、標題化合物を得た。

30

【0402】

実施例 49 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 12 (工程 1 ~ 2) に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸、ピナコール エステルの代わりに (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0403】

実施例 50 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - クロロフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

40

【0404】

実施例 51 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - プロモフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 , 4 - ジプロモベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【0405】

実施例 52 5' - ((1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ

50

ン - 2 - カルボニル) - 4 - メチル - [1 , 1' : 2' , 1' - テルフェニル]
- 4 - カルボニトリルの合成

実施例 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 4 0 6 】

実施例 5 3 4 - [2 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 9 (工程 3) で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 50 mg を 1, 4 - ジオキサソ 0.48 mL に溶解した。室温にて 2 - (4 - プロモフェニル) エタンアミン 29 mg、Pd (PPh₃)₄ を 3.4 mg、2 M Na₂CO₃ 水溶液 0.24 mL を加え、マイクロウェーブ反応装置中 120 で 30 分攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【 0 4 0 7 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 15 mg を TFA 0.3 mL に溶解し、LCMS で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0 4 0 8 】

実施例 5 4 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - ヨードフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1, 4 - ジヨードベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 0 9 】

実施例 5 5 N - [2 - [4 - [4 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - シアノフェニル) フェニル] フェニル] エチル] アセトアミドの合成

実施例 5 3 (工程 1) で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [4 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 3 - (4 - シアノフェニル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 15 mg を THF に溶解した。室温にて TEA 0.02 mL、次いでアセチルクロリド 4.6 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。残渣に TFA を加え、LCMS で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0 4 1 0 】

実施例 5 6 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - プロピルフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 2 (工程 1 ~ 2) に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸 ピナコール エステルの代わりに (4 - プロピルフェニル) ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 1 1 】

実施例 5 7 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (2 - ナフチル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 2 (工程 1 ~ 2) に準じ、4 - メチル - 2 - ニトロフェニルボロン酸 ピナコール エステルの代わりに 2 - ナフチルボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0412】

実施例 58 4 - [2 - [4 - [1 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル] - 5 - [(3S) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに [4 - [1 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル] ボロン酸を用い、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (S)、tert - ブチルメチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0413】

実施例 59 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル)メチル]フェニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - [(4 - ブロモフェニル)メチル] シクロプロパノールを用いることで、標題化合物を得た。

【0414】

実施例 60 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - メチルプロパ - 1 - エニル)フェニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - ブロモ - 4 - (2 - メチルプロパ - 1 - エニル)ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【0415】

実施例 61 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル)フェニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0416】

実施例 62 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル)エチル]フェニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - [2 - (4 - ブロモフェニル)エチル] シクロプロパノールを用いることで、標題化合物を得た。

【0417】

実施例 63 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニル]フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 2 - (4 - ブロモフェニル)エタノールを用いることで、標題化合物を得た。

【0418】

実施例 64 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル)フェニル]フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに実施例 28 (工程 1) で得られた 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0419】

10

20

30

40

50

実施例 65 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに 2 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ブタン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 2 0 】

実施例 66 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - プロモ - 4 - [1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 2 1 】

実施例 67 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル] フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) メチル - 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) アセテート 500 mg、オルトチタン酸テトライソプロピル 0.84 mL を THF 5 mL に溶解した。0 にて 3 M EtMgBr ジエチルエーテル溶液 1.9 mL を滴下し、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - [(4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] シクロプロパノールを得た。

【 0 4 2 2 】

(工程 2) 実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに上記工程 1 で得られた 1 - [(4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] シクロプロパノールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 2 3 】

実施例 68 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - [1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) シクロプロピル] フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 67 (工程 1) に準じ、メチル - 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) アセテートの代わりにメチル 1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロパンカルボン酸を用いることで、1 - [1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロピル] シクロプロパノールを得た。

【 0 4 2 4 】

(工程 2) 実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに上記工程 1 で得られた 1 - [1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロピル] シクロプロパノールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 2 5 】

実施例 69 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに実施例 30 (工程 1) で得られた 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 2 6 】

実施例 70 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの

10

20

30

40

50

合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) エタノールを用いることで、標題化合物を得た。

【0427】

実施例 71 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【0428】

実施例 72 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 2 - (4 - プロモフェニル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0429】

実施例 73 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [4 - (2 - フルオロエチル) フェニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - メチル - ベンゼンの代わりに 1 - プロモ - 4 - (2 - フルオロエチル) ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【0430】

実施例 74 4 - [5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 7 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0431】

実施例 75 4 - [5 - (2, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 8 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0432】

実施例 76 4 - [5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 7 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0433】

実施例 77 4 - [5 - (2, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル)

10

20

30

40

50

- 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 4 】

実施例 7 8 4 - [5 - (3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル 塩酸塩の合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 5 】

実施例 7 9 4 - [5 - (2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 6 】

実施例 8 0 4 - [5 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル 塩酸塩の合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 7 】

実施例 8 1 4 - [5 - (3 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル - 3 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 3 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 8 】

実施例 8 2 4 - [5 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 3 9 】

実施例 8 3 4 - [5 - (3 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 2 2 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 3 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 3 - カルボン

10

20

30

40

50

酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0440】

実施例 84 4 - [5 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 塩酸塩を用いることで、標題化合物を得た。

【0441】

実施例 85 4 - [5 - [(1 R , 4 R) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル - (1 R , 4 R) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0442】

実施例 86 2 - フルオロ - 4 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] - 5 - [(1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (1 S , 4 S) - 2 - メチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを用いることで、標題化合物を得た。

【0443】

実施例 87 2 - フルオロ - 4 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] - 5 - [(1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに (1 R , 4 R) - 2 - メチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを用いることで、標題化合物を得た。

【0444】

実施例 88 4 - [5 - (3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0445】

実施例 89 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イルボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0446】

実施例 90 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ -

10

20

30

40

50

ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに (1 - メチルピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0447】

実施例 91 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0448】

実施例 92 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) ボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0449】

実施例 93 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (2 - メチルインダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに 2 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0450】

実施例 94 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボチオイル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 2 に準じ、4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (p - トリル) フェニル] ベンゾニトリルの代わりに実施例 20 (工程 3) で得られた 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを用いることで、標題化合物を得た。

【0451】

実施例 95 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0452】

実施例 96 4 - [5 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 37 (工程 1) で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 15 mg を 1, 4 - ジオキササン 0.5 mL に溶解した。室温にて 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール 9.7 mg、PdCl₂ (dppf) 1.0 mg、リン酸三カリウム 18 mg を加え、マイクロウェーブ反応装置中 125 で 30 分攪拌した。酢酸エチルを加え、NH シリカゲルにのせ、酢酸エチル/メタ

10

20

30

40

50

ノールで洗浄した。溶媒を留去し、tertブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【 0 4 5 3 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 15 mg を T F A 0 . 3 mL に溶解し、L C M S で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【 0 4 5 4 】

実施例 9 7 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 2 3 (工程 1 ~ 3) に準じ、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 1 - プロモ - 4 - フルオロベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 5 5 】

実施例 9 8 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (4 - クロロフェニル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

20

実施例 2 3 (工程 1 ~ 3) に準じ、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 1 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 5 6 】

実施例 9 9 [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - [3 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (p - トリル) フェニル] メタノンの合成

実施例 1 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾニトリルの代わりに 1 - プロモ - 4 - ニトロ - ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 5 7 】

実施例 1 0 0 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

30

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - N , N - ジメチルピリジン - 2 - アミンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 5 8 】

実施例 1 0 1 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

40

【 0 4 5 9 】

実施例 1 0 2 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 0 】

実施例 1 0 3 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2

50

- (1 , 2 - ジメチルベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、 1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 , 2 - ジメチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 1 】

実施例 104 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (2 - ナフチル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 2 - プロモナフタレンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 2 】

実施例 105 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (8 - フルオロ - 7 - キノリル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 7 - プロモ - 8 - フルオロキノリンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 3 】

実施例 106 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン 7 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 7 - プロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 4 】

実施例 107 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (7 - キノニル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 7 - プロモキノリンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 5 】

実施例 108 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 6 】

実施例 109 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 6 7 】

実施例 110 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - インダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - インダゾールを用いることで、標

10

20

30

40

50

題化合物を得た。

【0468】

実施例 111 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (2 - メチルインダゾール - 5 - イル) フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 23 (工程 1 ~ 3) に準じ、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールの代わりに 5 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0469】

実施例 112 2 - フルオロ - 4 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] - 5 - [(3 - e x o) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 26 (工程 2) で得られた 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルのジクロロメタン 0 . 0 5 m L 溶液に 2 5 にてアセトン 0 . 0 0 2 m L を加え、次いで Na B H (O A c) 3 を 8 . 4 5 m g 加え、室温で 1 時間攪拌した。Me O H を加え、溶媒を留去した後、残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0470】

実施例 113 2 - フルオロ - 4 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] - 5 - [(3 - e x o) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 112 に準じ、4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの代わりに、実施例 28 (工程 3) で得られた 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを用いることで、標題化合物を得た。

【0471】

実施例 114 4 - [5 - [(3 S) - 3 - (エチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程 1) 実施例 96 (工程 1) で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 1 0 m g を T H F 0 . 5 m L に溶解した。室温にて水素化ナトリウム 0 . 8 5 m g 、次いでヨードエタン 5 . 5 8 m g を加え、5 0 で終夜攪拌し、溶媒を留去することで、(S) 、 tert - ブチル (1 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) (エチル) カルバメートを得た。精製することなく次工程に用いた。

【0472】

(工程 2) 実施例 26 (工程 2) に準じて、[(3 - e x o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに、上記工程 1 で得られた (S) 、 tert - ブチル (1 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 ,

10

20

30

40

50

3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) (エチル) カルバメートを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 7 3 】

実施例 1 1 5 2 - フルオロ - 4 - [2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(3 S) - 3 - (イソプロピルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] フェニル] ベンゾニトリルの合成

実施例 1 1 2 に準じ、4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの代わりに、実施例 9 6 (工程 2) で得られた 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを用いることで、標題化合物を得た。

10

【 0 4 7 4 】

実施例 1 1 6 4 - [5 - [(3 S) - 3 - (シクロブチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 1 1 2 に準じ、4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの代わりに、実施例 9 6 (工程 2) で得られた 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを用い、アセトンの代わりにシクロブタンを用いることで、標題化合物を得た。

20

【 0 4 7 5 】

実施例 1 1 7 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 - メチルインドリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 - メチル - インドリンを用いることで、標題化合物を得た。

30

【 0 4 7 6 】

実施例 1 1 8 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾキサジン 7 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 7 - プロモ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジンをを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 7 7 】

実施例 1 1 9 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモ - 3 - メチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

40

【 0 4 7 8 】

実施例 1 2 0 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモ - 3 - メチル - 1, 3 - ベンゾチ

50

アゾール - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

【0479】

実施例 121 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0480】

実施例 122 4 - [5 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 16 (工程 1 ~ 3) に準じ、p - トリルボロン酸の代わりに 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸を用いることで、標題化合物を得た。

【0481】

実施例 123 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - インドール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドールを用いることで、標題化合物を得た。

【0482】

実施例 124 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - インダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0483】

実施例 125 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0484】

実施例 126 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 , 7 - ジフルオロ 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0485】

実施例 127 4 - [5 - [(3 - e x o) - 3 - アミノ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル N - [(3 - e x o) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル] カルバメートを用いることで、標題化合物を得た。

【0486】

10

20

30

40

50

実施例 128 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 7 - プロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジンをを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 8 7 】

実施例 129 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル] カルバメートをを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 8 8 】

実施例 130 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゾイミダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 8 9 】

実施例 131 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - N , N - ジメチルピリジン - 2 - アミンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 9 0 】

実施例 132 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - インドリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 , 3 , 3 - トリメチル - インドリン - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 9 1 】

実施例 133 4 - [5 - [(3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモ - 3 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 9 2 】

実施例 134 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 4 9 3 】

10

20

30

40

50

実施例 135 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インダゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0494】

実施例 136 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1H - インドール 50 mg を DMF 0.78 mL に溶解した。室温にて CS_2CO_3 151 mg、2, 2 - ジメチルオキシラン 42 μ L を加え、90 で 16 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【0495】

(工程 2) 実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記 (工程 1) で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0496】

実施例 137 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフランを用いることで、標題化合物を得た。

【0497】

実施例 138 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 6 - プロモ - 3H - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オン 100 mg を DMF 0.87 mL に溶解した。室温にて炭酸カリウム 90 mg を加え、0 で 15 分間攪拌した。室温にて 2 - プロモプロパン 0.082 mL を加え、100 で 3 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、6 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを得た。

【0498】

(工程 2) 実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記 (工程 1) で得られた 6 - プロモ - 3 - イソプロピル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

【0499】

実施例 139 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (1 - (tert - ブチル) - 6 - フルオロ -

10

20

30

40

50

1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 - (t e r t - ブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 5 0 0 】

実施例 1 4 0 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 ' - (1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフランを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 5 0 1 】

実施例 1 4 1 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 5 - フルオロ - 3 H - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オン 2 0 0 m g を Me C N 1 m L に懸濁した。室温にて N B S 2 3 1 m g を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 H - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを得た。

【 0 5 0 2 】

(工程 2) 上記 (工程 1) で得られた 6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 H - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オン 1 0 0 m g を D M F 1 . 3 m L に溶解した。室温にて炭酸カリウム 8 4 m g を加え、0 で 1 5 分間攪拌した。室温にてヨードメタン 0 . 0 5 0 m L を加え、室温で 0 . 5 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを得た。

【 0 5 0 3 】

(工程 3) 実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記 (工程 2) で得られた 6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - オンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 5 0 4 】

実施例 1 4 2 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール 9 4 m g を D M F 1 . 5 m L に溶解した。室温にて炭酸セシウム 2 8 5 m g 、 2 , 2 - ジメチルオキシラン 0 . 0 7 8 m L を加え、9 0 で 1 6 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【 0 5 0 5 】

(工程 2) 実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フ

10

20

30

40

50

エニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記(工程1)で得られた1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【0506】

実施例143 4 - [5 - [(1S, 3R, 4R) - rel - 3 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル)フェニル]フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルの合成

(工程1) tert - ブチル (1S, 3R, 4R) - rel - 3 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート 50 mgをTHF 1.2 mLに溶解した。0 にてTEA 0.066 mL、2 - ニトロベンゼンスルホンクロリド 57 mgを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、溶媒を留去した。残渣を4規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 mLに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド 塩酸塩を得た。

10

【0507】

(工程2) 実施例22(工程3)に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル]カルバメートの代わりに、上記(工程1)で得られたN - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド 塩酸塩を用いることで、N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル] - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミドを得た。

20

【0508】

(工程3) 上記(工程2)で得られたN - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル)フェニル]ベンゾイル] - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド 20 mgをDMF 0.5 mLに溶解した。室温にてK₂CO₃ 21 mg、4 - メルカプト安息香酸 12 mgを加え、40 で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【0509】

実施例144 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボニル) - 2'', 3, 3'' - トリフルオロ - 4'' - メチル - [1, 1': 2', 1'' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例41(工程1~5)に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに1 - プロモ - 2, 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - ベンゼンを用いることで、標題化合物を得た。

40

【0510】

実施例145 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 実施例41工程3で得られたtert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル] - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル]カルバメート 200 mg、5 - プロモ - 6, 7 - ジ

50

フルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール 129 mg を 1, 4 - ジオキサン 1.74 mL に溶解した。室温にて Pd (dba)₂ を 16.0 mg、X - Phos 26.5 mg、リン酸三カリウム 221 mg を加え、マイクロウェーブ反応装置中 125 で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（移動相：酢酸エチル / ヘキサン）にて精製することで、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【0511】

（工程 2） 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 210 mg を MeOH 1.60 mL に溶解した。室温にて 4 規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 2.40 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC（移動相：水 / アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0512】

実施例 146 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

20

（工程 1） 実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 60 mg、実施例 136 工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 48.1 mg を 1, 4 - ジオキサン 0.50 mL に溶解した。室温にて Pd (dba)₂ を 3.22 mg、X - Phos 5.34 mg、リン酸三カリウム 71.4 mg を加え、マイクロウェーブ反応装置中 125 で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（移動相：クロロホルム / メタノール）にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

30

【0513】

（工程 2） 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 68.0 mg を MeOH 1.0 mL に溶解した。室温にて 12 規定塩酸 1.0 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.00 mL、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC（移動相：水 / アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0514】

実施例 147 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

（工程 1） 実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 70 mg、実施例 142 工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 56.3 mg を 1, 4 -

50

ジオキサン 0.50 mL に溶解した。室温にて Pd (dba)₂ を 3.76 mg、X-Phos 6.23 mg、リン酸三カリウム 83.3 mg を加え、マイクロウェーブ反応装置中 125 で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：クロロホルム/メタノール）にて精製することで、tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)インダゾール-5-イル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。

【0515】

（工程 2） 上記工程 1 で得られた tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)インダゾール-5-イル]ベンゾイル]ピロリジン-3-イル]カルバメート 70.0 mg を MeOH 1.0 mL に溶解した。室温にて 12 規定塩酸 1.0 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.00 mL、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0516】

実施例 148 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(キノキサリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

20

実施例 41（工程 1～5）に準じ、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに 6-プロモキノキサリンを用いることにより、標題化合物を得た。

【0517】

実施例 149 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(イソキノリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

30

実施例 41（工程 1～5）に準じ、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに 6-プロモイソキノリンを用いることにより、標題化合物を得た。

【0518】

実施例 150 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(イソキノリン-7-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

実施例 41（工程 1～5）に準じ、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに 7-プロモイソキノリンを用いることにより、標題化合物を得た。

【0519】

実施例 151 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(キノリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

40

実施例 41（工程 1～5）に準じ、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに 6-プロモキノリンを用いることにより、標題化合物を得た。

【0520】

実施例 152 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(キナゾリン-7-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

実施例 41（工程 1～5）に準じ、1-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに 7-プロモキナゾリンを用いることにより、

50

標題化合物を得た。

【0521】

実施例 153 5' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (キナゾリン - 6 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモキナゾリンを用いることにより、標題化合物を得た。

【0522】

実施例 154 5' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (フタラジン - 6 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモフタラジンをを用いることにより、標題化合物を得た。

【0523】

実施例 155 5' - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' , 3 - ジフルオロ - 4' ' - (2 - メトキシエチル) - [1 , 1' : 2' , 1' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B の合成

(工程 1)、tert - ブチル (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート 550 mg を THF 13.0 mL に溶解した。0 にて TEA 0.720 mL、2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンクロリド 829 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミノ] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレートを得た。

【0524】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミノ] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート 440 mg を SFC を用いてキラル分割し (装置 : Thar SFC prep 80 system、カラム : CHIRALPAK IE 20 x 250 mm、流速 : 50 g / min、移動相 : CO₂ / MeOH = 90 / 10)、(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミノ] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - i s o m e r - A (f a s t e r i s o m e r)、(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミノ] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - i s o m e r - B (s l o w e r i s o m e r) をそれぞれ得た。

【0525】

また、以下の HPLC 条件で各 i s o m e r の分析を行った。

カラム : CHIRALPAK IE 4.6 x 150 mm

移動相 : ヘキサン (0.1% トリエチルアミン) / エタノール = 85 / 15

流速 : 1.0 mL / min

各 i s o m e r の保持時間 : (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミノ] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - i s o m e r - A : 10.903 min (f a s t e r i s o m e r)

(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニルアミ

10

20

30

40

50

ノ] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - i s o m e r - B : 1 4 . 0 2 8 m i n (s l o w e r i s o m e r)

(工 程 3) 上 記 工 程 2 で 得 ら れ た (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジ ニ ト ロ フ ェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル ア ミ ノ] - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 7 - カ ル ボ キ シ レ ー ト - i s o m e r - B 2 0 0 m g を 酢 酸 エ チ ル 1 . 0 0 m L に 溶 解 し、 室 温 に て 4 規 定 塩 酸 - 酢 酸 エ チ ル 溶 液 2 . 0 0 m L を 加 え、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 液 を 減 圧 濃 縮 す る こ と で、 N - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 2 - イ ル) - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - B 塩 酸 塩 を 得 た。

【 0 5 2 6 】

(工 程 4) 実 施 例 2 2 工 程 2 で 得 ら れ た 3 - (4 - シ ア ノ - 3 - フ ル オ ロ - フ ェ ニ ル) - 4 - [2 - フ ル オ ロ - 4 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) フ ェ ニ ル] 安 息 香 酸 8 m g、 上 記 工 程 3 で 得 ら れ た N - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 2 - イ ル) - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - B 塩 酸 塩 8 . 4 7 m g を T H F 0 . 3 0 m L に 溶 解 し た。 室 温 に て T E A 8 . 4 9 μ L、 H A T U 1 5 . 5 m g を 加 え、 5 0 で 1 時 間 攪 拌 し た。 反 応 液 を 減 圧 下、 溶 媒 を 留 去 し た。 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (移 動 相 : ヘ キ サ ン / 酢 酸 エ チ ル) に て 精 製 す る こ と で、 N - [(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シ ア ノ - 3 - フ ル オ ロ - フ ェ ニ ル) - 4 - [2 - フ ル オ ロ - 4 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) フ ェ ニ ル] ベ ン ゾ イ ル] - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 3 - イ ル] - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - B を 得 た。

【 0 5 2 7 】

(工 程 5) 上 記 工 程 4 で 得 ら れ た N - [(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シ ア ノ - 3 - フ ル オ ロ - フ ェ ニ ル) - 4 - [2 - フ ル オ ロ - 4 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) フ ェ ニ ル] ベ ン ゾ イ ル] - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 3 - イ ル] - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - B 1 4 . 5 m g を D C M 1 m L に 溶 解 し た。 0 に て、 メ ル カ プ ト 酢 酸 2 . 8 3 μ L、 T E A 7 . 4 9 μ L を 加 え、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 ク ロ コ ル ム を 加 え、 4 規 定 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 で 洗 浄 し、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 後、 溶 媒 を 留 去 し た。 残 渣 を 逆 相 H P L C (移 動 相 : 水 / ア セ ト ニ ト リ ル) に て 精 製 す る こ と で、 標 題 化 合 物 を 得 た。

【 0 5 2 8 】

実 施 例 1 5 6 5 ' - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 2 - ア ミ ノ - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 7 - カ ル ボ ニ ル) - 2 ' ' , 3 - ジ フ ル オ ロ - 4 ' ' - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - タ ー フ ェ ニ ル] - 4 - カ ル ボ ニ ト リ ル - i s o m e r - A の 合 成

(工 程 1) 実 施 例 1 5 5 工 程 2 で 得 ら れ た (1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 3 - [(2 , 4 - ジ ニ ト ロ フ ェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル ア ミ ノ] - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 7 - カ ル ボ キ シ レ ー ト - i s o m e r - A 2 0 0 m g を 酢 酸 エ チ ル 1 . 0 0 m L に 溶 解 し、 室 温 に て 4 規 定 塩 酸 - 酢 酸 エ チ ル 溶 液 2 . 0 0 m L を 加 え、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 液 を 減 圧 濃 縮 す る こ と で、 N - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 2 - イ ル) - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - A 塩 酸 塩 を 得 た。

【 0 5 2 9 】

(工 程 2) 実 施 例 2 2 工 程 2 で 得 ら れ た 3 - (4 - シ ア ノ - 3 - フ ル オ ロ - フ ェ ニ ル) - 4 - [2 - フ ル オ ロ - 4 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) フ ェ ニ ル] 安 息 香 酸 8 m g、 上 記 工 程 1 で 得 ら れ た N - ((1 r , 2 r , 4 s) - r e l - 7 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン - 2 - イ ル) - 2 , 4 - ジ ニ ト ロ ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド - i s o m e r - A 塩 酸 塩 8 . 4 7 m g を T H F 0 . 3 0 m L に 溶 解 し た。 室 温 に て T E A 8 . 4 9 μ L、 H A T U 1 5 . 5 m g を 加 え、 5 0 で 1 時 間 攪 拌 し た。 反 応 液 を 減 圧 下、 溶 媒 を 留 去 し た。 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (移 動 相 : ヘ キ サ ン / 酢 酸 エ

10

20

30

40

50

チル)にて精製することで、N - [(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - i s o m e r - A を得た。

【 0 5 3 0 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた N - [(1 S , 3 R , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエチル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - i s o m e r - A 1 4 . 5 m g を D C M 1 m L に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 2 . 8 3 μ L 、 T E A 7 . 4 9 μ L を加え、室温で 2 時間攪拌した。クロロホルムを加え、4 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【 0 5 3 1 】

実施例 1 5 7 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成
 実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 7 - プロモ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンを用いることで、標題化合物を得た。

20

【 0 5 3 2 】

実施例 1 5 8 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (3 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成
 実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 6 - プロモ - 3 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 5 3 3 】

実施例 1 5 9 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

30

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール 9 4 m g を D M F 1 . 5 m L に溶解した。室温にて炭酸セシウム 2 8 5 m g 、 2 , 2 - ジメチルオキシラン 0 . 0 7 8 m L を加え、9 0 で 1 6 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【 0 5 3 4 】

(工程 2) 実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

40

【 0 5 3 5 】

実施例 1 6 0 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2

50

- メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - ブロモ - 1 - エチル - 6 - フルオロ - ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

【0536】

実施例 161 5' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 6 . 2 0 g を DMF 8 4 . 0 m L に溶解した。室温にて NBS 5 . 8 0 g を加え、9 0 で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (4 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

10

【0537】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 1 - (4 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 5 . 6 7 g をエタノール 8 7 . 2 m L に溶解した。室温にて塩化アンモニウム 5 . 6 7 g、鉄 5 . 6 7 g、水 8 7 . 2 m L を加え、6 0 で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (6 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

20

【0538】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた 1 - (6 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 4 . 3 6 g を水 2 8 . 4 m L、THF 2 8 . 4 m L に溶解した。0 にて 1 2 規定塩酸 2 8 . 4 m L、亜硝酸ナトリウム 1 . 8 0 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - ブロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

30

【0539】

(工程 4) 実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 5 0 m g、上記工程 3 で得られた 1 - (5 - ブロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 3 9 . 9 m g を 1 , 4 - ジオキサン 0 . 5 0 m L に溶解した。室温にて Pd (d b a)₂ を 2 . 5 0 m g、X - P h o s 4 . 1 4 m g、リン酸三カリウム 5 5 . 3 m g を加え、1 2 5 でマイクロウェーブ反応装置中 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : クロロホルム / メタノール) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを得た。

40

【0540】

(工程 5) 上記工程 4 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] -

50

8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 55.0 mg を MeOH 1.0 mL に溶解した。室温にて 12 規定塩酸 1.0 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.00 mL、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0541 】

実施例 162 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 100 mg、実施例 161 工程 3 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 85.8 mg を 1, 4 - ジオキサン 0.934 mL に溶解した。室温にて Pd (dba)₂ を 5.37 mg、X - Phos 8.90 mg、リン酸三カリウム 119 mg を加え、125 でマイクロウェーブ反応装置中 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム / メタノール) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【 0542 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 99.8 mg を MeOH 1.0 mL に溶解した。室温にて 12 規定塩酸 1.0 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.00 mL、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0543 】

実施例 163 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - (2 - メトキシエチル) - 5' - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - [1, 1' : 2', 1'' - ターフエニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いることで、標題化合物を得た。

【 0544 】

実施例 164 (R) - 5' - (3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - (2 - メトキシエチル) - [1, 1' : 2', 1'' - ターフエニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル N - [(3R) - 3 - ピペリジル] カルバメートを用いることで、標題化合物を得た。

【 0545 】

実施例 165 5' - (4 - アミノアゼパン - 1 - カルボニル) - 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - (2 - メトキシエチル) - [1, 1' : 2', 1'' - ターフエニル] -

10

20

30

40

50

4 - カルボニトリルの合成

実施例 22 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル N - (アゼパン - 4 - イル) カルバメートを用いることで、標題化合物を得た。

【0546】

実施例 166 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1, 1' : 2', 1'' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - B の合成

(工程 1) 実施例 41 工程 1 で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサロラン - 2 - イル) ベンゾエート 500 mg、実施例 28 の工程 1 で得られた 1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 379 mg を 1, 4 - ジオキサソ 5.9 mL に溶解した。室温にて、Pd (dba)₂ を 68 mg、X - Phos 113 mg、リン酸三カリウム 752 mg を加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾエートを得た。

10

【0547】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾエート 300 mg を THF 0.9 mL に溶解した。0 にて 12 規定塩酸 0.9 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。MTBE を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] 安息香酸を得た。

20

【0548】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] 安息香酸 10 mg、実施例 155 の工程 3 で得られた N - ((1R, 2R, 4S) - rel - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 塩酸塩 10.2 mg を THF 0.12 mL に溶解した。室温にて TEA 0.014 mL、HATU 18.7 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B を得た。

30

40

【0549】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 15 mg を DCM 0.2 mL に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 2 μL、TEA 8.6 μL を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0550】

50

実施例 167 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 60 mg、5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール 41.7 mg を 1, 4 - ジオキサソ 0.56 mL に溶解した。室温にて Pd (dba)₂ を 3.22 mg、X - Phos 5.34 mg、リン酸三カリウム 71.4 mg を加え、マイクロウェーブ反応装置中 125 で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム/メタノール) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

10

【0551】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 20 mg を TFA 0.40 mL に溶解し、室温にて 5 分間攪拌した。LCMS で反応の完結を確認した後、DMSO 1.60 mL を加え、逆相 HPLC (移動相: 水/アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

20

【0552】

実施例 168 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - プロピル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 41 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - プロピル - ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

30

【0553】

実施例 169 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 161 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 2, 3 - ジフルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - ニトロ - アニリンを用いることにより、5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - メトキシエチル) ベンゾトリアゾールを得た。

【0554】

(工程 2) 実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - メトキシエチル) ベンゾトリアゾールを用いることで、標題化合物を得た。

40

【0555】

実施例 170 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 2 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) エタノールを用いることで、標題化合物を得た。

50

【0556】

実施例171 5' - ((1R, 2R, 4S) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - Bの合成

(工程1) 実施例41工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 2.3 g、実施例136の工程1で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 2.02 g を 1, 4 - ジオキサソ 18.1 mL に溶解した。室温にて、Pd (dba)₂ を 250 mg、X - Phos 414 mg、リン酸三カリウム 3.46 g を加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣を THF 40.0 mL に溶解した。0 にて 12 規定塩酸 30.0 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。MTBE を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸を得た。

10

【0557】

(工程2) 上記工程1で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸 8 mg、実施例155の工程3で得られた N - ((1R, 2R, 4S) - rel - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 塩酸塩 7.47 mg を THF 0.30 mL に溶解した。室温にて TEA 0.00748 mL、HATU 13.6 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B を得た。

20

30

【0558】

(工程3) 上記工程2で得られた N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 13.8 mg を DCM 1.0 mL に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 2.49 μL、TEA 7.48 μL を加え、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム、4 規定水酸化ナトリウムを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0559】

実施例172 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール 300 mg を DMF 4.31 mL に溶解した。室温にて Cs₂CO₃ を 843 mg、2, 2 - ジメチルオキシラン 0.230 mL を加え、80 で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6,

50

7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。
【0560】

(工程2) 実施例41工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 210 mg、上記工程1で得られた 1 - (5 - ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 196 mg を 1, 4 - ジオキサン 1.65 mL に溶解した。室温にて、Pd (dba)₂ を 22.8 mg、X - Phos 37.8 mg、リン酸三カリウム 316 mg を加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣を THF 2.63 mL に溶解した。0 にて 12 規定塩酸 2.1 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。MTBE を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸を得た。

【0561】

(工程3) 上記工程2で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸 30 mg、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 13.2 mg を THF 0.323 mL に溶解した。室温にて TEA 0.027 mL、HATU 49.1 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを得た。

【0562】

(工程4) 上記工程3で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 40 mg を MeOH 0.80 mL に溶解した。室温にて 4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.80 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.6 mL を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0563】

実施例 173 5' - (7 - アミノ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 171 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸 8 mg を THF 0.3 mL に溶解した。室温にて tert - ブチル N - (3 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) カルバメート 3.80 mg、TEA 0.0075 mL、HATU 13.6 mg を加え、50 で 3 時間攪拌した。反応の完結を LCMS で確認した後、反応液を濃縮した。残渣に TFA 0.20 mL を加え、室温にて 5 分間攪拌した。反応の完結を LCMS で確認した後、反応液に DMSO 0.8 mL を加え、逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0564】

実施例 174 5' - (7 - アミノ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 -

10

20

30

40

50

カルボニル) - 2' ', 3 - ジフルオロ - 4' ' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1, 1' : 2', 1' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 実施例166工程2で得られた3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] 安息香酸 100 mgをTHF 0.982 mLに溶解した。室温にてtert - ブチル N - (3 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) カルバメート 52.1 mg、TEA 0.103 mL、HATU 187 mgを加え、50 で3時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル N - [3 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 3 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル] カルバメートを得た。

【0565】

(工程2) 上記工程1で得られたtert - ブチル N - [3 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 3 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル] カルバメート 30 mgをMeOH 0.5 mLに溶解し、室温にて12規定塩酸 0.5 mLを加えた。室温にて0.5時間攪拌後、水、2規定水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mLを加えた。クロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0566】

実施例175 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - Bの合成

(工程1) 実施例41工程1で得られたtert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 90 mg、5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール 68.6 mgを1, 4 - ジオキササン 0.71 mLに溶解した。室温にて、Pd (dba)₂ を9.8 mg、X - Phos 16 mg、リン酸三カリウム 135 mgを加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣をTFA 1.0 mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。MTBEを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) 安息香酸を得た。

【0567】

(工程2) 上記工程1で得られた3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) 安息香酸 30 mg、実施例155の工程3で得られたN - ((1R, 2R, 4S) - rel - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B塩酸塩 30.6 mgをTHF 0.367 mLに溶解した。室温にてTEA 0.042 mL、HATU 55.9 mgを加え、50 で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、N - [(1R, 3S, 4S) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - Bを得た。

【0568】

(工程3) 上記工程2で得られたN - [(1R, 3S, 4S) - rel - 7 - [3 -

10

20

30

40

50

(4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 51 mg を DCM 0.70 mL に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 5.8 μL、TEA 29.1 μL を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0569】

実施例 176 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イндаゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - B の合成

(工程1) 実施例 41 工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサロラン - 2 - イル) ベンゾエート 2.3 g、実施例 142 の工程1で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1H - イндаゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 2.03 g を 1, 4 - ジオキサソ 18.7 mL に溶解した。室温にて、Pd (dba)₂ を 250 mg、X - Phos 414 mg、リン酸三カリウム 3.46 g を加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣を THF 10.0 mL に溶解した。0 にて12規定塩酸 10.0 mL を加え、室温で2時間攪拌した。MTBE を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) イндаゾール - 5 - イル] 安息香酸を得た。

【0570】

(工程2) 上記工程1で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) イндаゾール - 5 - イル] 安息香酸 30 mg、実施例 155 の工程3で得られた N - ((1R, 2R, 4S) - rel - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 塩酸塩 27.9 mg を THF 0.34 mL に溶解した。室温にて TEA 0.038 mL、HATU 51.0 mg を加え、50 で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) イндаゾール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B を得た。

【0571】

(工程3) 上記工程2で得られた N - [(1S, 3R, 4R) - rel - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) イндаゾール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - isomer - B 45 mg を DCM 0.58 mL に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 4.9 μL、TEA 24 μL を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0572】

実施例 177 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2

- ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - B の合成

(工程 1) 実施例 4 1 工程 1 で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサロラン - 2 - イル) ベンゾエート 3 . 2 g、実施例 1 6 1 の工程 3 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 3 . 0 1 g を 1 , 4 - ジオキサソ 2 5 . 2 m L に溶解した。室温にて、Pd (d b a)₂ を 3 4 8 m g、X - P h o s 5 7 7 m g、リン酸三カリウム 4 . 8 1 g を加え、1 0 0 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣を T H F 1 5 . 0 m L に溶解した。0 にて 1 2 規定塩酸 1 5 . 0 m L を加え、室温で 2 時間攪拌した。M T B E を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] 安息香酸を得た。

10

【 0 5 7 3 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] 安息香酸 3 0 m g、実施例 1 5 5 の工程 3 で得られた N - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - i s o m e r - B 塩酸塩 2 6 . 8 m g を T H F 0 . 3 3 m L に溶解した。室温にて T E A 0 . 0 3 7 m L、H A T U 4 8 . 9 m g を加え、5 0 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、N - [(1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - i s o m e r - B を得た。

20

【 0 5 7 4 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた N - [(1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - i s o m e r - B 4 3 m g を D C M 0 . 5 4 m L に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 4 . 5 μ L、T E A 2 2 . 7 μ L を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【 0 5 7 5 】

実施例 1 7 8 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (3 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 4 1 (工程 1 ~ 4) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 1 4 2 (工程 1) で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、tert - ブチル N - ((3 - e n d o) - 8 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボ

40

50

ニル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) カルバメートを得た。

【 0 5 7 6 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - ((3 - e n d o) - 8 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) カルバメート 1 0 m g を D M F 0 . 0 7 6 m L に溶解し、N B S 3 . 5 m g を加え、8 0 で終夜攪拌した。反応液を D M S O で 1 m L に希釈し、逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物を得た。

【 0 5 7 7 】

実施例 1 7 9 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾール 6 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 3 - プロモ - 4 - フルオロフェノール 5 g をジクロロメタン 1 1 4 m L に溶解し、0 にて T E A 5 . 5 m L を加え、滴下にて塩化アセチル 2 . 8 m L を加えた。反応液を 2 0 で 3 0 分間攪拌し、ジクロロメタン 1 0 0 m L で希釈した。0 . 5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を留去することで、3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル アセテートを得た。

【 0 5 7 8 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル アセテート 6 . 2 g に三フッ化ホウ素 - 酢酸錯体 5 3 m L を加え、1 5 5 で 1 4 時間攪拌した。反応液を 0 に冷却し、氷を加えた。析出物を濾取し、0 の水で洗浄し、乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノンを得た。

【 0 5 7 9 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた 1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン 2 . 1 6 g とヒドロキシルアミン塩酸塩 1 . 2 9 g 、酢酸ナトリウム 1 . 1 4 g に M e O H 3 0 m L を加え、6 0 で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取し、水で洗浄して乾燥した。得られた固体を T H F 3 1 m L に溶解し、T E A 1 . 6 8 m L 、N , N ' - カルボニルジイミダゾール 1 . 6 5 g を加え、7 0 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : クロロホルム / 酢酸エチル) にて精製することで、6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾールを得た。

【 0 5 8 0 】

(工程 4) 実施例 4 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 3 で得られた 6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 5 8 1 】

実施例 1 8 0 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾール 6 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 3 7 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 1 7 9 の工程 3 で得られた 6 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 5 8 2 】

実施例 1 8 1 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 .

10

20

30

40

50

1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 実施例178の工程1で得られた tert - ブチル N - ((3 - endo) - 8 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)カルバメート 69 mg を DMF 0.53 mL に溶解し、NBS 38 mg を加え、80 で終夜撹拌した。室温に冷却し、Boc₂O を 200 mg、DMA P を 1 mg 加え、室温にて 2 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで tert - ブチル ((3 - endo) - 8 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)カルバメートを得た。

10

【0583】

(工程2) 上記工程1で得られた tert - ブチル ((3 - endo) - 8 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)カルバメート 15 mg、トリメチルボロキシン 7.7 mg、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ を 1 mg、炭酸セシウム 20 mg を 1, 4 - ジオキサンに懸濁し、マイクロウェーブ照射下 125 で 30 分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣にトリフルオロ酢酸 0.2 mL を加え、室温にて 10 分間撹拌した。反応液を DMSO で 1 mL に希釈し、逆相 HPLC (移動相:水/アセトニトリル)にて精製することにより、標題化合物を得た。

20

【0584】

実施例182 5' - ((1R, 2S, 4S) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1, 1' : 2', 1'' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

30

(工程1)、tert - ブチル (1S, 3S, 4R) - rel - 3 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート 919 mg を THF 14.4 mL に溶解した。0 にて TEA 1.81 mL、2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンクロリド 1.73 g を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert - ブチル (1S, 3S, 4R) - rel - 3 - [(2, 4 - ジニトロフェニル)スルホンアミノ] - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレートを得た。

40

【0585】

(工程2) 上記工程1で得られた tert - ブチル (1S, 3S, 4R) - rel - 3 - [(2, 4 - ジニトロフェニル)スルホンアミノ] - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート 100 mg を酢酸エチル 1.00 mL に溶解した。室温にて 4 規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 2.00 mL を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮することで、N - [(1S, 3S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - イル] - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。

【0586】

(工程3) 実施例166工程2で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニ

50

ル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル]
安息香酸 30 mg、上記工程 2 で得られた N - [(1 S , 3 S , 4 R) - r e l - 7 -
アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホン
アミド塩酸塩 30 . 7 mg を T H F 0 . 40 mL に溶解した。室温にて T E A 0 .
0420 mL、H A T U 56 . 0 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル)
にて精製することで、N - [(1 S , 3 S , 4 R) - r e l - 7 - [3 - (4 - シアノ -
3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル -
プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イ
ル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミドを得た。

10

【 0 5 8 7 】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた N - [(1 S , 3 S , 4 R) - r e l - 7 - [3 -
(4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ
- 2 - メチル - プロピル) フェニル] ベンゾイル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘ
プタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド 55 mg を D C M 0
. 752 mL に溶解した。0 にて、メルカプト酢酸 6 . 27 μ L、T E A 31 . 4
μ L を加え、室温で 2 時間攪拌した。クロロホルムを加え、4 規定水酸化ナトリウム水溶
液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 H P L C (移動
相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

20

【 0 5 8 8 】

実施例 1 8 3 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 .
1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ
- 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' -
ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 1 7 2 工程 2 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニ
ル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) イン
ドール - 5 - イル] 安息香酸 30 mg、t e r t - ブチル N - [(3 - e n d o) -
8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 16 . 1 mg を T
H F 0 . 323 mL に溶解した。室温にて T E A 0 . 027 mL、H A T U 49 .
1 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで
、t e r t - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ
- フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピ
ル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン -
3 - イル] カルバメートを得た。

30

【 0 5 8 9 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた t e r t - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 -
[3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2
- ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] ベンゾイル] - 8 - ア
ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメート 42 mg を M e O H 0 .
84 mL に溶解した。室温にて 4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 0 . 84 mL を加
え、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 . 68 m
L を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を逆相 H P
L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【 0 5 9 0 】

実施例 1 8 4 5 ' - ((1 R , 2 S , 4 S) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシク
ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ -
1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 ,
1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 1 7 1 (工程 1 ~ 3) に準じ、N - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 7 - アザ

50

ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド - *isomer* - B 塩酸塩の代わりに実施例 182 工程 2 で得られた N - [(1 R , 2 S , 4 S) - *rel* - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【 0591 】

実施例 185 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - *rel* - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 3 ~ 4) に準じ、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸の代わりに実施例 175 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - メチル - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) 安息香酸を、*tert* - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに *tert* - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - *rel* - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

10

【 0592 】

実施例 186 5' - ((3 - *endo*) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

20

(工程 1) 5 - プロモ - 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - ベンズアルデヒド 480 mg を 1 , 2 - ジメトキシエタン 4.8 mL に溶解した。室温にてヒドラジーン水和物 7.68 mL を加え、80 で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾールを得た。

【 0593 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール 97 mg を DMF 1.38 mL に溶解した。室温にてメタノール 0.1 mL、炭酸セシウム 271 mg、2,2 - ジメチルオキシラン 0.074 mL を加え、80 で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - 7 - メトキシ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

30

【 0594 】

(工程 3) 実施例 41 工程 1 で得られた *tert* - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 45.0 mg、上記工程 2 で得られた、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - 7 - メトキシ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 43.8 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 0.50 mL に溶解した。室温にて、Pd (*dba*)₂ を 4.89 mg、X - Phos 8.11 mg、リン酸三カリウムを 67.7 mg を加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣を THF 0.45 mL に溶解した。0 にて 12 規定塩酸 0.56 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。MTBE を加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 7 - メトキシ - インダゾール - 5 - イル] 安息香酸を得た。

40

50

【0595】

(工程4) 実施例172(工程3~4)に準じ、3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)インドール-5-イル]安息香酸の代わりに上記工程3で得られた3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-7-メトキシ-インダゾール-5-イル]安息香酸を、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル((3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0596】

実施例187 (S)-5'-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-2'-(6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

(工程1) 実施例186工程1で得られた5-プロモ-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール 101mgをDMF 1.44mLに溶解した。室温にて炭酸セシウム 283mg、2,2-ジメチルオキシラン 0.077mLを加え、80 で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより、1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

(工程2) 実施例172(工程2~4)に準じ、1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インドール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに上記工程1で得られた1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0597】

実施例188 5'-(3-endo)-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-2'-(6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

実施例172(工程2~4)に準じ、1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インドール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに実施例187工程1で得られた1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル((3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0598】

実施例189 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-3-フルオロ-2'-(6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

実施例172(工程2~4)に準じ、1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インドール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに実施例142工程1で得られた1-(5-プロモ-6-フルオロ-インダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを、tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチル((1S,2S,4R)-rel-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【0599】

実施例190 (S)-5'-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル

10

20

30

40

50

) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 2 ~ 4) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 136 工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル (S) - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0600 】

実施例 191 (S) - 5' - (3 - アミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 3 ~ 4) に準じ、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸の代わりに実施例 177 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] 安息香酸を、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル (S) - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0601 】

実施例 192 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 3 ~ 4) に準じ、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸の代わりに実施例 177 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] 安息香酸を、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【 0602 】

実施例 193 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' , 3 - ジフルオロ - 4' - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1 , 1' : 2' , 1' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 3 ~ 4) に準じ、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸の代わりに実施例 166 工程 2 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェニル] 安息香酸を、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【 0603 】

実施例 194 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 .

10

20

30

40

50

1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール 200 mg を DMF 3 . 1 mL に溶解した。室温にて炭酸セシウム 606 mg、(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) 4 - メチルベンゼンスルホン酸 481 mg を加え、90 で16時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、4 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オールを得た。

【0604】

(工程2) 実施例172(工程2~4)に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程1で得られた4 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - ブタン - 2 - オールを、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートの代わりにtert - ブチル ((3 - endo) - 8 - アザビシクロ[3 . 2 . 1]オクタン - 3 - イル)カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0605】

実施例195 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例172(工程2~4)に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例187工程1で得られた1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートの代わりにtert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【0606】

実施例196 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例172(工程1~4)に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートの代わりにtert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート 塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【0607】

実施例197 (S) - 5' - (3 - アミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例172(工程2~4)に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例187工程1で得られた1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートの代わりにtert - ブチル (S) - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル)カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0608】

10

20

30

40

50

実施例 198 (S) - 5' - (3 - アミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル (S) - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0609】

実施例 199 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5' - (2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 2 ~ 4) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 142 工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0610】

実施例 200 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 5' - (2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0611】

実施例 201 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 5' - (2, 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 1 ~ 4) に準じ、tert - ブチル N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0612】

実施例 202 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾール 6 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - X の合成

(工程 1) tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 塩酸塩 36 mg を DCM 2.89 mL に溶解した。室温にて TEA 40 μL、クロロギ酸ベンジル 25 μL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルム、水を加え、クロロホルムで 2 回抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、ベンジル ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート) を得た。

【0613】

ベンジル ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレートを 10 mg

10

20

30

40

50

/mLのエタノール溶液とし、以下の条件で分離した。

【0614】

保持時間の速い方を *isomer - X*、遅い方を *isomer - Y* と定義した。

カラム：DAICEL CHIRALPAK IC 2.0 x 25 cm

移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 85/15

流速：12.5 mL/min

各 *isomer* の保持時間：

ベンジル (1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - *isomer - X* : 16.93分

ベンジル (1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - *isomer - Y* : 23.82分。

【0615】

キラル分析条件

カラム：CHIRALPAK IC 4.6 x 150 mm

移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 85/15

流速：1.0 mL/min

各 *isomer* の保持時間：

ベンジル (1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - *isomer - X* : 6.972分

ベンジル (1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - *isomer - Y* : 9.895分。

【0616】

(工程2) 上記工程1で得られたベンジル (1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート - *isomer - X* 93g、10% Pd/C 10gをメタノール 1.0Lに懸濁した。50psiの水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮することにより、*tert* - ブチル ((1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - *isomer - X* を得た。

(工程3) 実施例172(工程2~4)に準じ、1-(5-プロモ-6,7-ジフルオロ-インドール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに実施例179工程3で得られた6-プロモ-5-フルオロ-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾールを、*tert* - ブチル N-[(3*S*)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりに上記工程2で得られた *tert* - ブチル ((1*S*, 2*S*, 4*R*) - *rel* - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - *isomer - X* を用いることにより、標題化合物を得た。

【0617】

実施例203 2' - (6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1*H*-インドール-5-イル)-3-フルオロ-5' - (オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2-カルボニル) - [1,1'-ビフェニル] - 4-カルボニトリルの合成

実施例172(工程1~4)に準じ、*tert* - ブチル N-[(3*S*)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりに *tert* - ブチル ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートを用いることにより、標題化合物を得た。

実施例204 (S)-5' - (3-アミノピロリジン-1-カルボニル) - 2' - (1-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イ

10

20

30

40

50

ル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール 300 mg を DMF 4 . 65 mL に溶解した。室温にて炭酸セシウム 90 . 9 mg、2 , 2 - ジエチルオキシラン 0 . 20 mL を加え、90 で 16 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) メチル] ペンタン - 3 - オールを得た。

【 0 6 1 8 】

(工程 2) 実施例 172 (工程 2 ~ 4) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) メチル] ペンタン - 3 - オールを用いることにより、標題化合物を得た。

10

【 0 6 1 9 】

実施例 205 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 172 (工程 2 ~ 4) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 204 工程 1 で得られた 3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) メチル] ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに tert - ブチル ((3 - e n d o) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

20

【 0 6 2 0 】

実施例 206 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 172 (工程 2 ~ 4) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに実施例 204 工程 1 で得られた 3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) メチル] ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートの代わりに実施例 202 工程 2 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を用いることにより、標題化合物を得た。

30

【 0 6 2 1 】

実施例 207 2 - (5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 - i s o m e r - X の合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール 500 mg を DMF 7 . 79 mL に溶解した。室温にて炭酸セシウム 1 . 67 g、エチル 2 - クロロアセテート 573 mg を加え、90 で 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、エチル 2 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) アセテートを得た。

40

【 0 6 2 2 】

(工程 2) 実施例 41 工程 2 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル)

50

- 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸 2 g、実施例 202 工程 2 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X 1 . 24 g を THF 21 . 8 mL に溶解した。室温にて TEA 1 . 52 mL、HATU 2 . 28 g を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X を得た。

10

【 0623 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X 100 mg、上記工程 1 で得られたエチル 2 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) アセテート 69 . 5 mg を 1 , 4 - ジオキサン 0 . 59 mL に懸濁した。室温にて Pd (dba)₂ を 8 . 2 mg、X - phos 13 . 6 mg、リン酸三カリウム 113 mg を加え、脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、外温 100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : クロロホルム / メタノール) にて精製した。残渣を MeOH 1 . 0 mL に溶解し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 . 0 mL 加え、1 時間攪拌した。MTBE を加え、水層に抽出した。水層を塩酸で酸性にし、MTBE を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、2 - (5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 - isomer - X を得た。

20

【 0624 】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた 2 - (5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 - isomer - X 10 mg にアセトニトリル 1 . 0 mL、4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 1 . 0 mL を加え、30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相 HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【 0625 】

実施例 208 2 - (4 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 2 , 3 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 4 - イル) 酢酸 - isomer - X の合成

40

実施例 207 (工程 3 ~ 4) に準じ、エチル 2 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) アセテートの代わりにメチル 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロフェニル) アセテートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0626 】

実施例 209 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - X の合成

50

(工程1) 2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン 1gをTHF 12.9 mLに溶解しTEA 1.08 mL、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール 0.59 mLを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、1-(2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0627】

(工程2) 上記工程1で得られた1-(2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オール 1.3gをDMF 9.9 mLに溶解した。室温にてNBS 1.1gを加え、90 で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。IPE:ヘキサン=1:1で結晶化し、ヘキサンで2回洗浄することにより、1-(4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

10

【0628】

(工程3) 上記工程2で得られた1-(4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オール 1.6gと、NH₄Cl 1.6g、鉄 0.8gをEtOH 7.81 mL、水 7.81 mLに懸濁し、60 で終夜攪拌した。MTBEを加え、セライトろ過した。MTBEを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、1-(6-アミノ-4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

20

【0629】

(工程4) 上記工程3で得られた1-(6-アミノ-4-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オール 352 mg、を水0.70 mL、THF 1.76 mLに溶解した。0 にて12規定塩酸1.06 mL、亜硝酸ナトリウム (101 mgを溶解させた水溶液0.3 mL)を滴下にて加え、室温で1時間攪拌した。MTBEを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣にIPE:ヘキサン=1:1を68 mL加え、濾取し、IPE:ヘキサン=1:1で洗浄することにより、1-(5-ブromo-7-クロロ-6-フルオロ-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

30

【0630】

(工程5) 実施例207工程2で得られたtert-ブチル((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-シアノ-3'-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルバメート-isomer-X 50 mg、上記工程4で得られた1-(5-ブromo-7-クロロ-6-フルオロ-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール 37.4 mgを1,4-ジオキサソ 0.3 mLに懸濁した。室温にてPd(dba)₂を4.1 mg、X-phos 6.8 mg、リン酸三カリウム56.7 mgを加え、窒素置換し、100 で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、NHシリカゲルにのせ、酢酸エチル:メタノール=10:1で洗浄した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 1.0 mL、4規定塩酸-1,4-ジオキサソ溶液 1.0 mLを加えて10分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をDMSOに溶解して、逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0631】

実施例210 (S)-5'-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-2'-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンゾゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成

50

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0632】

実施例 211 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

10

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

20

【0633】

実施例 212 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 - isomer - X の合成

(工程 1) 実施例 176 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インダゾール - 5 - イル] 安息香酸 250 mg を THF 2.24 mL に溶解した。室温にて HATU 234 mg、実施例 202 工程 2 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X 125 mg、TEA 0.156 mL を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム / メタノール) にて精製することにより、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X を得た。

30

【0634】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X 289 mg を DMF 4.50 mL に溶解した。室温にて NBS 120 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (6 - (3 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4' - シ

40

50

アノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を得た。

【 0 6 3 5 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (6 - (3 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を 5 0 m g 、 PdCl₂ (PPh₃)₂ を 2 . 4 m g 、 1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 5 m L に懸濁した。室温にて N , N - ジエチルエタノールアミン 0 . 0 4 6 m L を加え、CO 置換して、125 で 1 時間攪拌した。反応液に t - BuOH 0 . 5 m L 、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0 . 2 5 m L を加え、室温にて 1 時間攪拌した。MTBE を加え、水層を分離した。水層に塩酸を加えて酸性にした後、MTBE で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル 0 . 5 m L 、 4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサソラン溶液 0 . 5 m L を加え、10 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【 0 6 3 6 】

実施例 2 1 3 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

20

(工程 1) 実施例 4 1 工程 2 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アンチ酸 5 0 0 m g 、 tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 塩酸塩 3 0 3 . 5 m g を THF 5 . 4 5 m L に溶解した。室温にて TEA 0 . 3 7 9 m L 、 HATU 5 6 9 . 5 m g を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサソラン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを得た。

30

(工程 2) 実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに上記工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

40

【 0 6 3 7 】

実施例 2 1 4 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 1 6 1 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリン) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - [(2 , 3 - ジフルオロ - 6 -

50

ニトロ - アニリノ)メチル]ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタン - 3 - イル]カルバメートの代わりに実施例 207 工程 2 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X を用いることにより、
 標題化合物を得た。

【0638】

実施例 215 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 161 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - [(2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ)メチル]ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタン - 3 - イル]カルバメートの代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル]ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを用いることにより、
 標題化合物を得た。

【0639】

実施例 216 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 161 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - [(2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ)メチル]ペンタン - 3 - オールを用いることにより、
 標題化合物を得た。

【0640】

実施例 217 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 161 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - [(2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ)メチル]ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタン - 3 - イル]カルバメートの代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメートを用いることにより、
 標題化合物を得た。

【0641】

実施例 218 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ

10

20

30

40

50

ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - (アミノメチル) ペンタン - 3 - オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 4 2 】

実施例 219 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - (アミノメチル) ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 4 3 】

実施例 220 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - (アミノメチル) ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 4 4 】

実施例 221 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - (アミノメチル) ペンタン - 3 - オールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフ

10

20

30

40

50

エニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 4 5 】

実施例 2 2 2 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - i s o m e r - X の合成

(工程 1) 実施例 1 7 1 工程 1 で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドール - 5 - イル] 安息香酸 2 5 0 m g を T H F 2 . 2 4 m L に溶解した。室温にて H A T U 2 3 4 m g 、実施例 2 0 2 工程 2 で得られた t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X 1 2 5 m g 、 T E A 0 . 1 5 6 m L を加え、5 0 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相 : クロロホルム / メタノール) にて精製することにより、t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を得た。

【 0 6 4 6 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X 2 8 9 m g を D M F 4 . 5 0 m L に溶解した。室温にて N - ヨードスクシンイミド 1 2 0 m g を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相 : ヘキサノ / 酢酸エチル) にて精製することで、t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ヨード - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を得た。

【 0 6 4 7 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ヨード - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X を 2 0 m g 、 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ を 0 . 9 2 m g 、 1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 2 m L に懸濁した。室温にて N , N - ジエチルエタノールアミン 0 . 0 1 7 3 m L を加え、C O 置換して、1 0 0 で 1 時間攪拌した。反応液に t - B u O H 0 . 2 m L 、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0 . 2 m L を加え、室温にて終夜攪拌した。M T B E を加え、水層を分離した。水層に塩酸を加えて酸性にした後、M T B E で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル 0 . 5 m L 、 4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 0 . 5 m L を加え、1 0 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【 0 6 4 8 】

実施例 2 2 3 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [

1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 - isomer - X の合成

(工程1) 実施例207工程2で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X 350 mg、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インダゾール 186 mg を 1, 4 - ジオキサソ 2.08 mL に懸濁した。室温にて Pd(dba)₂ を 28.7 mg、X - phos 47.6 mg、リン酸三カリウム 397 mg を加え、脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、外温 100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相: クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X を得た。

(工程2) 実施例212(工程2~3)に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X の代わりに上記工程1で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X を用いることにより、標題化合物を得た。

【0649】

実施例224 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - X の合成

(工程1) 実施例207(工程2)で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X 350 mg、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドール 185 mg を 1, 4 - ジオキサソ 2.08 mL に懸濁した。室温にて Pd(dba)₂ を 28.7 mg、X - phos 47.6 mg、リン酸三カリウム 397 mg を加え、脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、外温 100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相: クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X を得た。

【0650】

(工程2) 上記工程1で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - X 209 mg を DMF 3.6 mL に溶解した。室温にて N - ヨードスクシンイミド 121 mg を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

10

20

30

40

50

移動相：ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - Xを得た。

【0651】

(工程3)上記工程2で得られたtert-ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート - isomer - Xを211mg, PdCl₂(PPh₃)₂を10.5mg、1-メチル-2-ピロリジノン 2.11mLに懸濁した。室温にてN,N-ジエチルエタノールアミン 0.197mLを加え、CO置換して、100 で1時間攪拌した。反応液にt-BuOH 0.2mL、2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.2mLを加え、室温にて終夜攪拌した。MTBEを加え、水層を分離した。水層に塩酸を加えて酸性にした後、MTBEで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、5-(5-(1S, 2S, 4R) - rel - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - Xを得た。

(工程4)上記工程3で得られた5-(5-(1S, 2S, 4R) - rel - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - X 10mgにアセトニトリル 0.5mL、4規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.5mLを加え、10分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を逆相HPLC(移動相：水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

【0652】

実施例225 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (1 - (2 - エチル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例213工程1で得られたtert-ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)カルバメート 40mg、実施例204工程1で得られた3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル)メチル]ペンタン - 3 - オール 29.2mgを1, 4 - ジオキサン 0.5mLに懸濁した。室温にてPd(dba)₂を3.3mg、X-phos 5.5mg、リン酸三カリウム 45.4mgを加え、100 で1時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 0.5mLに溶解した。室温にて4規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.5mLを加え、室温で5分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を逆相HPLC(移動相：水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

【0653】

実施例226 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - Xの合成

(工程1)メチル 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ヨード - ベンゾエート 2gをジエチルエーテル 55.7mLに溶解した。0 にて2.0M LiBH₄ THF溶液

10

20

30

40

50

6.13 mL、MeOH 0.56 mLを加え、0にて1時間攪拌した。MTBEを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、（5-プロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル）メタノールを得た。

【0654】

（工程2）上記工程1で得られた（5-プロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル）メタノール 1.39 g、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 0.419 mLをDCM 8.4 mLに溶解した。室温にてピリジニウム P-トルエンスルホン酸 106 mgを加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、2-[（5-プロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル）メトキシ]テトラヒドロピランを得た。

10

【0655】

（工程3）上記工程2で得られた2-[（5-プロモ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル）メトキシ]テトラヒドロピラン 1.5 g、PdCl₂（PPh₃）₂ 130 mg、CuI 34 mgをTHF 18 mLに懸濁した。室温にてTEA 18 mL、2-メチル-3-ブチン-2-オール 0.42 mLを加え、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、4-[4-プロモ-5-フルオロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）フェニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オールを得た。

20

【0656】

（工程4）実施例207工程2で得られたtert-ブチル（（1S, 2S, 4R）-rel-7-（4'-シアノ-3'-フルオロ-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）カルバメート-isomer-X 150 mg、上記工程3で得られた4-[4-プロモ-5-フルオロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）フェニル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール 129 mgを1,4-ジオキサン 0.89 mLに懸濁した。室温にてPd(dba)₂を12.3 mg、X-phos 20.4 mgを加え、100で1時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製した。残渣をTHF 0.92 mL、水 0.46 mLに溶解した。室温にてP-トルエンスルホン酸一水和物 6.9 mgを加え、70で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert-ブチル（（1S, 2S, 4R）-rel-7-（4''-シアノ-2,3''-ジフルオロ-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル1-ブチン-1-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-[1,1':2',1''-ターフェニル]-4'-カルボニル）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）カルバメート-isomer-Xを得た。

30

40

（工程5）上記工程4で得られたtert-ブチル（（1S, 2S, 4R）-rel-7-（4''-シアノ-2,3''-ジフルオロ-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル1-ブチン-1-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-[1,1':2',1''-ターフェニル]-4'-カルボニル）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）カルバメート-isomer-X 30 mgを1,4-ジオキサン 0.24 mLに溶解した。室温にて1.0 M TBAF THF溶液 0.14 mLを加え、100で1時間攪拌した。反応液にEtOH 0.12 mL、10% Pd/C 30 mgを加え、水素置換し、70で30分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をTHFに溶解した。室温にてTEA 0.013 mL、DMAP 1.1 mg、Boc₂O 20.4 mgを加え、70で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、約0.5 mo

50

1 / L リン酸で5回洗浄し、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 0.5 mLに溶解した。室温にて4規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.5 mLを加え、室温で5分間攪拌した。LCMSで反応終了を確認したのち、溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC (移動相: 水/アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0657】

実施例 227 5' - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程1) 実施例41工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 400 mg、実施例226工程3で得られた 4 - [4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシメチル) フェニル] - 2 - メチル - 3 - プチン - 2 - オール 456 mgを1, 4 - ジオキサン 3.15 mLに懸濁した。室温にてPd (dba) 2を43.5 mg、X - phos 144 mg、リン酸三カリウム 601 mgを加え、100 で1時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム/メタノール) にて精製した。残渣をTHF 1.62 mLに溶解した。室温にて水0.81 mL、P - トルエンスルホン酸一水和物 12.3 mgを加え、70 で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - プテニル) フェニル] ベンゾエートを得た。

【0658】

(工程2) 上記工程1で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - プテニル) フェニル] ベンゾエート 90 mgを1, 4 - ジオキサン 0.9 mLに溶解した。室温にて1.0 M TBAF THF溶液0.54 mLを加え、100 で2時間攪拌した。反応液にEtOH 0.30 mL、10% Pd/C 90 mgを加え、水素置換し、70 で終夜攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製した。残渣をTHF 1.0 mLに溶解した。室温にて12規定塩酸0.5 mLを加え、室温で1.5時間攪拌した。MTBEを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出し、水層に2規定塩酸を加えて酸性にし、MTBEで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することで、3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] 安息香酸を得た。

【0659】

(工程3) 上記工程2で得られた 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル] 安息香酸 10 mgをTHF 0.5 mLに溶解した。室温にてHATU 9.31 mg、tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメート 43.5 mg、TEA 6.2 μLを加え、50 で1時間攪拌した。溶媒を留去し、MeOH 0.5 mL、4規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液0.5 mLを加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相HPLC (移動相: 水/アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0660】

実施例 228 5' - ((1 S, 2 S, 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシク

ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 6 1 】

実施例 229 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (5 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ベンゾ [d] イソオキサゾール 6 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 179 工程 2 で得られた 1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン 150 mg を T H F 3 . 2 mL に溶解した。- 25 にてリチウムジイソプロピルアミド (1 . 0 M T H F 溶液) 3 . 2 mL を加え、- 25 で 1 時間攪拌した。- 40 に冷却し、アセトン 0 . 118 mL を加え、- 40 で 1 時間攪拌した。リン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンを得た。

【 0 6 6 2 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン 60 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 28 . 6 mg、酢酸ナトリウム 25 . 4 mg をメタノール 0 . 69 mL に溶解し、60 にて終夜攪拌した。M T B E を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣を T H F 0 . 69 mL に溶解し、N , N ' - カルボニルジイミダゾール 36 . 8 mg、T E A 0 . 037 mL を加え、70 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (6 - プロモ - 5 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゾオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【 0 6 6 3 】

(工程 3) 実施例 37 (工程 1 ~ 3) に準じ、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 2 で得られた 1 - (6 - プロモ - 5 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゾオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることで、標題化合物を得た。

【 0 6 6 4 】

実施例 230 2 - (5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミドの合成

(工程 1) 実施例 213 工程 1 で得られた t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 100 mg、実施例 207 工程 1 で得られたエチル 2 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) アセテート 69 . 5 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 0 . 59 mL に懸濁した。室温にて P d (d b a) ₂ を 8 . 2 mg、X - p h o s 13 . 6 mg、リン酸三カリウム 113 mg を加え、脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、外温 100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : クロロホ

10

20

30

40

50

ルム/メタノール)にて精製した。残渣をMeOH 1.0 mLに溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL加え、1時間攪拌した。MTBEを加え、水層に抽出した。水層を塩酸で酸性にし、MTBEを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、2-(5-(5-(1S, 2S, 4R)-rel-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4'-シアノ-3'-フルオロ-[1, 1'-ピフェニル]-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸を得た。

【0665】

(工程2)上記工程1で得られた2-(5-(5-(1S, 2S, 4R)-rel-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4'-シアノ-3'-フルオロ-[1, 1'-ピフェニル]-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸 10 mgをTHF 0.32 mLに溶解した。N, N'-カルボニルジイミダゾール 5.2 mgを加え、室温にて20分間攪拌し、28%アンモニア水 0.06 mLを加え、室温で20分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 0.2 mL、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 0.2 mLを加え、30分攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

10

【0666】

実施例231 2-(5-(5-(1S, 2S, 4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4'-シアノ-3'-フルオロ-[1, 1'-ピフェニル]-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミドの合成

20

実施例230工程1で得られた2-(5-(5-(1S, 2S, 4R)-rel-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4'-シアノ-3'-フルオロ-[1, 1'-ピフェニル]-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸 10 mgをTHF 0.064 mLに溶解した。室温にてHATU 6.7 mg、メチルアミン塩酸塩 2.2 mg、TEA 6.7 μLを加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 1.0 mL、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 1.0 mLを加えて10分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をDMSOに溶解して、逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

30

【0667】

実施例232 2-(5-(5-(1S, 2S, 4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4'-シアノ-3'-フルオロ-[1, 1'-ピフェニル]-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミドの合成

実施例231に準じ、メチルアミン塩酸塩の代わりにジメチルアミン塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

40

【0668】

実施例233 2-(4'-((1S, 2S, 4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)-4''-シアノ-2, 3''-ジフルオロ-[1, 1': 2', 1''-ターフェニル]-4-イル)アセトアミドの合成

(工程1)2-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)酢酸 600 mgをTHF 10.3 mLに溶解した。室温にてHATU 1.08 g、NH₄Cl 275.4 mg、TEA 1.08 mLを加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:クロロホルム/メタノール)にて精製することで、2-(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)アセトアミドを得た。

(工程2)実施例225に準じ、3-[(5-プロモ-6-フルオロ-インダゾール-

50

1 - イル)メチル]ペンタン - 3 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル)アセトアミドを用いることにより、標題化合物を得た。

【0669】

実施例 234 2 - (4' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 2, 3' - ジフルオロ - [1, 1' : 2', 1' - ターフェニル] - 4 - イル) - N - メチルアセトアミドの合成

(工程 1) 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル)酢酸 600 mg を THF 10.3 mL に溶解した。室温にて HATU 1.08 g、メチルアミン (ca. 9.8 mol/L MeOH 溶液) 0.525 mL、TEA 1.08 mL を加え、50 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム/メタノール) にて精製することで、2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - アセトアミドを得た。

10

(工程 2) 実施例 225 に準じ、3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル)メチル]ペンタン - 3 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - メチル - アセトアミドを用いることにより、標題化合物を得た。

【0670】

実施例 235 2 - (4' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 2, 3' - ジフルオロ - [1, 1' : 2', 1' - ターフェニル] - 4 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミドの合成

20

(工程 1) 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル)酢酸 600 mg を THF 10.3 mL に溶解した。室温にて HATU 1.08 g、ジメチルアミン塩酸塩 419.9 mg、TEA 1.08 mL を加え、50 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: クロロホルム/メタノール) にて精製することで、2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - アセトアミドを得た。

(工程 2) 実施例 225 に準じ、3 - [(5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル)メチル]ペンタン - 3 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - アセトアミドを用いることにより、標題化合物を得た。

30

【0671】

実施例 236 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシアミド - isomer - X の合成

実施例 224 工程 3 で得られた 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - X 10 mg を THF 0.32 mL に溶解した。N, N' - カルボニルジイミダゾール 5.2 mg を加え、室温にて 20 分間攪拌し、28% アンモニア水 0.1 mL を加え、室温で 20 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 0.2 mL、4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.2 mL を加え、30 分攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相 HPLC (移動相: 水/アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0672】

実施例 237 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [

50

1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド - isomer - X の合成

実施例 224 工程 3 で得られた 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - X 10 mg を THF 0.064 mL に溶解した。室温にて HATU 6.7 mg、メチルアミン塩酸塩 2.2 mg、TEA 6.7 μL を加え、50 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 0.5 mL、4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサソラン溶液 0.5 mL を加えて 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を DMSO に溶解して、

逆相 HPLC (移動相: 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0673】

実施例 238 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - N, N, 1 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド - isomer - X の合成

実施例 237 に準じ、メチルアミン塩酸塩の代わりにジメチルアミン塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【0674】

実施例 239 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0675】

実施例 240 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0676】

実施例 241 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシク

ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2 ' - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 7 7 】

実施例 242 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸の合成

(工程 1) 実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 200 mg、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - メチル - インドール 105.6 mg を 1 , 4 - ジオキサソ 1.19 mL に懸濁した。室温にて Pd (dba) 2 を 16.4 mg、X - phos 27.2 mg、リン酸三カリウム 226.9 mg を加え、脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、外温 100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : クロロホルム / メタノール) にて精製することにより、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを得た。

【 0 6 7 8 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート 209 mg を DMF 3.6 mL に溶解した。室温にて N - ヨードスクシンイミド 121 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを得た。

【 0 6 7 9 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを 211 mg、PdCl₂ (PPh₃)₂ を 10.5 mg、1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2.11 mL に懸濁

10

20

30

40

50

した。室温にてN, N - ジエチルエタノールアミン 0.197 mLを加え、CO置換して、100 で1時間攪拌した。反応液にt - BuOH 0.2 mL、2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mLを加え、室温にて終夜攪拌した。MTBEを加え、水層を分離した。水層に塩酸を加えて酸性にした後、MTBEで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することにより、5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸を得た。
【0680】

(工程4) 上記工程3で得られた5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 10 mgにアセトニトリル 0.5 mL、4規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.5 mLを加え、10分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

【0681】

実施例243 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - N, 1 - ジメチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシアミドの合成

実施例237に準じ、5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - Xの代わりに実施例242工程3で得られた5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸を用いることにより、標題化合物を得た。

【0682】

実施例244 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - N, N, 1 - トリメチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシアミドの合成

実施例237に準じ、5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 - isomer - Xの代わりに実施例242工程3で得られた5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸を、メチルアミン塩酸塩の代わりにジメチルアミン塩酸塩を用いることにより、標題化合物を得た。

【0683】

実施例245 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシアミドの合成

実施例236に準じ、5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - (tert

10

20

30

40

50

- ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - i s o m e r - X の代わりに実施例 2 4 2 工程 3 で得られた 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 4 】

実施例 2 4 6 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 5 】

実施例 2 4 7 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、E t O H の代わりに T H F を用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 6 】

実施例 2 4 8 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 ' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 3 7 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 7 】

実施例 2 4 9 (S) - 5 - (5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、E t O H の代わりに T H F を、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ

10

20

30

40

50

ロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 8 】

実施例 250 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 8 9 】

実施例 251 5 - (5 - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、EtOH の代わりに THF を、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 0 】

実施例 252 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シア

10

20

30

40

50

ノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 1 】

実施例 2 5 3 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、EtOHの代わりにTHFを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 2 1 3 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 2 】

実施例 2 5 4 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 3 】

実施例 2 5 5 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 3 7 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 4 】

実施例 2 5 6 5' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シシクロブチル)メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル)シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 5 】

実施例 257 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - X の合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル)シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 6 】

実施例 258 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル)シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 6 9 7 】

実施例 259 5 ' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル)シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標

10

20

30

40

50

題化合物を得た。

【0698】

実施例260 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - X の合成

実施例209 (工程1~5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに1 - (アミノメチル) シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0699】

実施例261 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例209 (工程1~5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例37工程1で得られたtert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0700】

実施例262 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例209 (工程1~5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに2 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例41工程3で得られたtert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0701】

実施例263 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

10

20

30

40

50

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - (ジフルオロメチル) - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

10

【0702】

実施例 264 5 - (5 - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリル - isomer - X の合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

20

【0703】

実施例 265 (S) - 5 - (5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

30

【0704】

実施例 266 5 - (5 - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 4' - シアノ - 3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

40

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得

50

られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 0 5 】

実施例 2 6 7 5 - (5 - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリルを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 2 1 3 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 0 6 】

実施例 2 6 8 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (6 , 7 - ジフルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 2 1 3 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 0 7 】

実施例 2 6 9 5 ' - ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 2 1 3 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - rel - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 ,

10

20

30

40

50

5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 0 8 】

実施例 2 7 0 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 0 9 】

実施例 2 7 1 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 3 7 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 1 0 】

実施例 2 7 2 5' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 2 0 9 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X の代わりに実施例 4 1 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - e n d o) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 1 1 】

実施例 2 7 3 5' - ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル -

10

20

30

40

50

i s o m e r - X の合成

(工程1) 2 - ブロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン 3 g を T H F 3 1 . 5 m L に溶解し T E A 2 . 6 m L 、 1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 1 . 4 m L を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【0712】

(工程2) 上記工程1で得られた1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 1 . 0 3 g を酢酸 6 . 7 m L に溶解した。室温にてN - ヨードスクシンイミド 9 8 1 m g を加え、5 0 で3時間攪拌した。M T B E、水を加え、M T B Eで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヨード - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

10

【0713】

(工程3) 上記工程2で得られた1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヨード - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 1 . 3 3 g と鉄 1 . 3 3 g を T H F 1 0 . 2 m L 、 2 規定塩酸 1 0 . 2 m L に溶解し、6 0 で1時間攪拌した。M T B Eを加え、セライトろ過した。M T B Eを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより、1 - (6 - アミノ - 2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヨード - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

20

【0714】

(工程4) 上記工程3で得られた1 - (6 - アミノ - 2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヨード - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 9 4 0 m g を水 1 . 8 8 m L 、 T H F 4 . 7 m L に溶解した。0 にて1 2 規定塩酸 2 . 8 2 m L 、 亜硝酸ナトリウム水溶液(亜硝酸ナトリウム 2 0 9 m g を水 0 . 6 3 m L に溶解させたもの)を滴下にて加え、室温で1時間攪拌した。M T B Eを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1 - (7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 5 - ヨード - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

30

【0715】

(工程5) 実施例 2 0 7 工程2で得られた t e r t - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - i s o m e r - X 5 0 m g 、 上記工程4で得られた1 - (7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 5 - ヨード - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 4 7 . 9 m g を 1 , 4 - ジオキサソ 0 . 3 m L に懸濁した。室温にて P d (d b a) 2 を 4 . 1 m g 、 X - p h o s 6 . 8 m g 、 リン酸三カリウム 5 6 . 7 m g を加え、窒素置換し、9 0 で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、N H シリカゲルにのせ、酢酸エチル:メタノール = 1 0 : 1 で洗浄した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 1 . 0 m L 、 4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサソ溶液 1 . 0 m L を加えて1 0 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を D M S O に溶解して、逆相 H P L C (移動相:水/アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【0716】

50

実施例 274 (S) - 5' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 273 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 37 工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0717】

実施例 275 5' - ((3 - endo) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 273 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 41 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0718】

実施例 276 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオロ - 1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル) メチル) - 7 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例 209 (工程 1 ~ 5) に準じ、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 1 - (アミノメチル) シクロブタノールを、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0719】

実施例 277 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

10

20

30

40

50

実施例 273 (工程 1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート - isomer - X の代わりに実施例 213 工程 1 で得られた tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - (4' - シアノ - 3' - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カルバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0720】

実施例 278 5' - ((1R, 2R, 4S) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2' - (7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

(工程 1) 実施例 273 工程 1 で得られた 1 - (2 - プロモ - 3 - フルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 975 mg を 1, 4 - ジオキサン 10.6 mL に溶解した。室温にて、ジクロロピス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) を 234 mg、シクロプロピルボロン酸 464 mg、リン酸三カリウムを 2.02 g 加え、10 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを得た。

【0721】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 1 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 204 mg をアセトニトリル 1.5 mL に溶解した。室温にて NBS 196 mg を加え、50 で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを得た。

【0722】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた 1 - (4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 250 mg、鉄 250 mg を THF 2.4 mL、2 規定塩酸 2.4 mL に溶解し、60 で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、セライトろ過した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することにより、1 - (6 - アミノ - 4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを得た。

【0723】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた 1 - (6 - アミノ - 4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 192 mg を THF 2.0 mL、2 規定塩酸水溶液 2.0 mL に溶解した。亜硝酸ナトリウム水溶液 (亜硝酸ナトリウム 54 mg を水 0.16 mL に溶解させたもの) を滴下にて加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを得た。

【0724】

10

20

30

40

50

(工程5) 実施例213工程1で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメート 15 mg、上記工程4で得られた 1 - (5 - プロモ - 7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 10 . 5 mg、を 1 , 4 - ジオキサン 0 . 2 mL に溶解した。Pd (d b a)₂ を 1 . 2 mg、X - p h o s 2 . 0 mg、リン酸三カリウム 17 mg を加え、窒素置換し、100 で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、NHシリカゲルにのせ、酢酸エチル：メタノール = 10 : 1 で洗浄した。溶媒を留去し、残渣にアセトニトリル 1 . 0 mL、4 規定塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 1 . 0 mL を加えて10分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をDMSOに溶解して、逆相HPLC (移動相：水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

【0725】

実施例279 5 ' - ((1 R , 2 R , 4 S) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 2 ' - (7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

【0726】

実施例278 (工程1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメートの代わりに、実施例207工程2で得られた tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメート - i s o m e r - X を用いることにより、標題化合物を得た。

【0727】

実施例280 (S) - 5 ' - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 ' - (7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例278 (工程1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメートの代わりに、実施例37工程1で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【0728】

実施例281 5 ' - ((3 - e n d o) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボニル) - 2 ' - (7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例278 (工程1 ~ 5) に準じ、tert - ブチル ((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 7 - (4 ' - シアノ - 3 ' - フルオロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボニル)

10

20

30

40

50

- 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメートの代わりに、実施例 4 1 工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 - endo) - 8 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾイル] - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] カーバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

【 0 7 2 9 】

実施例 2 8 2 (S) - 5 ' - ((3 - アミノピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 ' - メチル - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成
(工程 1) 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンズアルデヒド 1 0 0 m g 、 tert - ブチル N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カーバメート 9 3 . 4 m g を Me O H 1 0 . 0 m L に溶解させた。0 にて酢酸 0 . 1 m L 、 ボラン - 2 - ピコリン錯体 1 4 6 m g を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、 tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [(3 - プロモ - 4 - クロロ - フェニル) メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメートを得た。

10

【 0 7 3 0 】

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [(3 - プロモ - 4 - クロロ - フェニル) メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメート 6 0 m g 、 (4 - シアノフェニル) ボロン酸 2 4 . 9 m g を 1 , 4 - ジオキサン 0 . 7 7 m L に溶解させた。室温にて Pd C l 2 (d p p f) C H 2 C l 2 3 . 4 m g 、 リン酸三カリウム 9 7 . 9 m g を加え、 1 2 5 で 4 5 分間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、 tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [[4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメートを得た。

20

【 0 7 3 1 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [[4 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメート 2 0 m g 、 p - トリルボロン酸 1 3 . 2 m g 、 Pd 2 (d b a) 3 2 . 2 3 m g 、 リン酸三カリウム 2 0 . 6 m g 、 及び 1 M P C y 3 T H F 溶液 0 . 1 m L を 1 , 4 - ジオキサン 0 . 5 m L に懸濁させ、 1 6 0 で 4 5 分間攪拌した。反応液を NH シリカゲルでろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、 tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [[3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメートを得た。

30

【 0 7 3 2 】

(工程 4) 上記工程 3 で得られた tert - ブチル N - [(3 S) - 1 - [[3 - (4 - シアノフェニル) - 4 - (p - トリル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] カーバメート 1 0 m g を T F A 0 . 3 m L に溶解させ、 L C M S で反応の進行を確認したのちに減圧濃縮した。残渣を逆相 H P L C (移動相 : 水 / アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物を得た。

40

【 0 7 3 3 】

実施例 2 8 3 5 ' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2 ' ' , 3 - ジフルオロ - 4 ' ' - メチル - [1 , 1 ' : 2 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X の合成

(工程 1) 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンズアルデヒド 1 . 1 g を 1 , 4 - ジオキサン 1 3 m L に溶解した。室温にて (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 8 7 0 m g 、 Pd C l 2 (d p p f) C H 2 C l 2 1 1 0 m g 、 2 M 炭酸ナトリウム水

50

溶液 6.3 mL を加え、90 で5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで4 - (2 - クロロ - 5 - ホルミル - フェニル) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを得た。

【0734】

（工程2）上記工程1で得られた4 - (2 - クロロ - 5 - ホルミル - フェニル) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル 505 mg を1, 4 - ジオキサン 19.45 mL に溶解した。室温にて、(2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ボロン酸 599 mg、Pd₂dba₃ 89 mg、1 M PCy₃ THF 溶液 0.1 mL、リン酸三カリウム 1.24 g を加え、マイクロウェーブ反応装置中160 で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - ホルミル - フェニル] ベンゾニトリルを得た。

10

【0735】

（工程3）上記工程2で得られた2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - ホルミル - フェニル] ベンゾニトリル 10 mg をDCM 0.6 mL に溶解させた。室温にて実施例202（工程2）で合成したtert - ブチル（(1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル）カーバメート - isomer - X 9.55 mg、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 25.4 mg を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加え、不溶物を濾別した。溶媒を留去し、アセトニトリル 0.2 mL、4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 0.2 mL を加え、10分攪拌した。DMSOを0.6 mL 加え、逆相HPLC（移動相：水/アセトニトリル）にて精製することで標題化合物を得た。

20

【0736】

実施例284 (S) - 5' - ((3 - アミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2'', 3 - ジフルオロ - 4'' - メチル - [1, 1' : 2', 1'' - ターフェニル] - 4 - カルボニトリルの合成

実施例283（工程3）に準じ、tert - ブチル（(1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル）カーバメート - isomer - X の代わりにtert - ブチル（S） - (3 - メチルピロリジン - 3 - イル）カーバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

30

【0737】

実施例285 5' - ((1S, 2S, 4R) - rel - 2 - アミノ - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2' - (6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - isomer - X 2 塩酸塩の合成

（工程1）3 - プロモ - 4 - クロロ - 安息香酸 19 g をDMF 160 mL に溶解した。25 にてDMAP 20 g、WSC・HCl 31 g を加え、ついでt - BuOH 38 mL を加えて室温にて終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert - ブチル 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾエートを得た。

40

【0738】

（工程2）上記工程1で得られたtert - ブチル 3 - プロモ - 4 - クロロ - ベンゾエート 1.00 g を1, 4 - ジオキサン 8.6 mL に溶解した。室温にて(4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 509 mg、Pd(PPh₃)₄ 119 mg、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 4.3 mL を加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置中120 にて30分間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、tert

50

- ブチル 4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾエート を得た。

【 0 7 3 9 】

(工程 3) 上記工程 2 で得られた tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾエート 3 0 0 m g を 1 , 4 - ジオキサソラン 5 m L に溶解した。室温にて Pd (O A c)₂ 4 0 m g、K O A c 3 0 0 m g、ビスピナコラトジボラン 5 0 0 m g、S i l i c a - S M A P 5 0 m g を加え、1 0 0 で 2 6 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサソラン - 2 - イル) ベンゾエートを得た。

10

【 0 7 4 0 】

(工程 4) 1 , 2 , 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン 5 0 0 m g、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 3 0 2 m g、トリエチルアミン 0 . 5 9 0 m L を T H F 5 . 6 5 m L に溶解し、4 5 で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【 0 7 4 1 】

(工程 5) 上記工程 4 で得られた 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 7 4 . 1 g を D M F 6 0 2 m L に溶解した。室温にて N B S 6 4 . 3 g を加え、9 0 で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で 3 回洗浄した。次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。I P E : ヘキサン = 1 : 1 で結晶化し、結晶をヘキサンで 2 回洗浄した。得られた結晶を乾燥することで、1 - (4 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

20

【 0 7 4 2 】

(工程 6) 上記工程 5 で得られた 1 - (4 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 8 2 . 2 g、塩化アンモニウム 8 2 . 2 g、鉄粉 4 1 . 1 g を E t O H 4 2 1 m L、水 4 2 1 m L に懸濁し、6 0 で終夜攪拌した。M T B E を加え、セライトろ過した。M T B E を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することで、1 - (6 - アミノ - 4 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

30

【 0 7 4 3 】

(工程 7) 上記工程 6 で得られた 1 - (6 - アミノ - 4 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロ - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 6 8 . 1 g を水 1 3 6 m L、T H F 3 4 1 m L に溶解した。0 にて 1 2 規定塩酸 2 0 4 m L、亜硝酸ナトリウム (亜硝酸ナトリウム 2 0 . 7 g を溶解させた水溶液 6 0 m L) を 3 分間の滴下にて加え、室温で 1 時間攪拌した。M T B E を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣に I P E : ヘキサン = 1 : 1 を 6 8 m L 加え、生じた固体を濾取し、I P E : ヘキサン = 1 : 1 で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

40

【 0 7 4 4 】

(工程 8) 上記工程 3 で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサソラン - 2 - イル) ベンゾエート 3 . 2 g、及び上記工程 7 で得られた、1 - (5 - プロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

50

3.01 gを1,4-ジオキサン 25.2 mLに溶解した。室温にて、Pd(dba)₂ 348 mg、X-Phos 577 mg、リン酸三カリウム 4.81 gを加え、100 で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、溶媒を留去した。残渣をTHF 15.0 mLに溶解した。0 にて12規定塩酸 15.0 mLを加え、室温で2時間攪拌した。MTBEを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することで、3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]ベンゾイックアシッドを得た。

【0745】

（工程9）上記工程8で得られた3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]ベンゾイックアシッド 120 mgをTHF 1.29 mLに溶解した。室温にてWSC·HCl 98.6 mg、HOBT 78.8 mgを加え、室温で20分攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 19.5 mgを加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：クロロホルム/メタノール）にて精製することで、4-[2-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルを得た。

【0746】

（工程10）上記工程9で得られた4-[2-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル 100 mgをDCM 2.21 mLに溶解させた。室温にてDESS-MARTIN ペルヨージナン 103 mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、4-[2-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]-5-ホルミル-フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルを得た。

【0747】

（工程11）上記工程10で得られた4-[2-[6,7-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ベンゾトリアゾール-5-イル]-5-ホルミル-フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル 50 mgをDCM 1.11 mLに溶解させた。室温にて実施例202（工程2）で合成したtert-ブチル((1S,2S,4R)-rel-7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カーバメート-isomer-X 47.1 mgを加え、室温で30分間攪拌した。室温にてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 94.1 mgを加え、室温で終夜攪拌した。クロロホルムを加え、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、溶媒を留去した。残渣をMeOH 1.0 mLに溶解し、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液 1.0 mLを加え、30分攪拌した。反応液の溶媒を留去することで、標題化合物を得た。

【0748】

実施例286 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-2'-((7-クロロ-6-フルオロ-1-(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル-isomer-X 2塩酸塩の合成

実施例285（工程4~11）に準じ、1,2,3-トリフルオロ-4-ニトロ-ベンゼンの代わりに2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼンを、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに1-(アミノメチル)シクロブタノールを用いることにより、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0749】

実施例 287 5' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオ
ロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) -
[1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X 2 塩酸塩の合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール 94 mg を DMF 1 . 5 mL に溶解させた。室温にて炭酸セシウム 285 mg、2, 2 - ジメチルオキシラン 0 . 078 mL を加え、90 で 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【0750】

(工程 2) 実施例 285 (工程 8 ~ 11) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0751】

実施例 288 5' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2' - (7 - クロロ - 1 - (2 - エ
チル - 2 - ヒドロキシブチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリ
アゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル
- i s o m e r - X 2 塩酸塩の合成

実施例 285 (工程 4 ~ 11) に準じ、1, 2, 3 - トリフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの代わりに 2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンを、1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに 3 - (アミノメチル) ペンタン - 3 - オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0752】

実施例 289 5' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - 2' - (6 - フルオ
ロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - [
1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X 2 塩酸塩の合成

(工程 1) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール 50 mg を DMF 0 . 78 mL に溶解させた。室温にて炭酸セシウム 151 mg、2, 2 - ジメチルオキシラン 42 μL を加え、90 で 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【0753】

(工程 2) 実施例 285 (工程 8 ~ 11) に準じ、1 - (5 - プロモ - 6, 7 - ジフルオロ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの代わりに上記工程 1 で得られた 1 - (5 - プロモ - 6 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0754】

実施例 290 5' - (((1 S , 2 S , 4 R) - r e l - 2 - アミノ - 7 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 2' ', 3 - ジフルオロ - 4' ' -
(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - [1 , 1' : 2' , 1' ' - ターフェニル]
- 4 - カルボニトリル - i s o m e r - X 2 塩酸塩の合成

(工程 1) メチル 2 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - フェニル) アセテート 500

10

20

30

40

50

mgをTHF 2.2 mLに溶解した。-30にて3M MeMgBr ジエチルエーテル溶液 5.40 mLを滴下してくわえ、室温で終夜攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することで、1-(4-ブromo-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0755】

(工程2)実施例285(工程8~11)に準じ、1-(5-ブromo-6,7-ジフルオロ-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに上記工程1で得られた1-(4-ブromo-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールを用いることにより、標題化合物を得た。

10

【0756】

実施例291 (S)-5'-((3-アミノピロリジン-1-イル)メチル)-2',3'-ジフルオロ-4''-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-[1,1':2',1''-ターフェニル]-4-カルボニトリル 2塩酸塩の合成

実施例285(工程8~11)に準じ、1-(5-ブromo-6,7-ジフルオロ-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに実施例290(工程1)で得られた1-(4-ブromo-3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オールを、tert-ブチル((1S,2S,4R)-rel-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カーバメート-isomer-Xの代わりにtert-ブチルN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カーバメートを用いることにより、標題化合物を得た。

20

【0757】

実施例292 5'-((1-((1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-2'',3'-ジフルオロ-4'-メチル-[1,1':2',1''-ターフェニル]-4-カルボニトリル-isomer-X 2塩酸塩の合成

(工程1)1-(3-ブromo-4-クロロ-フェニル)エタノン2.00gを1,4-ジオキサン 14.3 mLに溶解させた。室温にて(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)ボロン酸 1.55g、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 188mg、2M炭酸ナトリウム水溶液 10.7 mLを加え、90で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。ジエチルエーテルを加え、析出物を濾取することで、4-(5-アセチル-2-クロロ-フェニル)-2-フルオロ-ベンゾニトリルを得た。

30

【0758】

(工程2)上記工程1で得られた4-(5-アセチル-2-クロロ-フェニル)-2-フルオロ-ベンゾニトリル 200mg、実施例202(工程2)で合成したtert-ブチル((1S,2S,4R)-rel-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カーバメート-isomer-X 160mgを1.0 mLのオルトチタン酸テトライソプロピルに懸濁し、3日間攪拌した。EtOH 5 mL、水素化ホウ素ナトリウム 138mgを添加し、1時間攪拌した。THFで希釈し、セライトを加え、セライトベッドで濾過して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、移動相：ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、tert-ブチルN-[(1S,3R,4R)-7-[1-[4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)フェニル]エチル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]カーバメートを得た。

40

【0759】

(工程3)上記工程2で得られたtert-ブチルN-[(1S,3R,4R)-7-[1-[4-クロロ-3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)フェニル]エチル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]カーバメート 20mgをDM

50

F 0.50 mLに溶解させた。室温にて(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)ボロン酸 19.7 mg、S-Phos 1.75 mg、Pd(dba)₂ 1.22 mg、リン酸三カリウム 27.1 mgを加え、マイクロウェーブ反応装置中160 で45分間攪拌した。MTBEを加え、水で3回洗浄した。次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣を逆相HPLC(移動相:水/アセトニトリル)にて精製し、目的のフラクションを合わせ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで2回抽出した。溶媒を留去し、残渣をMeOH 1.0 mLに溶解し、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液 1.0 mLを加え、30分攪拌した。反応液の溶媒を留去することで、標題化合物を得た。

【0760】

実施例293 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-2'-(1-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル-isomer-X 2塩酸塩の合成

実施例285(工程4~11)に準じ、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オールに代わり3-(アミノメチル)ペンタン-3-オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0761】

実施例294 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-2'-(7-プロモ-6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル-isomer-X 2塩酸塩の合成

(工程1)2-プロモ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン 3.00 gをTHF 31.5 mLに溶解した。TEA 2.63 mL、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール 1.40 mLを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1-(2-プロモ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0762】

(工程2)上記工程1で得られた1-(2-プロモ-3-フルオロ-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オール 1.03 gを酢酸 6.7 mLに溶解した。室温にてN-ヨードスクシンイミド 981 mgを加え、50 で3時間攪拌した。MTBE、水を加え、MTBEで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1-(2-プロモ-3-フルオロ-4-ヨード-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0763】

(工程3)上記工程2で得られた1-(2-プロモ-3-フルオロ-4-ヨード-6-ニトロ-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オール 1.33 gと鉄粉 1.33 gをTHF 10.2 mL、2規定塩酸 10.2 mLに懸濁し、60 で1時間攪拌した。MTBEを加え、セライトろ過した。MTBEを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより、1-(6-アミノ-2-プロモ-3-フルオロ-4-ヨード-アニリノ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。

【0764】

(工程4)上記工程3で得られた1-(6-アミノ-2-プロモ-3-フルオロ-4-

10

20

30

40

50

ヨード - アニリノ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 940 mg を水 1.88 mL、THF 4.7 mL に溶解した。0 にて 12 規定塩酸 2.82 mL、亜硝酸ナトリウム水溶液 (亜硝酸ナトリウム 209 mg を水 0.63 mL に溶解させたもの) を加え、室温で 1 時間攪拌した。MTBE を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、1 - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 5 - ヨード - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールを得た。

【0765】

(工程 5) 実施例 285 (工程 3) で得られた tert - ブチル 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート 3 g、及び上記工程 5 で得られた 1 - (7 - プロモ - 6 - フルオロ - 5 - ヨード - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 3.228 g を 1, 4 - ジオキササン 23.6 mL に溶解した。室温にて PdCl₂(PPh₃)₂ 398 mg、リン酸三カリウム 4.513 g を加え、窒素置換、脱気し、100 で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、溶媒を留去した。残渣に THF 45.0 mL、12 規定塩酸 45.0 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。MTBE、水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテル / ヘキサンから結晶化することにより、4 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイックアシッドを得た。

【0766】

(工程 6) 上記工程 5 で得られた 4 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) ベンゾイックアシッド 88.0 mg を THF 0.834 mL に溶解させた。室温にて WSC · HCl 64.0 mg、HOBT 51.1 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 18.9 mg を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、4 - [2 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを得た。

【0767】

(工程 7) 上記工程 6 で得られた 4 - [2 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル 43.5 mg を DCM 0.847 mL に溶解した。室温にて DESS - MARTIN ペルヨージナン 39.5 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製することで、4 - [2 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 5 - ホルミル - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを得た。

【0768】

(工程 8) 上記工程 7 で得られた 4 - [2 - [7 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) ベンゾトリアゾール - 5 - イル] - 5 - ホルミル - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル 37.2 mg を DCM 1.00 mL に溶解した。室温にて実施例 202 (工程 2) で合成した tert - ブチル ((1S, 2S, 4R) - rel - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) カーバメート - isomer - X 30.9 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。室温にてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 27.8 mg を加え、室温で終夜攪拌した。クロロホ

10

20

30

40

50

ルムを加え、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、移動相：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、溶媒を留去した。残渣をMeOH 1.0 mLに溶解し、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液 1.0 mLを加え、30分攪拌した。反応液の溶媒を留去することで、標題化合物を得た。

【0769】

実施例295 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-アミノ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-2'-(7-プロモ-1-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル-isomer-X 2塩酸塩の合成

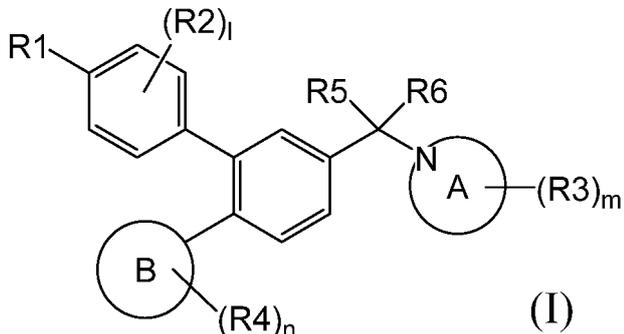
実施例294（工程1～8）に準じ、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに3-(アミノメチル)ペンタン-3-オールを用いることにより、標題化合物を得た。

【0770】

実施例1～295の化合物一覧を下記に示す。

【0771】

【化55】

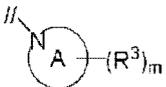


【0772】

下記表中において、

【0773】

【化56】

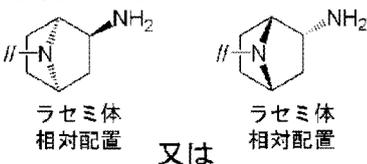


【0774】

の構造が、

【0775】

【化57】

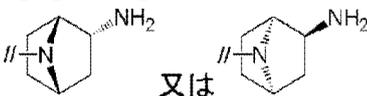


【0776】

と記載されている場合、

【0777】

【化58】



【0778】

10

20

30

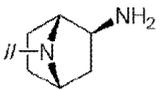
40

50

構造を有する化合物の混合物であることを示し、

【0779】

【化59】



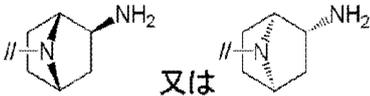
ラセミ体
相対配置

【0780】

と記載されている場合、

【0781】

【化60】

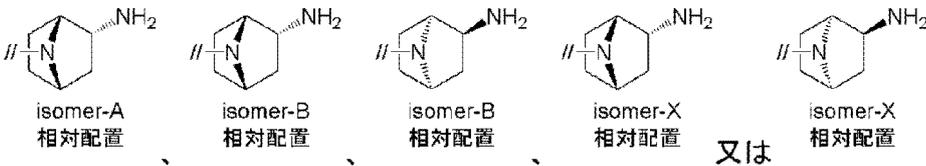


【0782】

構造を有する化合物の混合物であることを示し、

【0783】

【化61】



10

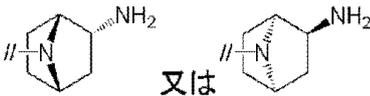
20

【0784】

と記載されている場合、

【0785】

【化62】



30

【0786】

のいずれかの構造を有する化合物であることを示す。

【0787】

「s a l f f o r m」は塩形態を示す。「f r e e」はフリー体を示す。

【0788】

【表 1】

実施例番号					salt form	MS m/z (M+1)	NMR
1					free	382.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.70-3.40 (4H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m).
2					free	398.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (1H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.32 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.99-3.51 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.31-1.19 (1H, m).
3					free	396.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.38-4.23 (1H, m), 3.73-3.61 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.87-1.64 (4H, m).
4					free	422.5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.51 (2H, s), 2.96 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.86-1.80 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m).
5					free	408.5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.12-4.03 (1H, m), 3.96-3.84 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.19-2.11 (2H, m).
6					free	422.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 18.9, 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.61-3.47 (4H, m), 2.95 (4H, t, J = 1.7 Hz), 2.28 (3H, s), 1.92-1.72 (4H, m).
7					free	422.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.7 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 2.26 (2H, s), 2.04-1.44 (8H, m).
8					free	396.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.61 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.32 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.81-3.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (2H, m), 1.44-1.22 (3H, m).

10

20

30

40

【表 2】

9					free	416.0 418.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 3.95-3.45 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.28-2.19 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m).
10					free	416.2 418.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.95-1.87 (1H, m).
11					free	454.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66-7.52 (4H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
12					free	427.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 3.92-3.67 (2H, m), 3.64-3.49 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.28-2.15 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
13					free	418.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.48 (5H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
14					free	436.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 3.83-3.53 (5H, m), 2.23-2.11 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m).
15					free	400.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.83-3.53 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
16					free	400.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (1H, m), 7.07-6.95 (6H, m), 4.02-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.18-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
17					free	440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.52-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.24-2.02 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.84-1.51 (3H, m), 1.34-1.14 (3H, m).
18					free	479.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.51-7.50 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.74-3.72 (1H, m), 2.04-1.19 (8H, m).

10

20

30

40

【表3】

19					free	418.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71-7.68 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.13 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.90-3.53 (4H, m), 3.49-3.41 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.99-1.93 (1H, m).
20					free	462.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.68-3.56 (2H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.03-1.88 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
21					free	458.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.12-4.05 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.25-2.02 (3H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (1H, m).
22					free	502.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.09 (2H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.62 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.40-3.34 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.33-1.90 (6H, m), 1.70-1.55 (2H, m).
23					free	497.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.50 (3H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.13-7.09 (1H, m), 6.46-6.43 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.15 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 2.05-1.78 (4H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m).
24					free	498.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.36-3.30 (1H, m), 2.06-1.44 (8H, m).
25					free	476.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.85-7.80 (1H, m), 7.74-7.59 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.79-3.44 (6H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.47-1.27 (3H, m).

10

20

30

40

【0791】

【表4】

26					free	502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63 (1H, s), 4.13 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-1.45 (8H, m).
27					free	488.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.83-7.78 (1H, m), 7.71-7.48 (3H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.77-4.47 (1H, m), 4.29-3.95 (1H, m), 3.66-3.38 (4H, m), 3.23 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.99-2.88 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72-2.55 (1H, m), 2.01-1.43 (4H, m).
28					free	516.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.19-3.11 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.11-1.59 (6H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 1.04 (6H, s).
29					free	398.6	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.71-3.50 (2H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m).
30					free	426.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.68-3.46 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.20-3.12 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
31					free	412.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.63 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.62-3.56 (2H, m), 3.30-3.14 (4H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m), 1.67-1.59 (1H, m).
32					free	426.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.49-7.38 (2H, m), 7.39-7.30 (1H, m), 7.27-7.14 (2H, m), 7.10-6.98 (2H, m), 6.90-6.67 (4H, m), 4.26-4.08 (1H, m), 3.47-3.11 (5H, m), 2.93-2.75 (2H, m), 2.38-2.14 (2H, m), 1.78-1.44 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m).
33					free	438.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.65 (1H, s), 3.92-3.60 (5H, m), 3.09 (2H, s), 2.24-2.08 (1H, m), 2.01-1.86 (1H, m), 0.77 (2H, s), 0.65 (2H, s).

10

20

30

40

【表 5】

34					free	440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.63 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.46 (2H, t, J = 10.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.28 (1H, s), 3.64-3.48 (5H, m), 2.55 (2H, s), 1.98-1.87 (1H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 0.96 (6H, s).
35					free	442.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.51 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.96-3.87 (1H, m), 3.85-3.68 (4H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz).
36					free	418.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.85-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.92-3.53 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
37					free	476.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.79 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.39 (1H, s), 3.68-3.55 (2H, m), 3.54-3.41 (2H, m), 3.21-3.12 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.03-1.88 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.04 (6H, s).
38					free	504.2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.76-7.69 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.09-6.96 (4H, m), 6.83 (1H, dd, J = 10.8, 0.9 Hz), 4.23 (2H, dd, J = 23.5, 9.2 Hz), 4.10 (2H, s), 3.75-3.64 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.00 (2H, s), 2.90-2.80 (4H, m).
39					free	488.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86-3.64 (2H, m), 3.58-3.47 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.03-2.86 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.77-2.55 (4H, m).
40					free	458.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.74-3.53 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.63 (2H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.03 (6H, s).

10

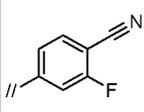
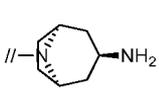
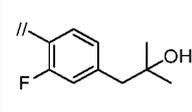
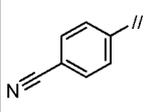
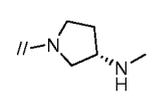
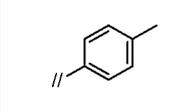
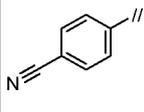
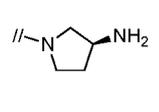
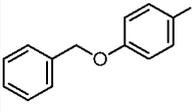
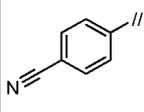
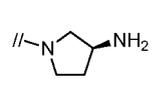
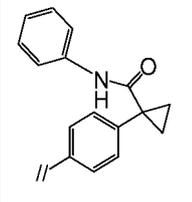
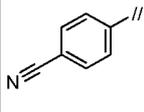
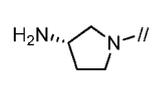
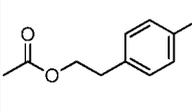
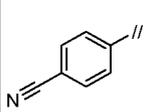
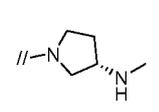
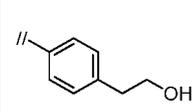
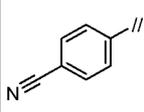
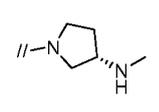
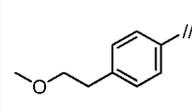
20

30

40

【 0 7 9 3 】

【表 6】

41					free	516.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 10.8, 4.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.40 (1H, s), 4.05 (1H, br s), 2.65 (2H, s), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.06 (6H, d, J = 14.6 Hz).	10
42					free	396.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.71 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.63-3.44 (3H, m), 3.26-3.07 (2H, m), 2.27-2.16 (6H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.68 (1H, m).	20
43					free	474.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45-7.30 (7H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.07 (2H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.91-3.52 (4H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m).	30
44					free	527.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.96 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.54 (4H, tt, J = 12.7, 4.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.04 (1H, m), 3.68-3.43 (5H, m), 1.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.66 (1H, dt, J = 7.0, 2.2 Hz), 1.44 (2H, dd, J = 6.7, 4.3 Hz), 1.12 (2H, dd, J = 6.9, 4.4 Hz).	40
45					free	454.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.62 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72-3.43 (4H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.06-1.88 (4H, m), 1.69-1.58 (1H, m).	10
46					free	426.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.71-3.45 (7H, m), 3.26-3.12 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.34-2.19 (3H, m), 2.06-1.90 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m).	10
47					free	440.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.69-3.38 (6H, m), 3.26-3.08 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.32-2.19 (3H, m), 2.04-1.87 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m).	10

【 0 7 9 4 】

【表 7】

48					free	466.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 19.4, 4.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.65-4.53 (1H, m), 3.68-3.38 (5H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.71-2.58 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.74-1.58 (1H, m), 0.76 (2H, s), 0.65 (2H, s).
49					free	400.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.21-2.09 (4H, m), 2.00-1.86 (1H, m).
50					free	402.1 404.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.56 (1H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 7.33-7.22 (4H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.04-3.50 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m).
51					free	446.0 448.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.71 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.55-7.46 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.78-3.50 (5H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m).
52					free	394.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.50 (3H, m), 7.33 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.79-4.75 (1H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.73-3.52 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.04-1.91 (1H, m), 1.82-1.66 (1H, m).
53					free	411.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.34-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.59 (5H, ddd, J = 14.0, 4.3, 2.5 Hz), 2.85 (2H, s), 2.69-2.67 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.24 (1H, s).
54					free	494	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.53-7.45 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.47 (5H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m).
55					free	453.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85-7.79 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.83-3.52 (5H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.69 (3H, s).
56					free	410.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.67 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.55 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.88-3.48 (5H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.49 (2H, dd, J = 14.9, 7.3 Hz), 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz).

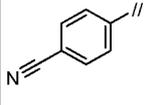
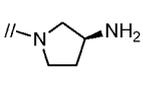
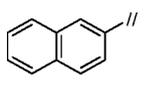
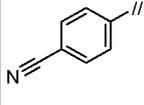
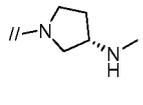
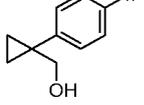
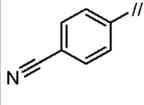
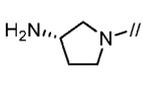
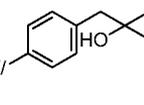
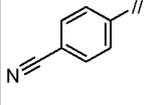
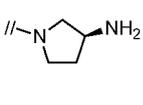
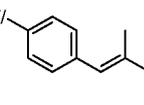
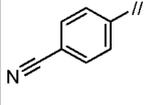
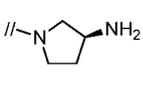
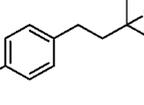
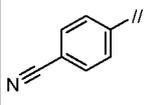
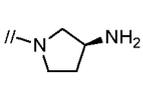
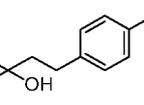
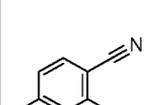
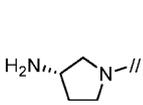
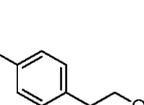
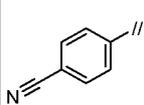
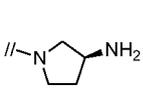
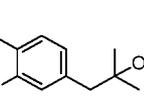
10

20

30

40

【表 8】

57					free	418.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.76 (3H, m), 7.73-7.61 (5H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.03-3.55 (5H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
58					free	452.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.71-3.47 (6H, m), 3.27-3.16 (1H, m), 2.35-2.21 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 0.85-0.82 (2H, m), 0.74-0.70 (2H, m).
59					free	438.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76-7.62 (3H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.14-7.02 (4H, m), 5.34-5.31 (1H, m), 3.89-3.58 (6H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m).
60					free	422.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.62-7.55 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (4H, dd, J = 28.6, 7.6 Hz), 6.15 (1H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.67-1.59 (1H, m).
61					free	454.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.56 (4H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.12 (6H, s).
62					free	452.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.94-3.55 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.41-2.39 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 0.91-0.89 (2H, m).
63					free	430.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.30 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.69-3.52 (6H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m).
64					free	458.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.73-7.63 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.14 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.70-3.54 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.64 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.04 (6H, s).

10

20

30

40

【 0 7 9 6 】

【表 9】

65					free	472.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.70-3.57 (4H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.07-1.93 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.12 (6H, s).
66					free	452.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.89-0.78 (4H, m).
67					free	456.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.73-3.53 (4H, m), 3.51 (1H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.54 (2H, s), 1.72-1.58 (1H, m), 1.48-1.35 (1H, m), 0.83-0.42 (4H, m).
68					free	464.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.33 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, s), 3.78-3.54 (4H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 0.82-0.70 (4H, m), 0.57-0.42 (4H, m).
69					free	444.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.81 (1H, s), 7.72-7.47 (3H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.01 (3H, m), 4.29-4.11 (1H, m), 3.88-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.23-2.03 (1H, m), 1.54-1.34 (1H, m).
70					free	430	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.63 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 3.72-3.46 (6H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.78-1.68 (1H, m).
71					free	444.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.73 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.68-3.45 (6H, m), 3.23 (3H, s), 3.21-3.15 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m).
72					free	440.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.69-4.65 (1H, m), 3.70-3.37 (6H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.19 (6H, s).

10

20

30

40

【表 10】

73					free	414.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.75 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (2H, dt, J = 47.2, 6.2 Hz), 3.72-3.47 (4H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.95 (2H, dt, J = 25.2, 6.2 Hz), 2.10-1.99 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m).
74					free	488.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.84-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.09-3.49 (10H, m), 3.22 (3H, s), 2.84-2.78 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m).
75					free	502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.84-7.79 (2H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.55-3.50 (2H, m), 3.25-3.07 (7H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.67-1.52 (2H, m).
76					free	502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.82-7.77 (1H, m), 7.72-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.40 (1H, s), 3.90-3.44 (6H, m), 2.67-2.64 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.04 (6H, s).
77					free	516.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.84-7.71 (3H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.14-4.02 (2H, m), 3.85-3.68 (2H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.71-2.62 (4H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.04 (6H, s).
78					free	516.2	$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ : 7.64-7.55 (4H, m), 7.22-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01-3.88 (1H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.63-3.58 (3H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.65 (4H, m).
79					free	502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83-7.00 (9H, m), 3.82 (12H, tt, J = 147.2, 54.5 Hz), 3.24 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.76 (1H, s), 1.48 (1H, s).
80					free	476.2	$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ : 7.65-7.54 (4H, m), 7.13 (4H, ddd, J = 29.3, 15.0, 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.90-3.82 (1H, m), 3.74-3.67 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24-2.05 (2H, m).
81					free	488.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83-7.79 (1H, m), 7.72-7.60 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 3.86-3.38 (10H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.38-2.02 (2H, m).

10

20

30

40

【 0 7 9 8 】

【表 1 1】

82					free	474.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.74-7.60 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.27 (1H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.66-3.61 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.21-3.17 (1H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 2.14-2.05 (1H, m), 1.90-1.73 (1H, m).
83					free	502.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79-3.57 (6H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.25-2.17 (2H, m), 2.01-1.81 (4H, m).
84					free	502.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.84-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.15 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97-2.85 (4H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.89-1.63 (4H, m).
85					free	474.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.86-3.61 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.10-2.93 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 1.91-1.60 (2H, m).
86					free	488.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.53 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.76 (1H, s), 4.44 (1H, s), 4.02-3.85 (1H, m), 3.72-3.57 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12-2.97 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (3H, s), 2.18-1.91 (2H, m).
87					free	488.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.51 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 10.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.89-3.59 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.08-2.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-1.84 (2H, m).
88					free	488.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80-7.75 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, dt, J = 10.5, 3.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.31-4.21 (1H, m), 3.54-3.29 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.00-2.93 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.76-1.48 (4H, m).
89					free	443.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.34 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.73-7.58 (5H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.01 (1H, m), 3.85-3.50 (5H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m).

10

20

30

40

【 0 7 9 9 】

【表 1 2】

90					free	441.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68-7.65 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.86-3.42 (5H, m), 2.23-2.09 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
91					free	440.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.23 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.66-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.06-7.00 (1H, m), 6.98-6.91 (1H, m), 3.86-3.53 (8H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m).
92					free	440.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.75-7.71 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37-7.32 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.41-4.12 (4H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.82-1.59 (1H, m).
93					free	440.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13 (3H, s), 3.91-3.40 (4H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m).
94					free	478.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 10.6, 5.3, 1.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.00-3.56 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m).
95					free	458.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.34 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.78-3.60 (5H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
96					free	459.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.95-8.15 (2H, m), 7.60-7.79 (4H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.09-3.49 (5H, m), 1.95-2.20 (2H, m).
97					free	426.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.30 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.09 (3H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.19-4.07 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.11-1.40 (8H, m).
98					free	442.2 444.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.32 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.04-1.47 (8H, m).

10

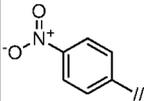
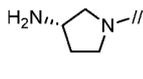
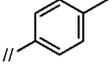
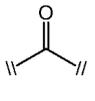
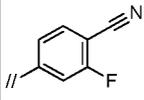
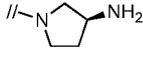
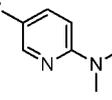
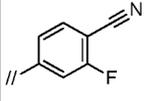
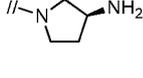
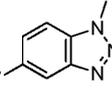
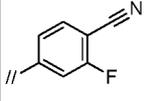
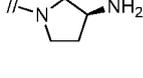
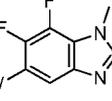
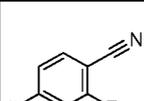
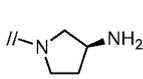
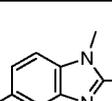
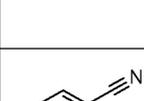
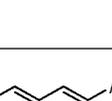
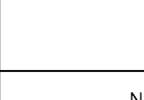
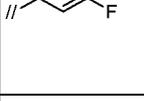
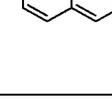
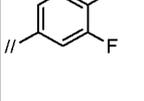
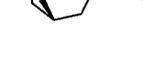
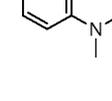
20

30

40

【 0 8 0 0 】

【表 1 3】

99					free	402.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.36 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.95-3.72 (4H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.31-2.21 (1H, m), 2.02-1.93 (1H, m).
100					free	430.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.86 (3H, m), 7.73-7.65 (1H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.50-7.43 (1H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 3.93-3.57 (5H, m), 3.03 (6H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.94 (1H, m).
101					free	441.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.93-7.88 (2H, m), 7.76-7.62 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.05 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.72-3.41 (5H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m).
102					free	476.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.27 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.92-3.44 (5H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
103					free	454.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 3.72 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 2.54 (3H, s), 1.99 (1H, dd, J = 9.0, 3.8 Hz), 1.67-1.62 (1H, m).
104					free	476.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.91-7.86 (3H, m), 7.81-7.65 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (2H, td, J = 6.6, 3.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.19 (1H, s), 3.51-3.43 (1H, m), 2.11-1.49 (8H, m).
105					free	495.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.61 (5H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.09-1.17 (8H, m).
106					free	497.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.38 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.61 (1H, s), 4.22-4.13 (3H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.26-3.22 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-1.15 (8H, m).
107					free	477.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.92 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.39-8.35 (1H, m), 7.95-7.88 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.25 (1H, s), 3.69-3.57 (1H, m), 2.14-1.56 (8H, m).

10

20

30

40

【表 1 4】

108					free	498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.23 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.39-3.35 (1H, m), 2.11-1.66 (7H, m), 1.58-1.44 (1H, m).
109					free	499.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.65 (1H, s), 4.26 (3H, s), 4.16 (1H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.12-1.46 (8H, m).
110					free	498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.16 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.08-1.44 (8H, m).
111					free	462.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.32 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, m), 4.15 (3H, s), 2.12-1.54 (9H, m).
112					free	544.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.53 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.67-4.61 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47-3.45 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.02-2.94 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.04-1.31 (8H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz).
113					free	558.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.66-4.61 (1H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.06-1.32 (8H, m), 1.04 (6H, s), 1.00 (6H, d, J = 5.8 Hz).
114					free	487.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82-7.63 (6H, m), 7.49-7.40 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.27 (3H, s), 3.77-3.57 (5H, m), 2.50-2.49 (2H, m), 1.15 (2H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz).
115					free	501.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.16-8.14 (1H, m), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.43 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.74-3.52 (6H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.07-0.96 (6H, m).

10

20

30

40

【 0 8 0 2 】

【表 15】

116					free	513.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14-8.13 (1H, m), 7.78-7.61 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.27 (3H, s), 3.68-3.48 (6H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.79-1.58 (4H, m).
117					free	441.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.34 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93-3.54 (6H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.92 (1H, m).
118					free	457.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.36 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.22-4.17 (2H, m), 3.94-3.53 (4H, m), 3.30-3.21 (3H, m), 2.81 (3H, s), 2.29-2.15 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m).
119					free	457.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.96-3.56 (4H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
120					free	473.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 3.84-3.52 (4H, m), 3.31-3.28 (3H, m), 3.28-3.23 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m).
121					free	444.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.25-4.20 (4H, m), 3.98-3.56 (4H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 2.33-2.15 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
122					free	430.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (2H, s), 4.23-3.74 (4H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.95 (1H, m).
123					free	497.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.59 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.75-3.69 (3H, m), 2.22-1.50 (9H, m).

10

20

30

40

【0803】

【表 16】

124					free	498.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.09 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.61-2.57 (2H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 2.27-1.52 (6H, m).	
125					free	499.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.12 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 4.64 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.11 (1H, s), 2.34-2.10 (3H, m), 2.07-1.94 (3H, m), 1.93-1.52 (3H, m).	10
126					free	516.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.25 (1H, s), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.30-2.17 (2H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 2.01-1.51 (6H, m).	
127					free	516.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 4.78-4.72 (1H, m), 3.97-3.92 (1H, m), 3.54 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.29-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.07-1.56 (10H, m).	20
128					free	497.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.84 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.44 (3H, dt, $J = 17.3, 7.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 4.58 (1H, s), 4.20 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.10 (1H, s), 3.24 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 2.82 (3H, s), 2.40-1.90 (7H, m), 1.60-1.52 (2H, m).	30
129					free	516.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.82 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.16-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.91-4.84 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 3.54 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.24 (3H, s), 2.93-2.86 (1H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.31-1.96 (3H, m), 1.67-1.50 (4H, m), 1.43-1.24 (3H, m).	
130					free	498.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.28 (1H, s), 7.77-7.73 (1H, m), 7.64 (2H, dd, $J = 9.8, 7.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.69 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 2.45-2.28 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.73-1.59 (2H, m).	40

【 0 8 0 4 】

【表 17】

131					free	470.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.60-6.56 (1H, m), 4.66 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.02 (6H, s), 2.40-2.25 (3H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.70-1.59 (2H, m).	
132					free	523.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.13 (3H, s), 2.25-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.07 (6H, s).	10
133					free	513.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.27-3.24 (3H, m), 2.27-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m).	20
134					free	457.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.58-7.49 (2H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.69-3.60 (5H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.71-1.65 (1H, m).	20
135					free	458.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, s), 7.81-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.42-7.38 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.00 (3H, s), 3.79-3.66 (5H, m), 2.16-2.09 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m).	30
136					free	555.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (3H, dd, J = 21.4, 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.64 (1H, s), 4.62-4.57 (1H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 4.02 (2H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 2.03-1.86 (3H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.06 (6H, s).	30
137					free	468.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 4.62-4.56 (1H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.05-1.86 (3H, m), 1.82-1.69 (1H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.45-1.34 (1H, m).	40

【0805】

【表 18】

138					free	541.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.65-4.58 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.28-2.19 (1H, m), 2.15-1.90 (3H, m), 1.87-1.70 (2H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz).
139					free	541.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.66-4.59 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.24-2.05 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.77 (9H, s), 1.66-1.53 (2H, m).
140					free	428.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.82-3.67 (5H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m).
141					free	491	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 3.37 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.69-1.61 (1H, m).
142					free	556.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.60-4.56 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.08-4.05 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.64-1.48 (3H, m), 1.11 (6H, s).
143		 ラセミ体 相対配置			free	448.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.49-3.86 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 1.89-1.70 (1H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
144					free	476.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.27 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.23-2.09 (3H, m), 2.04-1.85 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m).

10

20

30

40

【 0 8 0 6 】

【表 19】

145					free	517.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (3H, s), 4.06 (1H, s), 2.24-1.86 (6H, m), 1.66-1.51 (3H, m).
146					free	515.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.9 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.78-3.58 (4H, m), 3.13-2.96 (1H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.05 (6H, s).
147					free	516.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.57 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.56-3.43 (2H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.10 (6H, s).
148					free	478.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.97 (2H, s), 8.03-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69-4.62 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 2.33-1.91 (7H, m), 1.74-1.53 (2H, m).
149					free	477.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.40-9.31 (1H, m), 8.60-8.53 (1H, m), 8.07-7.95 (2H, m), 7.78-7.68 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.76-4.63 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.36-1.81 (7H, m), 1.78-1.58 (2H, m).
150					free	477.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.37-9.31 (1H, m), 8.56-8.52 (1H, m), 8.13-8.08 (1H, m), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76-7.70 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.24-4.17 (1H, m), 2.34-2.00 (5H, m), 1.92-1.57 (4H, m).
151					free	477.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.93 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.69 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.74-4.65 (1H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 2.31-1.58 (9H, m).
152					free	478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.75-7.74 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.88-1.60 (7H, m).

10

20

30

40

【表 20】

153					free	478.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.32 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.71 (3H, m), 7.69-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.14-2.01 (3H, m), 1.87-1.65 (6H, m).
154					free	478.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.66 (2H, d, J = 3.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.66 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 2.31-1.88 (7H, m), 1.67-1.50 (2H, m).
155					free	488.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.42-3.89 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.25-2.08 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 0.91-0.87 (1H, m).
156					free	488.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.46-3.85 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 0.93-0.87 (1H, m).
157					free	480.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.78 (3H, s), 7.65 (2H, s), 7.59-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.16 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.34-2.22 (2H, m), 2.14-2.02 (1H, m), 1.89-1.80 (3H, m), 1.76-1.57 (3H, m).
158					free	481.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.08 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.15-1.91 (6H, m), 1.68-1.51 (3H, m).
159					free	556.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.37 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.87 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.28-2.10 (3H, m), 2.02-1.83 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m), 1.11 (6H, s).
160					free	513.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.62 (3H, ddd, J = 29.6, 12.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.09 (1H, s), 2.23-1.88 (6H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz).

10

20

30

40

【0808】

【表 2 1】

161					free	575.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.64 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.34-2.21 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.62-1.46 (3H, m), 1.15 (6H, s).
162					free	535.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.64 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.15 (6H, s).
163					free	462.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.76-3.42 (8H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-2.92 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz).
164					free	476.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.34-3.71 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.12-2.94 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.99-1.91 (1H, m), 1.81-1.64 (1H, m), 1.56-1.41 (2H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
165					free	490.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.48 (3H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.92-3.62 (2H, m), 3.58-3.41 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.14-2.03 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
166		 isomer-B 相对配置			free	502.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
167					free	477.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99-7.96 (1H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69-7.67 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.70-3.64 (2H, m), 3.58-3.48 (2H, m), 3.25-3.16 (1H, m), 2.08-2.04 (1H, m), 1.78-1.74 (1H, m).
168					free	527.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64-4.60 (3H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 2.30-1.87 (9H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).

10

20

30

40

【表 2 2】

169					free	521.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.79-7.73 (2H, m), 7.70-7.64 (2H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69-3.45 (4H, m), 3.18-3.16 (4H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.68-1.63 (1H, m).
170					free	487.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.69-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 18.9, 7.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.69-3.59 (4H, m), 3.54-3.47 (2H, m), 3.22-3.18 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m).
171					free	541.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.48-3.87 (5H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.05 (6H, s), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
172					free	533.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.70-3.55 (4H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.01-1.99 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.05 (6H, s).
173					free	541.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76-7.53 (5H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.30-3.84 (3H, m), 3.78-3.59 (1H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.25-1.50 (5H, m), 1.05 (6H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz).
174					free	502.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.49 (3H, m), 7.28-7.12 (3H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.11-3.72 (1H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 3.10-3.03 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.21-1.55 (5H, m), 1.04 (6H, s).
175					free	503.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
176					free	542.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).

10

20

30

40

【表 2 3】

177		 isomer-B 相对配置			free	561.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
178					free	635.9	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.56 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.06 (1H, s), 2.34-1.85 (6H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 1.16-1.15 (1H, m), 1.13-1.08 (6H, m).
179					free	499.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.24-1.90 (7H, m), 1.64-1.48 (2H, m).
180					free	459.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.70-7.62 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.82-3.49 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m).
181					free	570.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.80-7.73 (2H, m), 7.66-7.52 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62-4.55 (2H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.35-1.84 (7H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.10 (6H, s).
182		 ラセミ体 相对配置			free	502.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83-7.64 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.25 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.51-3.85 (3H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.65 (2H, s), 1.82-1.68 (2H, m), 1.36-1.23 (4H, m), 1.04 (6H, s).
183					free	573.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.09 (1H, s), 2.27-2.11 (3H, m), 2.03-1.85 (4H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.05 (6H, s).
184		 ラセミ体 相对配置			free	541.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.79-7.72 (3H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37-7.28 (3H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.53-3.89 (4H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.45-2.39 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.72-1.69 (2H, m), 1.41-1.17 (2H, m), 1.05 (6H, s).

10

20

30

40

【 0 8 1 1 】

【表 2 4】

185		 ラセミ体 相対配置			free	503	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
186					free	586.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.12 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65-7.59 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.06 (1H, s), 3.72 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.30-2.18 (2H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.62-1.49 (3H, m), 1.09 (6H, s).
187					free	534.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.72-3.59 (4H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.10 (6H, s).
188					free	574.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.61-7.57 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14-7.11 (1H, m), 4.68 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.33 (2H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.97-1.83 (3H, m), 1.61-1.48 (3H, m), 1.10 (6H, s).
189		 ラセミ体 相対配置			free	542.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).
190					free	529.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76-7.73 (1H, m), 7.70-7.60 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.75-3.50 (4H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.25-1.16 (3H, m), 1.05 (6H, s).
191					free	549.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.98-7.95 (1H, m), 7.78-7.64 (4H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 4.82-4.81 (1H, m), 4.63-4.60 (2H, m), 3.72-3.50 (4H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.26-1.15 (9H, m).
192		 ラセミ体 相対配置			free	561.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).

10

20

30

40

【 0 8 1 2 】

【表 2 5】

193					free	502.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
		ラセミ体 相対配置					
194					free	570.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.09 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.59 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.42-4.38 (2H, m), 4.08 (1H, s), 2.23-2.12 (3H, m), 1.98-1.87 (5H, m), 1.62-1.51 (3H, m), 1.12 (6H, s).
195					free	560.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33-3.66 (5H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.10 (6H, s), 0.93-0.89 (1H, m).
196					free	559.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.44-3.93 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.04 (6H, s), 0.92-0.88 (1H, m).
197					free	548.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.69 (3H, m), 7.64-7.58 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.9, 4.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.75-3.64 (4H, m), 1.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.18 (3H, m), 1.10 (6H, s).
198					free	547.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.58 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.74-3.63 (4H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.29-1.17 (3H, m), 1.04 (6H, s).
199					free	542.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.7, 4.6 Hz), 7.40-7.36 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.82-3.52 (8H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 1.10 (6H, s).
200					free	559.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.78-7.74 (1H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.76-3.50 (8H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 1.05 (6H, s).

10

20

30

40

【 0 8 1 3 】

【表 2 6】

201					free	573.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13-4.04 (4H, m), 3.75 (2H, dd, J = 46.2, 9.9 Hz), 3.25-3.16 (2H, m), 2.86-2.81 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.47-1.41 (2H, m), 1.04 (6H, s).
202					free	485.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.72 (1H, m), 7.66-7.61 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.90 (2H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.21-2.12 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 0.93-0.90 (1H, m).
203					free	559.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.85-3.70 (4H, m), 3.07-2.75 (6H, m), 1.05 (6H, s).
204					free	544.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.33 (1H, s), 4.24 (2H, s), 3.68-3.60 (4H, m), 3.21-3.18 (1H, m), 2.04-1.99 (1H, m), 1.74-1.67 (1H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
205					free	584.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.59 (1H, s), 4.34 (1H, s), 4.24 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.23-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.39-1.31 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz).
206					free	570.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
207					free	527.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.79 (2H, s), 4.46-3.48 (3H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.80-1.76 (1H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.57-1.53 (1H, m), 1.06-1.01 (1H, m).

10

20

30

40

【表 27】

208			isomer-X 相对配置			free	488.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.43-3.57 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz).	
209			isomer-X 相对配置			free	577.2 579.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 4.41-3.56 (3H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.60-1.54 (1H, m), 1.51-1.46 (1H, m), 1.13 (6H, s), 0.86 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).	10
210						free	551.2 553.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 3.65-3.46 (4H, m), 3.24-3.23 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 1.63-1.59 (1H, m), 1.13 (6H, s).	
211						free	591.2 593.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.70 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.01 (1H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.92-1.80 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.12 (6H, s).	20
212			isomer-X 相对配置			free	586.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.67 (1H, s), 4.46-3.50 (5H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.11 (6H, s), 0.98-0.93 (1H, m).	
213			ラセミ体 相对配置			free	577.3 579.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 4.81 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.45-3.82 (3H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.17 (6H, s), 0.91 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz).	30
214			isomer-X 相对配置			free	589.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).	40
215						free	563.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.46 (1H, s), 3.67-3.43 (4H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.5 Hz).	

【表 28】

216					free	603.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.46 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.96-1.84 (3H, m), 1.61-1.49 (3H, m), 1.42-1.37 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.3 Hz).
217		 ラセミ体 相対配置			free	589.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
218		 isomer-X 相対配置			free	605.2 607.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
219					free	579.2 581.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 3.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.82 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.69-3.49 (4H, m), 3.23-3.20 (1H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.52-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
220					free	619.3 621.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.82 (2H, s), 4.60 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.07 (1H, s), 2.24-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.63-1.38 (7H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.5 Hz).
221		 ラセミ体 相対配置			free	605.2 607.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
222		 isomer-X 相対配置			free	585.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.34 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.73 (1H, s), 4.44-3.51 (5H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.06 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
223		 isomer-X 相対配置			free	528.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.62-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.44-3.50 (6H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 0.94-0.90 (1H, m).

10

20

30

40

【 0 8 1 6 】

【表 29】

224					free	527.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).	
		isomer-X 相对配置						
225					free	570.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).	10
		ラセミ体 相对配置						
226					free	544.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.99-4.87 (2H, m), 4.44-3.53 (4H, m), 2.21-2.11 (2H, m), 1.92-1.88 (1H, m), 1.77-1.49 (4H, m), 1.23-1.18 (6H, m), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).	20
		isomer-X 相对配置						
227					free	518.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.99-4.88 (2H, m), 4.35-4.33 (1H, m), 3.67-3.50 (4H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.22-1.19 (6H, m).	
228					free	557.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).	30
		isomer-X 相对配置						
229					free	517.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81-7.62 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 4.70 (1H, s), 3.73-3.51 (5H, m), 3.03 (2H, s), 2.03-1.93 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.18 (6H, s).	
230					free	526.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.34 (2H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (3H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.14 (2H, dd, J = 12.8, 6.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.76 (2H, s), 4.45-3.94 (3H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.66-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).	40
		ラセミ体 相对配置						

【 0 8 1 7 】

【表 30】

231					free	540.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.03 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.20-7.09 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.76 (2H, s), 4.48-3.92 (3H, m), 2.61 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.26-2.13 (2H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
232					free	554.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.93 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 19.1, 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (2H, dt, J = 13.2, 6.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.11 (2H, s), 4.46-3.87 (3H, m), 3.08 (3H, d, J = 12.2 Hz), 2.85 (3H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.67-1.50 (2H, m), 0.95-0.87 (1H, m).
233					free	487.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83 (1H, dd, J = 23.7, 7.2 Hz), 7.72-7.56 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (3H, ddd, J = 33.5, 19.8, 8.0 Hz), 7.05 (3H, dq, J = 53.3, 15.3 Hz), 4.40-3.87 (3H, m), 3.01 (2H, s), 2.22-2.14 (2H, m), 1.83-1.57 (3H, m), 0.91-0.85 (1H, m).
234					free	501.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83-7.79 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, td, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.45-4.07 (3H, m), 3.02 (2H, s), 2.58 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 0.93-0.85 (1H, m).
235					free	515.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.96-7.91 (1H, m), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.47-3.89 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 0.89 (1H, s).
236					free	526.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
237					free	540.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).

10

20

30

40

【 0 8 1 8 】

【表 3 1】

238		 isomer-X 相对配置			free	554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).	
239					free	531.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.64 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.75-3.58 (5H, m), 2.49 (3H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.20 (6H, s).	10
240					free	571.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.99-1.85 (3H, m), 1.66-1.47 (3H, m), 1.20 (6H, s).	20
241		 ラセミ体 相对配置			free	557.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).	20
242		 ラセミ体 相对配置			free	527.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).	30
243		 ラセミ体 相对配置			free	540.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).	
244		 ラセミ体 相对配置			free	554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).	40

【表 3 2】

245					free	526.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
		ラセミ体 相対配置					
246					free	593.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
		isomer-X 相対配置					
247					free	568.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
		isomer-X 相対配置					
248					free	567.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.87-7.62 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 3.79-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.17 (6H, s).
249					free	542.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.83-7.66 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.14 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.80-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.77-1.59 (1H, m), 1.22 (6H, s).
250					free	607.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.89-7.59 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.84 (6H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.17 (6H, s).
251					free	582.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.84-7.76 (1H, m), 7.68 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.82 (6H, m), 1.65-1.46 (3H, m), 1.22 (6H, s).
252					free	593.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
		ラセミ体 相対配置					
253					free	568.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
		ラセミ体 相対配置					
254					free	573.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
		isomer-X 相対配置					

10

20

30

40

【表 3 3】

255					free	547.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.75-3.59 (5H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 2.04-1.91 (3H, m), 1.77-1.59 (3H, m).
256					free	587.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.44 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 2.32-1.50 (15H, m).
257		 isomer-X 相对配置			free	589.2 591.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
258					free	563.2 565.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.68-3.59 (5H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.10-1.93 (3H, m), 1.76-1.55 (3H, m).
259					free	603.2 605.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.59 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.63-4.57 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.33-1.47 (15H, m).
260		 isomer-X 相对配置			free	605.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
261					free	579.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82-7.62 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.63-3.39 (5H, m), 2.21-1.66 (8H, m).
262					free	619.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.84-7.59 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.78 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.65-4.54 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.29-1.47 (15H, m).
263		 ラセミ体 相对配置			free	605.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
264		 isomer-X 相对配置			free	580.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
265					free	554.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.80-7.68 (4H, m), 7.57-7.49 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 3.67-3.46 (5H, m), 2.26-1.67 (8H, m).

10

20

30

40

【表 3 4】

266					free	594.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.60 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.61-4.55 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.31-1.50 (15H, m).
267		 ラセミ体 相対配置			free	580.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
268		 ラセミ体 相対配置			free	573.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
269		 ラセミ体 相対配置			free	589.2 591.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
270		 isomer-X 相対配置			free	569.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
271					free	543.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.68-3.49 (5H, m), 2.52 (3H, s), 2.30-2.24 (2H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.75-1.60 (3H, m).
272					free	583.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.64-4.54 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.28-1.50 (15H, m).
273		 isomer-X 相対配置			free	621.1 623.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
274					free	595.1 597.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.21-8.16 (1H, m), 7.78-7.65 (4H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.70-3.48 (5H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, s).
275					free	635.1 637.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.18 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.59 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 2.26-1.88 (6H, m), 1.65-1.47 (3H, m), 1.18 (6H, s).

10

20

30

40

【表 3 5】

276					free	569.4	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).</p>	
277					free	621.1 623.1	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).</p>	10
278					free	583.4	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).</p>	
279					free	583.4	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).</p>	20
280					free	557.4	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76-7.64 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 2.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.05-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 3.70-3.44 (5H, m), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.15 (6H, s), 1.03-0.95 (2H, m), 0.40-0.16 (2H, m).</p>	
281					free	597.5	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.56 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.04-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.65-4.57 (1H, m), 4.13-4.05 (1H, m), 2.24-1.51 (10H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.94 (2H, m), 0.42-0.16 (2H, m).</p>	30
282					free	368.2	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.23-7.56 (5H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 7.02-6.89 (2H, m), 5.76 (2H, s), 4.65-3.85 (5H, m), 2.28 (3H, s), 1.99-1.64 (2H, m).</p>	
283					free	430.1	<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.62 (2H, s), 3.29-3.25 (1H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 3.05-2.99 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06-1.96 (2H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.39-1.29 (1H, m), 0.64 (1H, dd, J = 11.6, 4.0 Hz).</p>	40

【 0 8 2 3 】

【表 3 6】

284				//-CH2-//	free	418.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 37.4, 13.6 Hz), 2.89-2.78 (1H, m), 2.64-2.60 (2H, m), 2.38-2.34 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.86-1.73 (2H, m), 1.28 (3H, s).
285		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	547.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.94-7.72 (5H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 7.22-7.09 (1H, m), 4.90-4.74 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.53-4.40 (1H, m), 4.29-3.98 (3H, m), 2.24-1.33 (5H, m), 1.16 (6H, s), 0.93-0.81 (1H, m).
286		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	575.1 576.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.09 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.91-7.51 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.45-5.34 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.49-4.03 (5H, m), 2.34-2.21 (3H, m), 2.05-1.87 (3H, m), 1.79-1.49 (3H, m), 1.28-1.23 (1H, m), 1.04 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.92-0.81 (1H, m).
287		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	528.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.16-8.08 (1H, m), 8.01-7.31 (8H, m), 7.19-6.98 (1H, m), 4.77-4.39 (3H, m), 4.30-3.96 (6H, m), 2.13-1.39 (4H, m), 1.11 (6H, s).
288		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	591.1 592.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, s), 7.97-7.36 (5H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.52-3.95 (6H, m), 2.33-1.37 (9H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
289		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	527.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.91-7.75 (3H, m), 7.64-7.59 (1H, m), 7.53-7.31 (4H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.48-6.43 (1H, m), 4.70-3.94 (9H, m), 2.18-1.50 (4H, m), 1.06 (6H, s).
290		 isomer-X 相对配置		//-CH2-//	2HCl	488.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97-7.80 (3H, m), 7.66-7.54 (1H, m), 7.35-6.93 (5H, m), 4.53-3.92 (7H, m), 2.32-1.48 (6H, m), 1.05 (6H, s).
291				//-CH2-//	2HCl	462.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.72 (4H, t, J = 62.6 Hz), 7.12 (5H, ddd, J = 96.0, 48.2, 18.5 Hz), 4.58-3.75 (6H, m), 2.66 (2H, s), 2.30-1.99 (2H, m), 1.29-1.16 (1H, m), 1.05 (6H, s).
292		 isomer-X 相对配置			2HCl	444.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97-6.93 (9H, m), 4.63-4.49 (1H, m), 4.23-3.86 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.21-1.97 (2H, m), 1.83-1.64 (3H, m), 1.31-1.24 (2H, m), 1.07-0.82 (2H, m).

10

20

30

40

【表 3 7】

293				//-CH2-//	2HCl	575.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.49 (6H, m), 7.18-7.11 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.52-4.40 (2H, m), 4.19-3.70 (4H, m), 2.32-1.66 (5H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
294				//-CH2-//	2HCl	607.0 609.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.00-7.71 (4H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.51-3.98 (5H, m), 2.30-1.64 (5H, m), 1.18 (6H, s), 0.92-0.82 (1H, m).
295				//-CH2-//	2HCl	635.1 637.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.96-7.69 (4H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.89 (2H, s), 4.48-4.01 (5H, m), 2.14-1.24 (11H, m), 0.91 (6H, t, J = 7.5 Hz).

10

【0825】

試験例 1 LSD1 阻害活性 (in vitro) の測定

LSD1 活性に対する化合物の阻害活性測定の条件に関しては、PerkinElmer 社のウェブサイトより入手できる資料 (U-TRF #38) および GlaxoSmithKline 社の特許 (WO2012135113) を参考に設定した。

20

【0826】

化合物の阻害活性測定においては、まず、実施例化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で段階希釈した。次に、反作用緩衝液 (25 mM Tris-HCl (pH 7.5)、50 mM KCl、2 mM CHAPS、1 mM DTT、0.02% BSA) 中に段階希釈した実施例化合物 DMSO 溶液 (DMSO の終濃度は 5%) とヒト LSD1 蛋白質 (Abcam 社 ab80379) を加えて 25 で 30 分間プレインキュベーションした。その後、H3K4 (Me1) - biotin labeled peptide (Anaspec 社 #64355) (終濃度は 200 nM) を添加し、60 分間反応させた。そこへ、Tranylcypromine (終濃度は 3 mM) を加えて反応を停止させた後、Euラベル化抗 H3K4 抗体 (PerkinElmer 社 TRF0404) と Streptavidin Alexa Fluor 647 (Thermo Fisher Scientific 社 S21374) を含む検出液を添加し室温で 1 時間静置した。最後に、PHERAstar FS (BMG LABTECH 社) を用いて波長 337 nm の励起光照射時における蛍光量を 620 nm と 665 nm の二波長で測定した。二波長の蛍光量比から脱メチル化反応量を求め、脱メチル化反応を 50% 抑制することのできる化合物濃度を IC50 値 (nM) と定義し以下の表に示した。

30

【0827】

【表 3 8】

実施例 番号	LSD1阻害 活性 IC50値(nM)								
1	7.02	42	11.6	85	6.27	127	17.0	174	13.8
3	10.6	45	7.71	86	6.58	128	0.62	175	0.33
4	4.93	46	19.7	87	5.12	130	0.29	176	0.30
5	1.59	47	9.15	89	11.2	131	1.81	177	0.23
6	10.7	48	17.9	90	14.0	132	10.8	178	1.24
7	0.78	49	5.51	91	4.85	133	0.91	179	0.69
8	5.92	51	11.0	92	2.78	134	0.21	180	0.88
9	4.45	52	8.31	93	20.3	135	0.30	181	2.70
10	3.74	53	10.9	94	5.10	136	0.30	182	17.6
11	17.4	54	4.58	95	0.75	137	3.18	183	0.67
12	5.83	55	20.0	96	0.49	138	2.83	184	0.25
13	14.9	56	11.3	97	10.1	139	1.68	185	0.14
14	11.0	57	3.42	98	2.18	140	5.98	186	0.43
15	2.41	58	13.5	100	3.13	141	0.25	187	0.26
16	1.97	59	6.78	101	3.70	142	0.38	188	0.61
17	3.51	60	13.8	102	0.63	143	0.25	189	0.33
18	0.40	61	15.5	103	9.65	144	0.51	190	0.16
19	2.67	62	6.34	104	0.44	145	0.38	191	0.22
20	1.31	63	3.48	105	0.51	146	0.42	192	0.40
21	0.87	64	6.69	106	0.34	147	0.35	193	2.35
22	1.18	65	2.80	107	1.05	148	19.8	194	0.34
23	0.18	66	6.99	108	0.21	150	2.99	195	0.20
24	0.29	67	10.4	109	0.28	151	5.02	196	0.14
25	1.83	68	17.3	110	0.47	155	0.51	197	0.11
26	0.45	69	11.1	111	9.45	156	12.8	198	0.18
27	11.4	70	3.68	112	1.80	158	6.35	199	1.00
28	0.57	71	3.04	113	1.56	159	17.7	200	0.91
29	19.8	72	7.57	114	1.42	160	0.92	201	0.40
30	4.31	73	9.23	115	2.81	161	0.74	202	0.09
31	16.0	74	1.53	116	3.03	162	1.09	203	0.24
32	17.7	75	1.54	117	1.97	164	12.8	204	0.45
33	11.0	76	2.09	118	1.57	165	11.2	205	1.28
34	15.1	77	1.54	119	1.98	166	0.63	206	0.30
35	10.0	78	9.65	120	0.90	167	1.79	207	6.89
36	1.04	79	17.9	121	9.46	168	1.05	208	16.8
37	2.40	80	12.8	122	8.61	169	0.90	209	0.06
38	16.0	81	3.30	123	0.12	170	0.72	210	0.16
39	1.91	82	3.04	124	0.36	171	0.35	211	0.14
40	5.96	83	9.29	125	0.29	172	0.55	213	0.15
41	1.57	84	9.33	126	0.41	173	1.84	214	0.10

10

20

30

【 0 8 2 8 】

【表 3 9】

実施例 番号	LSD1阻害 活性 IC50値(nM)								
215	0.25	233	4.88	251	0.96	269	0.41	286	0.093
216	0.50	234	2.43	252	0.36	270	0.15	287	0.10
217	0.21	235	2.09	254	0.13	271	0.23	288	0.075
218	0.07	237	0.20	255	0.23	272	0.32	289	0.18
219	0.10	238	2.35	256	0.24	273	0.19	290	0.23
220	0.12	239	0.59	257	0.12	274	0.32	291	0.80
221	0.20	240	0.34	258	0.13	275	0.21	292	0.36
222	8.31	241	0.29	259	0.14	276	0.39	293	0.076
224	0.49	242	2.69	260	0.14	277	0.42	294	0.14
225	0.20	243	0.65	261	0.37	278	0.87	295	0.15
226	0.54	244	6.54	262	0.30	279	0.46		
227	11.7	245	0.39	263	0.52	280	2.13		
228	0.11	246	0.17	264	0.24	281	2.62		
229	0.43	247	0.23	265	0.43	282	3.51		
230	0.94	248	0.46	266	0.35	283	0.062		
231	0.65	249	0.88	267	0.49	284	0.74		
232	0.63	250	0.38	268	0.29	285	0.091		

10

20

【 0 8 2 9 】

この試験の結果、一般式 (I) で表されるビフェニル化合物は LSD 1 阻害活性を有することが明らかになった。

【 0 8 3 0 】

試験例 2 細胞増殖抑制試験

HEL細胞 (ヒト急性骨髄性白血病細胞株)、NCI - H 1 4 1 7 細胞 (ヒト小細胞肺癌細胞株) および NCI - H 1 4 6 細胞 (ヒト小細胞肺癌細胞株) に対する *in vitro* 細胞増殖抑制試験を以下の条件で実施した。

【 0 8 3 1 】

10% の FBS を含む RPMI 1640 培地 (Thermo Fisher Scientific、Cat # : A 1 0 4 9 1 - 0 1) 中で培養した HEL 細胞 (JCRB、Cat # : JCRB 0 0 6 2)、NCI - H 1 4 1 7 細胞 (ATCC、Cat # : CRL - 5 8 6 9) または NCI - H 1 4 6 細胞 (ATCC、Cat # : HTB - 1 7 3) を、96 ウェル平底マイクロプレート (Thermo Fisher Scientific、Cat # : 1 6 5 3 0 5) に 1 ウェルあたりの細胞数が HEL 細胞 1 5 0 0 個 (1 0 0 μ L)、NCI - H 1 4 1 7 細胞 5 0 0 0 個 (1 0 0 μ L)、NCI - H 1 4 6 細胞 1 2 0 0 個 (1 0 0 μ L) となるように播種した。ジメチルスルホキシドにて実施例化合物を終濃度の 5 0 0 倍の濃度になるように段階希釈した。段階希釈した実施例化合物、あるいはジメチルスルホキシドのみを、10% の FBS を含む RPMI 1640 培地に終濃度の 2 倍の濃度になるように添加した。これを先に述べた HEL 細胞、NCI - H 1 4 1 7 細胞

または NCI - H 1 4 6 細胞の培養プレートの各ウェルに 1 0 0 μ L ずつ加えて、実施例化合物の最終濃度がそれぞれ 3 0 0 0、1 0 0 0、3 0 0、1 0 0、3 0、1 0、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01 nM になるようにした。ジメチルスルホキシドは最終濃度が 0.2% となるようにした。実施例化合物あるいはジメチルスルホキシドのみを加えた細胞は 3 7、5% 炭酸ガス含有の培養器中で 5 日間 (HEL 細胞) 若しくは 1 0 日間 (NCI - H 1 4 1 7 細胞および NCI - H 1 4 6 細胞) 培養した。培養後、室温に 3 0 分間放置し、各ウェルから上清を 1 0 0 μ L ずつ除き、1 0 0 μ L の細胞培養液が残るようにした。残った細胞培養液 1 0 0 μ L に対し、等量の Cell Titer - Glo 2.0 Assay (Promega、Cat # : G 9 2 4 2) を添加した。プレートミキサーで 1 分間振とうし、その後 1 0 分間暗所で放置した後、マイクロプレートリー

30

40

50

ダー (PerkinElmer、EnSpire) にて各ウェルの生細胞由来発光量を測定した。以下の式より細胞増殖率を算出し、細胞増殖率が50%となる濃度、すなわち細胞増殖を50%阻害する被検化合物の濃度 (IC50値 (nM)) を求めた。

【0832】

$$\text{細胞増殖率 (\%)} = T / C \times 100$$

T : 被検化合物を添加したウェルの発光量 (count per second)

C : ジメチルスルホキシドのみを添加したウェルの発光量 (count per second)。

【0833】

結果を以下の表に示した。

10

【0834】

【表40】

細胞増殖抑制試験 H E L細胞

実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)
1	39.8	49	32.1	125	7.57	177	0.38
4	28.8	59	33.0	126	5.39	178	3.57
5	34.5	63	28.3	128	5.70	179	1.52
7	14.8	65	23.9	130	22.2	180	1.16
8	42.7	69	29.9	131	15.2	181	9.06
9	38.7	71	19.5	133	17.7	182	22.4
10	31.7	74	20.4	134	1.06	183	0.54
12	36.7	75	5.78	135	2.37	184	2.26
15	17.3	77	12.6	136	0.90	185	0.68
16	34.3	80	43.6	139	16.9	186	5.30
18	3.55	81	11.7	141	1.50	187	1.99
19	24.4	82	11.1	142	3.86	188	1.95
20	7.73	84	41.7	143	0.95	189	0.59
21	8.34	85	32.2	144	6.37	190	0.41
22	3.51	86	13.4	145	1.61	191	3.91
23	0.73	87	17.4	146	1.15	192	1.11
24	3.56	92	9.91	147	3.04	193	2.31
25	4.72	94	25.4	155	0.83	194	15.5
26	4.83	96	11.0	160	7.03	195	0.45
27	24.7	102	12.8	161	6.88	196	0.33
28	15.7	104	28.8	162	17.7	197	1.0
30	27.1	106	5.74	166	0.62	198	0.43
36	15.4	108	36.4	167	4.05	199	22.0
37	10.1	109	15.1	168	5.29	200	3.72
38	34.0	110	7.41	170	3.44	201	1.55
39	17.4	113	9.00	171	0.090	202	0.24
40	27.2	117	8.54	172	0.47	203	2.48
41	4.98	120	7.60	173	1.65	204	2.14
47	29.3	123	1.39	175	0.20	205	4.95
48	28.9	124	2.84	176	0.20	206	0.40

20

30

【0835】

【表 4 1】

細胞増殖抑制試験 H E L 細胞

実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)
209	0.24	232	2.04	258	1.27	278	3.76
210	3.30	234	42.6	259	0.58	279	1.59
211	1.41	235	8.42	260	0.13	280	36.6
213	0.65	237	28.5	261	2.67	281	23.9
214	0.44	238	26.1	262	0.93	282	40.7
215	4.91	239	12.5	263	0.39	283	0.79
216	4.19	240	4.20	264	0.84	284	5.78
217	0.86	241	2.54	265	17.6	285	0.046
218	0.22	246	0.37	266	4.63	286	0.036
219	1.70	247	3.02	267	1.98	287	0.045
220	1.09	248	6.94	268	0.40	288	0.062
221	0.49	249	41.6	269	0.29	289	0.038
222	38.0	250	2.36	270	0.26	290	0.18
224	46.2	251	23.9	271	4.29		
225	0.69	252	0.77	272	1.52		
226	2.56	253	6.11	273	0.27		
227	23.6	254	0.20	274	3.15		
228	0.68	255	2.73	275	0.99		
229	2.55	256	1.31	276	0.62		
231	13.4	257	0.13	277	0.65		

10

20

【 0 8 3 6 】

【表 4 2】

細胞増殖抑制試験 N C I - H 1 4 1 7 細胞

実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)
7	28.0	102	4.99	147	1.66	193	6.66
18	4.73	104	49.8	155	2.80	194	5.63
20	17.4	105	11.7	160	9.20	195	0.79
21	32.6	106	6.15	161	2.49	196	0.78
22	8.20	107	18.2	162	4.69	197	0.92
23	0.99	108	3.99	166	1.42	198	0.61
24	0.97	109	1.81	167	4.45	199	4.55
25	13.4	110	3.54	168	7.29	200	1.23
26	3.15	112	20.5	169	8.20	201	2.23
27	22.5	113	13.7	170	2.51	202	0.62
28	4.40	114	30.6	171	0.15	203	2.14
37	19.2	117	38.1	172	0.70	204	1.99
39	22.7	118	29.5	173	3.81	205	6.25
41	6.12	119	23.8	175	0.60	206	0.95
65	47.6	120	15.7	176	0.27	209	0.18
74	20.7	123	3.57	177	0.24	210	1.27
75	14.1	124	9.02	178	3.03	211	0.79
76	43.3	125	8.43	179	3.36	213	0.57
77	16.5	126	5.02	180	3.12	214	0.47
81	26.7	130	8.25	181	4.60	215	2.67
82	26.6	131	30.9	183	1.01	216	4.40
86	26.4	133	17.9	184	2.73	217	1.10
87	49.9	134	6.93	185	1.43	218	0.21
88	40.5	135	9.08	186	5.95	219	1.11
91	30.3	136	2.39	187	1.52	220	1.03
92	26.8	141	2.95	188	1.96	221	0.64
95	11.8	142	3.79	189	0.71	222	41.8
96	7.14	143	4.88	190	0.55	225	1.99
100	42.8	145	3.29	191	1.98	226	5.36
101	53.2	146	1.42	192	0.75	227	26.5

30

40

【 0 8 3 7 】

50

【表 4 3】

細胞増殖抑制試験 NCI-H1417細胞

実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)
228	0.30	247	1.4	262	0.70	277	0.53
229	1.30	248	6.06	263	0.38	278	2.68
230	16.4	249	16.1	264	0.30	279	0.90
231	7.11	250	1.2	265	4.40	280	9.71
232	1.55	251	2.7	266	1.85	281	8.50
233	36.5	252	0.5	267	0.86	283	2.10
234	14.8	253	1.47	268	0.30	284	13.0
235	6.99	254	0.18	269	0.27	285	0.090
236	11.0	255	1.52	270	0.18	286	0.083
237	6.63	256	0.94	271	1.42	287	0.10
238	10.8	257	0.12	272	0.81	288	0.22
239	3.8	258	0.65	273	0.19	289	0.094
240	2.55	259	0.46	274	1.25	290	1.06
241	2.89	260	0.13	275	0.59		
246	0.81	261	1.30	276	0.50		

10

【0838】

【表 4 4】

細胞増殖抑制試験 NCI-H146細胞

実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)	実施例番号	IC50値(nM)
18	8.13	193	5.33	233	41.4	267	3.14
22	15.0	194	11.3	234	19.1	268	0.94
23	9.33	195	1.26	235	8.12	269	0.53
24	4.04	196	0.82	236	28.5	270	0.37
37	10.1	197	1.62	237	5.14	271	3.08
41	9.76	198	1.10	238	17.7	272	3.17
123	1.39	199	5.45	239	5.39	273	0.63
146	3.15	200	2.31	240	4.81	274	2.23
161	1.09	201	3.25	241	2.89	275	1.78
166	2.37	202	0.73	246	1.32	276	0.89
171	0.19	203	4.73	247	3.84	277	1.81
172	0.52	205	15.1	248	10.3	278	6.18
175	0.16	206	1.09	249	24.7	279	3.36
176	0.27	209	0.22	250	9.30	280	16.8
177	0.11	210	4.26	251	13.2	281	32.3
178	1.22	211	1.40	252	1.48	283	11.1
179	1.05	213	0.87	253	7.59	284	21.9
180	0.94	214	2.58	254	0.36	285	0.49
181	2.93	215	6.99	255	4.41	286	0.17
182	13.2	216	5.02	256	2.54	287	0.20
183	0.25	217	1.32	257	0.39	288	1.29
184	2.51	218	0.33	258	1.83	289	0.97
185	1.32	219	1.45	259	2.08	290	2.12
186	3.21	220	1.81	260	0.48		
187	1.06	221	0.94	261	3.35		
188	1.58	225	5.47	262	3.1		
189	0.33	226	10.1	263	0.62		
190	1.17	228	0.51	264	0.96		
191	3.84	229	1.26	265	24.6		
192	0.83	231	16.7	266	17.5		

20

30

40

【0839】

この試験の結果、一般式(I)で表されるビフェニル化合物は *in vitro* での細胞増殖阻害効果を示し、組換えヒトLSD1蛋白質の活性阻害だけでなく、がん細胞増殖

50

に対する抑制効果を示すことが明らかになり、抗腫瘍剤として有用であることが示唆された。

【0840】

試験例3 NCI-H146細胞（ヒト小細胞肺癌細胞株）を用いた抗腫瘍効果試験
BALB/c AJcl-nu/nuマウスの皮下に 3.5×10^6 cells (100 μ L)のNCI-H146細胞を移植し、腫瘍体積が100 - 300 mm³の範囲内の個体を、平均腫瘍体積が均一になるように群分けした。各群5匹のマウスにvehicle (0.1N HCL含有0.5%ヒドロキシメチルプロピルセルロース)あるいは実施例化合物を経口投与した。投与は、1日1回を毎日連続で21日間（実施例化合物41）、又は28日間（実施例化合物37、161、166、175、176及び177）行った。電子ノギスを用いて腫瘍の長径及び短径を週2回それぞれ測定して腫瘍体積 (tumor volume、TV) を算出した。算出した腫瘍体積から相対腫瘍体積 (relative tumor volume、RTV) 及び相対腫瘍体積変化率 (T/C (%)) を算出した。TV、RTV及びT/C (%) は次式により算出した。

【0841】

腫瘍体積 TV (mm³) = (長径、mm) × (短径、mm) × (短径、mm) / 2

相対腫瘍体積 RTV = TV / (群分け日のTV)

T/C (%) = (投与群の平均RTV) / (vehicle投与群の平均RTV) × 100。

【0842】

結果を以下の表に示した。

【0843】

【表45】

実施例化合物番号	投与量 (mg/kg)	T/C (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

【0844】

最終測定日は最終投与日の翌日とし、一般式 (I) で表されるビフェニル化合物は上記薬効評価モデルにて抗腫瘍効果を示し、また最終測定日の体重減少率は投与前 (day 0) の体重の20%未満であった。

【0845】

一般式 (I) で表されるビフェニル化合物又はその塩は、優れたLSD1阻害活性を有し、且つ癌細胞株に対する増殖抑制効果を示し、毒性が低く、経口投与可能であることが明らかとなった。従って、一般式 (I) で表されるビフェニル化合物又はその塩は、癌の予防及び/又は治療剤として有用である。

【0846】

試験例4 ヒトAML細胞株又はヒト骨髄異形成症候群 (MDS) 細胞株を用いたビフェニル化合物と他の抗腫瘍剤の組み合わせ (in vitro)

各試薬の入手元、腫瘍細胞株の入手元、使用培地、細胞播種数は以下の表に示した。

【0847】

【表 4 6】

試薬	入手元
ウシ胎仔血清 (FBS)	Biological Industries
RPMI-1640培地	和光純薬工業株式会社
RPMI-1640培地 (ATCC組成培地: L-グルタミン、HEPES、ピルビン酸ナトリウム含有)	和光純薬工業株式会社
human recombinant IL-3	Peprotech
2-メルカプトエタノール (2-ME)	SIGMA
シタラビン	SIGMA-ALDRICH
デシタビン	SIGMA-ALDRICH
アザシチジン	SIGMA-ALDRICH
ATRA	KareBay Biochem
ダウノルピシン	CALBIOCHEM

10

20

【0848】

【表 4 7】

腫瘍細胞株 (由来)	細胞株の入手元	培地	1 ウェルあたりの播種細胞数 (個)
Kasumi-1 (ヒトAML株)	ATCC	20% FBSを含むRPMI-1640培地 (ATCC組成培地)	1000
MDS-L (ヒトMDS株)	川崎医科大学 通山薫先生	10% FBS、10 ng/mL IL-3及び50 μM 2-MEを含むRPMI-1640培地	100

30

【0849】

細胞は、384ウェル培養プレート (corning) に20 μL/ウェルで播種した。細胞を播種したプレートは37、5% CO₂ に設定したインキュベーター内で培養した。播種当日に、ピフェニル化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物を種々濃度の組み合わせで混合した薬液を細胞に添加した。詳細には、20% FBSを含むRPMI-1640培地 (ATCC組成培地)、又は10% FBS及び10 ng/mL IL-3、50 μM 2-MEを含むRPMI-1640培地を用いて、ピフェニル化合物 (実施例化合物 37、41、166、177、214、273、285) は10段階の系列希釈液 (0 nMを含む)、他の抗腫瘍効果を有する化合物については8段階の系列希釈液 (0 nMを含む) を調製した。各化合物の系列希釈液を等量分注した薬液を1対1の比で混合し、総当たり組み合わせで、計80通りの混合薬液を調製した。下記の表に各薬剤の最高濃度 (最終濃度で表示) 及び公比を示した。この混合薬液を5 μL/ウェル (N=4) にてプレートに添加後、さらに37、5% CO₂ 条件にて10日間培養した。10日後にCell Titer-Glo 2.0 Assay (Promega, Cat#: G9242) を25 μL/ウェル添加し、化学発光をプレートリーダー (EnSpire (登録商標) Multimode Plate Reader, PerkinElmer Japan Co., Ltd.) にて測定した。

40

50

【 0 8 5 0 】

【 表 4 8 】

他の抗腫瘍効果を有する化合物			ビフェニル化合物			腫瘍細胞株
名称	最大濃度 (nM)	公比	名称	最大濃度 (nM)	公比	
シタラビン	200	2	実施例化合物37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
デシタビン	200	2	実施例化合物37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
			実施例化合物41	100	2	Kasumi-1
			実施例化合物214	1	2	
実施例化合物285	0.1	2				
アザシチジン	10000	2	実施例化合物37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
トレチノイン (ATRA)	10000	5	実施例化合物37	100	2	Kasumi-1
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
ダウノルビシン	10	2	実施例化合物37	100	2	Kasumi-1
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	

10

20

30

【 0 8 5 1 】

薬剤の併用による効果増強については、公知の文献 (Trends Pharmacol . Sci . , 4 , 450 - 454 , 1983、 Pharmacol Rev . , 58 (3) , 621 - 81 , 2006) に記載の方法に準じ評価した。

具体的には、ビフェニル化合物及び他の抗腫瘍効果を有する化合物の、各々の単剤で処理を受けた細胞について、対照細胞と比較することにより標準化された細胞生存率； T / C (Treatment / Control 比、 %) を求めた。得られた T / C 値から、各薬剤についての半数阻害濃度 (IC50) を回帰分析ツール X L f i t 5 . 3 (I D B S L t d .) を用いたカーブフィッティングの回帰分析ツールにより決定した。

各々単剤の IC50 比を、以下の式により算出した。

$$IC50 \text{ 比} = [\text{ビフェニル化合物の IC50}] : [\text{他の抗腫瘍効果を有する化合物の IC50}]。$$

【 0 8 5 2 】

実際に実験に用いた 2 化合物の濃度比の組み合わせについて、それぞれの T / C を用いて、両化合物を併用したときの半数阻害濃度 (ED50) を求めた。それら ED50 におけるコンビネーションインデックス (CI)、 Fraction affected (Fa) をそれぞれの組み合わせについて求めた。 CI の算出には、 Median Effect 法を計算するメジアンエフェクト解析ソフトウェア CalcuSyn 2.0 (Ca

40

50

l c u S y n , I n c .) を用いた。

【 0 8 5 3 】

併用効果は以下の表の通りに判定した (P h a r m a c o l R e v . , 5 8 (3) , p . 6 2 1 - 8 1 , 2 0 0 6) 。

【 0 8 5 4 】

【表 4 9】

CIの範囲 (上限)	説明
0. 1	非常に強力な相乗作用
0. 3	強力な相乗作用
0. 7	相乗作用
0. 8 5	中程度の相乗作用
0. 9	僅かな相乗作用
1. 0	ほぼ相加的
1. 2	僅かな拮抗作用
1. 4 5	中程度の拮抗作用
3. 3	拮抗作用
1 0	強力な拮抗作用
> 1 0	非常に強力な拮抗作用

10

20

【 0 8 5 5 】

結果を以下の表に示した。

【 0 8 5 6 】

【表 5 0】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
1.563	50	0.971	0.872	1 : 32
1.563	100	0.994	0.875	1 : 64
3.125	25	0.886	0.852	1 : 8
3.125	50	0.971	0.874	1 : 16
6.25	6.25	0.732	0.795	1 : 1
12.5	6.25	0.794	0.890	1 : 0.5
12.5	12.5	0.855	0.799	1 : 1
12.5	25	0.936	0.720	1 : 2
12.5	50	0.984	0.689	1 : 4
12.5	100	0.995	0.832	1 : 8
25	12.5	0.886	0.892	1 : 0.5
25	25	0.960	0.608	1 : 1
25	50	0.982	0.747	1 : 2
50	25	0.957	0.761	1 : 0.5
50	50	0.984	0.731	1 : 1
50	100	0.994	0.891	1 : 2
100	50	0.985	0.775	1 : 0.5
100	100	0.995	0.893	1 : 1

30

40

【 0 8 5 7 】

【表 5 1】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.1563	50	0.968	0.894	1 : 320
0.3125	50	0.968	0.896	1 : 160
0.3125	100	0.994	0.891	1 : 320
0.625	25	0.904	0.805	1 : 40
0.625	50	0.978	0.776	1 : 80
1.25	25	0.955	0.589	1 : 20
1.25	50	0.987	0.632	1 : 40
2.5	12.5	0.894	0.857	1 : 5
2.5	25	0.942	0.779	1 : 10
2.5	50	0.981	0.763	1 : 20
5	25	0.961	0.740	1 : 5
5	50	0.988	0.668	1 : 10
5	100	0.997	0.738	1 : 20
5	200	0.999	0.900	1 : 40
10	50	0.986	0.776	1 : 5
10	100	0.996	0.786	1 : 10

10

【 0 8 5 8 】

20

【表 5 2】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00781	200	0.999	0.823	1 : 25600
0.01563	200	0.999	0.823	1 : 12800
0.03125	100	0.996	0.794	1 : 3200
0.0625	25	0.951	0.699	1 : 400
0.0625	50	0.983	0.800	1 : 800
0.0625	100	0.996	0.795	1 : 1600
0.0625	200	0.999	0.824	1 : 3200
0.125	3.125	0.788	0.693	1 : 25
0.125	6.25	0.787	0.877	1 : 50
0.125	25	0.952	0.730	1 : 200
0.125	50	0.984	0.787	1 : 400
0.125	100	0.995	0.887	1 : 800
0.25	12.5	0.894	0.888	1 : 50
0.25	25	0.954	0.778	1 : 100
0.25	50	0.986	0.748	1 : 200
0.25	100	0.996	0.801	1 : 400
0.25	200	0.999	0.825	1 : 800
0.5	12.5	0.927	0.900	1 : 25
0.5	25	0.969	0.703	1 : 50
0.5	50	0.992	0.605	1 : 100
0.5	100	0.996	0.819	1 : 200
0.5	200	0.999	0.826	1 : 400
1	25	0.974	0.769	1 : 25
1	50	0.990	0.705	1 : 50
1	100	0.997	0.726	1 : 100

30

40

【 0 8 5 9 】

【表 5 3】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	100	0.993	0.794	1 : 25600
0.00781	200	0.999	0.685	1 : 25600
0.01563	50	0.968	0.782	1 : 3200
0.01563	100	0.993	0.810	1 : 6400
0.01563	200	0.999	0.685	1 : 12800
0.03125	25	0.859	0.827	1 : 800
0.03125	50	0.968	0.785	1 : 1600
0.03125	100	0.991	0.897	1 : 3200
0.0625	25	0.878	0.817	1 : 400
0.0625	50	0.960	0.887	1 : 800
0.0625	100	0.991	0.893	1 : 1600
0.125	25	0.925	0.692	1 : 200
0.125	50	0.979	0.679	1 : 400
0.125	100	0.993	0.808	1 : 800
0.25	100	0.993	0.822	1 : 400
0.5	25	0.954	0.774	1 : 50
0.5	50	0.984	0.684	1 : 100
0.5	100	0.995	0.761	1 : 200
1	50	0.984	0.813	1 : 50
1	100	0.995	0.808	1 : 100
1	200	0.999	0.819	1 : 200

10

20

【 0 8 6 0 】

【表 5 4】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	3.125	0.201	0.816	1 : 8
0.391	6.25	0.467	0.696	1 : 16
0.781	3.125	0.264	0.730	1 : 4
0.781	6.25	0.455	0.734	1 : 8
1.563	3.125	0.357	0.611	1 : 2
1.563	6.25	0.416	0.863	1 : 4
3.125	3.125	0.409	0.631	1 : 1
12.5	200	0.999	0.834	1 : 16
25	200	0.999	0.834	1 : 8
50	200	0.999	0.834	1 : 4
100	200	0.999	0.872	1 : 2

30

【 0 8 6 1 】

【表 5 5】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	3.125	0.220	0.721	1 : 80
0.0391	6.25	0.452	0.712	1 : 160
0.0781	3.125	0.252	0.746	1 : 40
0.0781	6.25	0.443	0.748	1 : 80
0.1563	3.125	0.328	0.668	1 : 20
0.3125	3.125	0.429	0.569	1 : 10
5	200	0.999	0.858	1 : 40
10	200	0.999	0.896	1 : 20

40

50

【 0 8 6 2 】

【 表 5 6 】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00781	3.125	0.291	0.599	1 : 400
0.00781	6.25	0.481	0.669	1 : 800
0.01563	3.125	0.377	0.513	1 : 200
0.01563	6.25	0.448	0.755	1 : 400
0.03125	3.125	0.447	0.480	1 : 100
0.03125	6.25	0.430	0.867	1 : 200
0.0625	3.125	0.429	0.668	1 : 50
0.0625	6.25	0.517	0.763	1 : 100
0.125	200	0.998	0.864	1 : 1600
0.5	200	0.998	0.864	1 : 400
1	6.25	0.747	0.784	1 : 6.25

10

【 0 8 6 3 】

【 表 5 7 】

他の抗腫瘍剤：シタラビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	3.125	0.245	0.772	1 : 800
0.00391	6.25	0.477	0.718	1 : 1600
0.00781	3.125	0.328	0.609	1 : 400
0.00781	6.25	0.474	0.741	1 : 800
0.01563	3.125	0.392	0.548	1 : 200
0.01563	6.25	0.454	0.823	1 : 400
0.03125	3.125	0.474	0.493	1 : 100
0.0625	3.125	0.510	0.556	1 : 50
0.0625	6.25	0.588	0.680	1 : 100
0.125	200	0.997	0.381	1 : 1600
0.25	200	0.998	0.288	1 : 800
0.5	200	0.998	0.289	1 : 400
1	200	0.999	0.191	1 : 200

20

30

【 0 8 6 4 】

【表 5 8】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	6.25	0.326	0.674	1 : 16
0.391	12.5	0.404	0.897	1 : 32
0.391	25	0.758	0.657	1 : 64
0.391	50	0.872	0.827	1 : 128
0.781	25	0.788	0.615	1 : 32
0.781	50	0.879	0.806	1 : 64
0.781	100	0.958	0.833	1 : 128
1.563	3.125	0.410	0.776	1 : 2
1.563	6.25	0.433	0.879	1 : 4
1.563	12.5	0.544	0.861	1 : 8
1.563	25	0.788	0.660	1 : 16
1.563	50	0.943	0.512	1 : 32
1.563	100	0.973	0.643	1 : 64
1.563	200	0.991	0.687	1 : 128
3.125	3.125	0.580	0.665	1 : 1
3.125	6.25	0.592	0.754	1 : 2
3.125	12.5	0.660	0.778	1 : 4
3.125	25	0.806	0.691	1 : 8
3.125	50	0.943	0.527	1 : 16
3.125	100	0.982	0.514	1 : 32
3.125	200	0.992	0.640	1 : 64
6.25	3.125	0.697	0.696	1 : 0.5
6.25	6.25	0.715	0.724	1 : 1
6.25	12.5	0.779	0.664	1 : 2
6.25	25	0.905	0.456	1 : 4
6.25	50	0.958	0.458	1 : 8
6.25	100	0.982	0.524	1 : 16
6.25	200	0.995	0.518	1 : 32
12.5	3.125	0.819	0.620	1 : 0.25
12.5	6.25	0.850	0.543	1 : 0.5
12.5	12.5	0.868	0.569	1 : 1
12.5	25	0.951	0.331	1 : 2
12.5	50	0.978	0.326	1 : 4
12.5	100	0.987	0.444	1 : 8
12.5	200	0.996	0.439	1 : 16
25	3.125	0.872	0.747	1 : 0.125
25	6.25	0.886	0.694	1 : 0.25
25	12.5	0.894	0.726	1 : 0.5
25	25	0.955	0.409	1 : 1
25	50	0.979	0.355	1 : 2
25	100	0.991	0.371	1 : 4
25	200	0.995	0.506	1 : 8
50	6.25	0.923	0.804	1 : 0.125
50	12.5	0.933	0.751	1 : 0.25
50	25	0.970	0.405	1 : 0.5
50	50	0.988	0.287	1 : 1
50	100	0.995	0.279	1 : 2
50	200	0.997	0.385	1 : 4
100	25	0.967	0.705	1 : 0.25
100	50	0.985	0.438	1 : 0.5
100	100	0.992	0.418	1 : 1
100	200	0.997	0.433	1 : 2

10

20

30

40

【表 5 9】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	3.125	0.369	0.775	1 : 80
0.0391	6.25	0.511	0.712	1 : 160
0.0781	100	0.979	0.650	1 : 1280
0.0781	200	0.992	0.664	1 : 2560
0.156	50	0.953	0.585	1 : 320
0.156	100	0.985	0.522	1 : 640
0.156	200	0.993	0.606	1 : 1280
0.3125	25	0.901	0.562	1 : 80
0.3125	50	0.953	0.595	1 : 160
0.3125	100	0.991	0.356	1 : 320
0.3125	200	0.994	0.558	1 : 640
0.625	3.125	0.758	0.699	1 : 5
0.625	6.25	0.813	0.569	1 : 10
0.625	12.5	0.843	0.625	1 : 20
0.625	25	0.906	0.597	1 : 40
0.625	50	0.970	0.439	1 : 80
0.625	100	0.991	0.364	1 : 160
0.625	200	0.996	0.434	1 : 320
1.25	3.125	0.829	0.717	1 : 2.5
1.25	6.25	0.863	0.592	1 : 5
1.25	12.5	0.882	0.624	1 : 10
1.25	25	0.942	0.453	1 : 20
1.25	50	0.977	0.376	1 : 40
1.25	100	0.993	0.308	1 : 80
1.25	200	0.996	0.414	1 : 160
2.5	3.125	0.876	0.810	1 : 1.25
2.5	6.25	0.909	0.571	1 : 2.5
2.5	12.5	0.919	0.595	1 : 5
2.5	25	0.959	0.402	1 : 10
2.5	50	0.984	0.306	1 : 20
2.5	100	0.994	0.281	1 : 40
2.5	200	0.997	0.341	1 : 80
5	3.125	0.924	0.743	1 : 0.625
5	6.25	0.935	0.639	1 : 1.25
5	12.5	0.947	0.562	1 : 2.5
5	25	0.976	0.307	1 : 5
5	50	0.987	0.285	1 : 10
5	100	0.993	0.325	1 : 20
5	200	0.998	0.260	1 : 40
10	12.5	0.958	0.710	1 : 1.25
10	25	0.975	0.457	1 : 2.5
10	50	0.988	0.317	1 : 5
10	100	0.996	0.235	1 : 10
10	200	0.998	0.309	1 : 20

【 0 8 6 6 】

10

20

30

40

【表 6 0】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00781	25	0.744	0.878	1 : 3200
0.00781	50	0.893	0.893	1 : 6400
0.01563	50	0.941	0.605	1 : 3200
0.01563	100	0.976	0.672	1 : 6400
0.01563	200	0.992	0.666	1 : 12800
0.03125	25	0.776	0.877	1 : 800
0.03125	50	0.941	0.618	1 : 1600
0.03125	100	0.983	0.538	1 : 3200
0.03125	200	0.996	0.447	1 : 6400
0.0625	25	0.844	0.734	1 : 400
0.0625	50	0.957	0.522	1 : 800
0.0625	100	0.983	0.549	1 : 1600
0.0625	200	0.995	0.501	1 : 3200
0.125	3.125	0.719	0.758	1 : 25
0.125	6.25	0.767	0.705	1 : 50
0.125	12.5	0.843	0.612	1 : 100
0.125	25	0.945	0.393	1 : 200
0.125	50	0.967	0.471	1 : 400
0.125	100	0.987	0.477	1 : 800
0.125	200	0.997	0.368	1 : 1600
0.25	3.125	0.844	0.716	1 : 12.5
0.25	6.25	0.882	0.595	1 : 25
0.25	12.5	0.899	0.617	1 : 50
0.25	25	0.956	0.418	1 : 100
0.25	50	0.981	0.359	1 : 200
0.25	100	0.99	0.425	1 : 400
0.25	200	0.996	0.450	1 : 800
0.5	12.5	0.932	0.706	1 : 25
0.5	25	0.972	0.412	1 : 50
0.5	50	0.989	0.301	1 : 100
0.5	100	0.992	0.409	1 : 200
0.5	200	0.996	0.468	1 : 400
1	25	0.974	0.603	1 : 25
1	50	0.988	0.420	1 : 50
1	100	0.992	0.477	1 : 100
1	200	0.995	0.571	1 : 200

10

20

30

【 0 8 6 7 】

【表 6 1】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	3.125	0.223	0.781	1 : 800
0.00781	100	0.971	0.813	1 : 12800
0.00781	200	0.989	0.839	1 : 25600
0.01563	50	0.932	0.752	1 : 3200
0.01563	100	0.972	0.799	1 : 6400
0.01563	200	0.993	0.620	1 : 12800
0.03125	50	0.932	0.768	1 : 1600
0.03125	100	0.984	0.550	1 : 3200
0.03125	200	0.996	0.419	1 : 6400
0.0625	25	0.859	0.775	1 : 400
0.0625	50	0.952	0.620	1 : 800
0.0625	100	0.984	0.555	1 : 1600
0.0625	200	0.996	0.436	1 : 3200
0.125	3.125	0.717	0.817	1 : 25
0.125	6.25	0.781	0.710	1 : 50
0.125	12.5	0.817	0.780	1 : 100
0.125	25	0.941	0.443	1 : 200
0.125	50	0.961	0.571	1 : 400
0.125	100	0.989	0.440	1 : 800
0.125	200	0.996	0.432	1 : 1600
0.25	3.125	0.836	0.774	1 : 12.5
0.25	6.25	0.849	0.790	1 : 25
0.25	12.5	0.899	0.644	1 : 50
0.25	25	0.942	0.551	1 : 100
0.25	50	0.978	0.419	1 : 200
0.25	100	0.992	0.369	1 : 400
0.25	200	0.996	0.440	1 : 800
0.5	6.25	0.914	0.781	1 : 12.5
0.5	12.5	0.941	0.619	1 : 25
0.5	25	0.974	0.386	1 : 50
0.5	50	0.985	0.375	1 : 100
0.5	100	0.994	0.333	1 : 200
0.5	200	0.997	0.374	1 : 400
1	25	0.976	0.543	1 : 25
1	50	0.987	0.434	1 : 50
1	100	0.995	0.339	1 : 100
1	200	0.997	0.407	1 : 200

10

20

30

【 0 8 6 8 】

【表 6 2】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物41 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物41：他の抗腫瘍剤)
0.391	50	0.757	0.717	1 : 128
0.781	25	0.617	0.709	1 : 32
0.781	50	0.764	0.713	1 : 64
0.781	200	0.955	0.540	1 : 256
1.563	25	0.617	0.808	1 : 16
1.563	50	0.866	0.409	1 : 32
1.563	200	0.972	0.356	1 : 128
3.125	3.125	0.547	0.654	1 : 1
3.125	6.25	0.636	0.501	1 : 2
3.125	12.5	0.587	0.799	1 : 4
3.125	25	0.744	0.564	1 : 8
3.125	50	0.866	0.447	1 : 16
3.125	100	0.944	0.350	1 : 32
3.125	200	0.978	0.291	1 : 64
6.25	3.125	0.692	0.590	1 : 0.5
6.25	6.25	0.783	0.380	1 : 1
6.25	12.5	0.797	0.417	1 : 2
6.25	25	0.865	0.340	1 : 4
6.25	50	0.929	0.268	1 : 8
6.25	100	0.944	0.375	1 : 16
6.25	200	0.989	0.158	1 : 32
12.5	3.125	0.826	0.467	1 : 0.25
12.5	6.25	0.853	0.395	1 : 0.5
12.5	12.5	0.885	0.325	1 : 1
12.5	25	0.914	0.289	1 : 2
12.5	50	0.957	0.198	1 : 4
12.5	100	0.945	0.416	1 : 8
12.5	200	0.989	0.168	1 : 16
25	6.25	0.888	0.514	1 : 0.25
25	12.5	0.913	0.402	1 : 0.5
25	25	0.920	0.421	1 : 1
25	50	0.967	0.201	1 : 2
25	100	0.967	0.303	1 : 4
25	200	0.995	0.089	1 : 8
50	12.5	0.919	0.678	1 : 0.25
50	25	0.958	0.333	1 : 0.5
50	50	0.969	0.278	1 : 1
50	100	0.970	0.368	1 : 2
50	200	0.995	0.099	1 : 4
100	25	0.957	0.621	1 : 0.25
100	50	0.971	0.433	1 : 0.5
100	100	0.972	0.509	1 : 1
100	200	0.992	0.202	1 : 2

10

20

30

40

【 0 8 6 9 】

【表 6 3】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物214 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物214：他の抗腫瘍剤)
0.00391	100	0.867	0.693	1 : 25600
0.00781	100	0.865	0.704	1 : 12800
0.01563	100	0.873	0.671	1 : 6400
0.01563	200	0.932	0.744	1 : 12800
0.03125	100	0.904	0.521	1 : 3200
0.0625	100	0.904	0.532	1 : 1600
0.0625	200	0.957	0.503	1 : 3200
0.125	50	0.722	0.890	1 : 400
0.125	100	0.910	0.526	1 : 800
0.125	200	0.96	0.486	1 : 1600
0.25	100	0.884	0.727	1 : 400
0.5	3.125	0.745	0.561	1 : 6.25
0.5	6.25	0.692	0.743	1 : 12.5
0.5	12.5	0.791	0.560	1 : 25
0.5	50	0.884	0.549	1 : 100
0.5	100	0.966	0.284	1 : 200
0.5	200	0.985	0.243	1 : 400
1	12.5	0.904	0.477	1 : 12.5
1	25	0.856	0.780	1 : 25
1	50	0.930	0.506	1 : 50
1	100	0.964	0.396	1 : 100
1	200	0.986	0.265	1 : 200

【 0 8 7 0 】

10

20

【表 6 4】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物285 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物285：他の抗腫瘍剤)
0.000781	50	0.569	0.814	1 : 64000
0.00156	25	0.222	0.894	1 : 16000
0.00156	50	0.614	0.747	1 : 32000
0.00313	50	0.617	0.754	1 : 16000
0.00625	50	0.617	0.774	1 : 8000
0.00625	100	0.848	0.810	1 : 16000
0.0125	25	0.418	0.688	1 : 2000
0.0125	50	0.722	0.638	1 : 4000
0.0125	100	0.848	0.829	1 : 8000
0.025	25	0.516	0.667	1 : 1000
0.025	50	0.795	0.566	1 : 2000
0.025	100	0.911	0.635	1 : 4000
0.025	200	0.962	0.777	1 : 8000
0.05	12.5	0.803	0.293	1 : 250
0.05	25	0.709	0.548	1 : 500
0.05	50	0.938	0.315	1 : 1000
0.05	100	0.920	0.643	1 : 2000
0.05	200	0.990	0.404	1 : 4000
0.1	3.125	0.676	0.596	1 : 31.3
0.1	6.25	0.792	0.432	1 : 62.5
0.1	12.5	0.724	0.621	1 : 125
0.1	25	0.884	0.404	1 : 250
0.1	50	0.967	0.269	1 : 500
0.1	100	0.977	0.362	1 : 1000
0.1	200	0.977	0.656	1 : 2000
0.2	6.25	0.881	0.520	1 : 31.3
0.2	12.5	0.870	0.601	1 : 62.5
0.2	25	0.919	0.498	1 : 125
0.2	50	0.972	0.331	1 : 250
0.2	100	0.985	0.342	1 : 500
0.2	200	0.993	0.381	1 : 1000

【 0 8 7 1 】

10

20

30

【表 6 5】

他の抗腫瘍剤：デシタピン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	6.25	0.434	0.708	1 : 16
0.781	6.25	0.446	0.711	1 : 8
1.563	100	0.984	0.852	1 : 64
3.125	100	0.983	0.879	1 : 32
6.25	6.25	0.498	0.867	1 : 1
6.25	12.5	0.685	0.817	1 : 2
12.5	6.25	0.604	0.733	1 : 0.5
12.5	12.5	0.754	0.695	1 : 1
12.5	25	0.847	0.891	1 : 2
12.5	50	0.951	0.829	1 : 4
12.5	100	0.984	0.842	1 : 8
25	6.25	0.729	0.546	1 : 0.25
25	12.5	0.823	0.564	1 : 0.5
25	25	0.877	0.784	1 : 1
25	50	0.971	0.608	1 : 2
25	100	0.990	0.638	1 : 4
50	6.25	0.779	0.560	1 : 0.125
50	12.5	0.835	0.607	1 : 0.25
50	25	0.932	0.536	1 : 0.5
50	50	0.977	0.531	1 : 1
50	100	0.990	0.657	1 : 2
50	200	0.995	0.849	1 : 4
100	6.25	0.827	0.574	1 : 0.0625
100	12.5	0.904	0.427	1 : 0.125
100	25	0.949	0.459	1 : 0.25
100	50	0.979	0.503	1 : 0.5
100	100	0.992	0.577	1 : 1
100	200	0.995	0.849	1 : 2

10

20

30

【 0 8 7 2 】

【表 6 6】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	100	0.986	0.706	1 : 2560
0.0781	6.25	0.467	0.742	1 : 80
0.1563	6.25	0.448	0.835	1 : 40
0.3125	200	0.994	0.866	1 : 640
0.625	6.25	0.566	0.720	1 : 10
0.625	12.5	0.674	0.891	1 : 20
1.25	6.25	0.654	0.615	1 : 5
1.25	12.5	0.765	0.681	1 : 10
1.25	25	0.856	0.860	1 : 20
1.25	50	0.951	0.797	1 : 40
1.25	100	0.985	0.737	1 : 80
2.5	6.25	0.762	0.454	1 : 2.5
2.5	12.5	0.825	0.557	1 : 5
2.5	25	0.925	0.541	1 : 10
2.5	50	0.956	0.750	1 : 20
2.5	100	0.987	0.673	1 : 40
5	3.125	0.669	0.862	1 : 0.625
5	6.25	0.792	0.491	1 : 1.25
5	12.5	0.848	0.544	1 : 2.5
5	25	0.927	0.544	1 : 5
5	50	0.971	0.570	1 : 10
5	100	0.990	0.584	1 : 20
5	200	0.995	0.734	1 : 40
10	6.25	0.820	0.559	1 : 0.625
10	12.5	0.886	0.475	1 : 1.25
10	25	0.935	0.520	1 : 2.5
10	50	0.976	0.505	1 : 5
10	100	0.990	0.560	1 : 10
10	200	0.994	0.788	1 : 20

10

20

30

【 0 8 7 3 】

【表 6 7】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00391	50	0.953	0.828	1 : 12800
0.00781	3.125	0.374	0.539	1 : 400
0.00781	6.25	0.409	0.870	1 : 800
0.01563	3.125	0.417	0.537	1 : 200
0.03125	3.125	0.499	0.475	1 : 100
0.0625	3.125	0.458	0.784	1 : 50
0.125	12.5	0.705	0.859	1 : 100
0.125	50	0.952	0.840	1 : 400
0.125	100	0.984	0.848	1 : 800
0.25	3.125	0.633	0.649	1 : 12.5
0.25	6.25	0.698	0.618	1 : 25
0.25	12.5	0.817	0.578	1 : 50
0.25	25	0.871	0.829	1 : 100
0.25	50	0.965	0.694	1 : 200
0.5	3.125	0.698	0.662	1 : 6.25
0.5	6.25	0.780	0.497	1 : 12.5
0.5	12.5	0.853	0.515	1 : 25
0.5	25	0.925	0.575	1 : 50
0.5	50	0.973	0.581	1 : 100
0.5	100	0.989	0.690	1 : 200
0.5	200	0.995	0.837	1 : 400
1	6.25	0.812	0.535	1 : 6.25
1	12.5	0.879	0.480	1 : 12.5
1	25	0.931	0.557	1 : 25
1	50	0.977	0.533	1 : 50
1	100	0.993	0.526	1 : 100
1	200	0.995	0.837	1 : 200

10

20

【 0 8 7 4 】

30

【表 6 8】

他の抗腫瘍剤：デシタビン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	50	0.945	0.884	1 : 12800
0.00391	100	0.984	0.836	1 : 25600
0.00781	50	0.961	0.720	1 : 6400
0.00781	100	0.983	0.866	1 : 12800
0.01563	3.125	0.365	0.527	1 : 200
0.125	6.25	0.530	0.858	1 : 50
0.125	12.5	0.682	0.856	1 : 100
0.125	25	0.852	0.860	1 : 200
0.25	6.25	0.665	0.633	1 : 25
0.25	12.5	0.817	0.549	1 : 50
0.25	25	0.855	0.867	1 : 100
0.25	50	0.956	0.771	1 : 200
0.25	100	0.986	0.772	1 : 400
0.5	3.125	0.618	0.899	1 : 6.25
0.5	6.25	0.736	0.593	1 : 12.5
0.5	12.5	0.849	0.509	1 : 25
0.5	25	0.891	0.728	1 : 50
0.5	50	0.975	0.550	1 : 100
0.5	100	0.991	0.605	1 : 200
0.5	200	0.996	0.735	1 : 400
1	6.25	0.808	0.525	1 : 6.25
1	12.5	0.899	0.402	1 : 12.5
1	25	0.910	0.666	1 : 25
1	50	0.971	0.605	1 : 50
1	100	0.992	0.566	1 : 100

10

20

【 0 8 7 5 】

【表 6 9】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	5000	0.548	0.844	1 : 12800
0.781	5000	0.646	0.729	1 : 6400
0.781	10000	0.783	0.863	1 : 12800
1.563	1250	0.575	0.621	1 : 800
1.563	2500	0.661	0.564	1 : 1600
1.563	5000	0.752	0.605	1 : 3200
1.563	10000	0.903	0.521	1 : 6400
3.125	1250	0.709	0.560	1 : 400
3.125	2500	0.661	0.852	1 : 800
3.125	5000	0.915	0.293	1 : 1600
3.125	10000	0.927	0.465	1 : 3200
6.25	1250	0.827	0.465	1 : 200
6.25	2500	0.786	0.723	1 : 400
6.25	5000	0.915	0.361	1 : 800
6.25	10000	0.955	0.367	1 : 1600
12.5	156.25	0.827	0.769	1 : 12.5
12.5	312.5	0.839	0.702	1 : 25
12.5	625	0.818	0.860	1 : 50
12.5	1250	0.913	0.342	1 : 100
12.5	2500	0.931	0.308	1 : 200
12.5	5000	0.948	0.312	1 : 400
12.5	10000	0.980	0.240	1 : 800
25	156.25	0.895	0.748	1 : 6.25
25	1250	0.917	0.588	1 : 50
25	2500	0.940	0.442	1 : 100
25	5000	0.955	0.394	1 : 200
25	10000	0.982	0.260	1 : 400
50	1250	0.952	0.560	1 : 25
50	2500	0.963	0.446	1 : 50
50	5000	0.976	0.328	1 : 100
50	10000	0.987	0.255	1 : 200
100	1250	0.966	0.700	1 : 12.5
100	2500	0.977	0.458	1 : 25
100	5000	0.976	0.539	1 : 50
100	10000	0.989	0.295	1 : 100

10

20

30

【 0 8 7 6 】

【表 7 0】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	156.25	0.370	0.325	1 : 4000
0.0391	312.5	0.296	0.629	1 : 8000
0.0781	1250	0.484	0.729	1 : 16000
0.0781	2500	0.591	0.717	1 : 32000
0.0781	5000	0.733	0.591	1 : 64000
0.0781	10000	0.877	0.351	1 : 128000
0.1563	2500	0.829	0.213	1 : 16000
0.1563	5000	0.844	0.302	1 : 32000
0.1563	10000	0.931	0.177	1 : 64000
0.3125	156.25	0.643	0.535	1 : 500
0.3125	312.5	0.675	0.478	1 : 1000
0.3125	625	0.667	0.545	1 : 2000
0.3125	1250	0.753	0.395	1 : 4000
0.3125	2500	0.829	0.297	1 : 8000
0.3125	5000	0.893	0.225	1 : 16000
0.3125	10000	0.946	0.150	1 : 32000
0.625	156.25	0.757	0.565	1 : 250
0.625	312.5	0.794	0.457	1 : 500
0.625	625	0.748	0.638	1 : 1000
0.625	1250	0.799	0.502	1 : 2000
0.625	2500	0.860	0.355	1 : 4000
0.625	5000	0.893	0.318	1 : 8000
0.625	10000	0.980	0.056	1 : 16000
1.25	156.25	0.836	0.644	1 : 125
1.25	312.5	0.861	0.524	1 : 250
1.25	625	0.845	0.617	1 : 500
1.25	1250	0.893	0.402	1 : 1000
1.25	2500	0.925	0.279	1 : 2000
1.25	5000	0.961	0.146	1 : 4000
1.25	10000	0.980	0.083	1 : 8000
2.5	156.25	0.906	0.628	1 : 62.5
2.5	312.5	0.918	0.535	1 : 125
2.5	625	0.889	0.786	1 : 250
2.5	1250	0.946	0.332	1 : 500
2.5	2500	0.954	0.285	1 : 1000
2.5	5000	0.963	0.240	1 : 2000
2.5	10000	0.979	0.141	1 : 4000
5	1250	0.952	0.570	1 : 250
5	2500	0.966	0.387	1 : 500
5	5000	0.979	0.229	1 : 1000
5	10000	0.988	0.131	1 : 2000
10	1250	0.963	0.833	1 : 125
10	2500	0.976	0.511	1 : 250
10	5000	0.986	0.284	1 : 500
10	10000	0.993	0.135	1 : 1000

【 0 8 7 7 】

10

20

30

40

【表 7 1】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00391	156.25	0.324	0.309	1 : 40000
0.00391	312.5	0.225	0.643	1 : 80000
0.00781	10000	0.834	0.225	1 : 1280000
0.01563	2500	0.545	0.632	1 : 160000
0.01563	5000	0.720	0.365	1 : 320000
0.01563	10000	0.852	0.222	1 : 640000
0.03125	5000	0.880	0.153	1 : 160000
0.03125	10000	0.868	0.241	1 : 320000
0.0625	2500	0.732	0.667	1 : 40000
0.0625	5000	0.880	0.244	1 : 80000
0.0625	10000	0.936	0.136	1 : 160000
0.125	1250	0.830	0.611	1 : 10000
0.125	2500	0.851	0.530	1 : 20000
0.125	5000	0.934	0.201	1 : 40000
0.125	10000	0.973	0.078	1 : 80000
0.25	1250	0.903	0.576	1 : 5000
0.25	2500	0.897	0.626	1 : 10000
0.25	5000	0.965	0.175	1 : 20000
0.25	10000	0.980	0.096	1 : 40000
0.5	1250	0.939	0.638	1 : 2500
0.5	2500	0.947	0.539	1 : 5000
0.5	5000	0.976	0.217	1 : 10000
0.5	10000	0.984	0.139	1 : 20000
1	5000	0.976	0.422	1 : 5000
1	10000	0.984	0.265	1 : 10000

10

20

【 0 8 7 8 】

【表 7 2】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	156.25	0.206	0.316	1 : 40000
0.00391	312.5	0.295	0.283	1 : 80000
0.00781	1250	0.384	0.588	1 : 160000
0.00781	2500	0.437	0.794	1 : 320000
0.00781	5000	0.635	0.558	1 : 640000
0.00781	10000	0.747	0.556	1 : 1280000
0.01563	1250	0.384	0.733	1 : 80000
0.01563	2500	0.644	0.356	1 : 160000
0.01563	5000	0.691	0.463	1 : 320000
0.01563	10000	0.849	0.279	1 : 640000
0.03125	156.25	0.476	0.459	1 : 5000
0.03125	312.5	0.425	0.595	1 : 10000
0.03125	625	0.404	0.743	1 : 20000
0.03125	1250	0.492	0.659	1 : 40000
0.03125	2500	0.644	0.475	1 : 80000
0.03125	5000	0.858	0.193	1 : 160000
0.03125	10000	0.914	0.160	1 : 320000
0.0625	156.25	0.563	0.656	1 : 2500
0.0625	312.5	0.640	0.514	1 : 5000
0.0625	625	0.561	0.730	1 : 10000
0.0625	1250	0.704	0.463	1 : 20000
0.0625	2500	0.724	0.498	1 : 40000
0.0625	5000	0.858	0.279	1 : 80000
0.0625	10000	0.934	0.159	1 : 160000
0.125	156.25	0.785	0.534	1 : 1250
0.125	312.5	0.771	0.579	1 : 2500
0.125	625	0.683	0.870	1 : 5000
0.125	1250	0.781	0.590	1 : 10000
0.125	2500	0.860	0.393	1 : 20000
0.125	5000	0.910	0.281	1 : 40000
0.125	10000	0.951	0.180	1 : 80000
0.25	156.25	0.874	0.618	1 : 625
0.25	312.5	0.869	0.645	1 : 1250
0.25	625	0.839	0.799	1 : 2500
0.25	1250	0.903	0.497	1 : 5000
0.25	2500	0.936	0.345	1 : 10000
0.25	5000	0.963	0.220	1 : 20000
0.25	10000	0.979	0.141	1 : 40000
0.5	1250	0.933	0.695	1 : 2500
0.5	2500	0.943	0.606	1 : 5000
0.5	5000	0.968	0.375	1 : 10000
0.5	10000	0.985	0.197	1 : 20000
1	5000	0.973	0.628	1 : 5000
1	10000	0.985	0.383	1 : 10000

【 0 8 7 9 】

10

20

30

40

【表 7 3】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	312.5	0.376	0.547	1 : 800
0.391	625	0.451	0.720	1 : 1600
0.391	1250	0.706	0.403	1 : 3200
0.391	2500	0.724	0.722	1 : 6400
0.781	156.25	0.245	0.789	1 : 200
0.781	312.5	0.368	0.624	1 : 400
0.781	625	0.451	0.753	1 : 800
0.781	1250	0.663	0.515	1 : 1600
0.781	2500	0.706	0.804	1 : 3200
1.563	1250	0.663	0.532	1 : 800
12.5	156.25	0.509	0.840	1 : 12.5
25	312.5	0.615	0.870	1 : 12.5

10

【 0 8 8 0 】

【表 7 4】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	312.5	0.219	0.897	1 : 8000
0.0391	625	0.433	0.604	1 : 16000
0.0781	312.5	0.338	0.543	1 : 4000
0.0781	625	0.433	0.636	1 : 8000
0.1563	312.5	0.445	0.391	1 : 2000
0.1563	625	0.455	0.637	1 : 4000
0.3125	156.25	0.344	0.712	1 : 500
0.3125	312.5	0.367	0.793	1 : 1000
0.625	1250	0.571	0.884	1 : 2000
0.625	2500	0.719	0.844	1 : 4000
1.25	312.5	0.540	0.657	1 : 250
1.25	625	0.589	0.646	1 : 500
1.25	1250	0.674	0.637	1 : 1000
1.25	2500	0.788	0.623	1 : 2000
1.25	5000	0.853	0.793	1 : 4000
2.5	312.5	0.604	0.722	1 : 125
2.5	625	0.695	0.487	1 : 250
2.5	1250	0.793	0.380	1 : 500
2.5	2500	0.848	0.448	1 : 1000
2.5	5000	0.896	0.566	1 : 2000
2.5	10000	0.936	0.691	1 : 4000
5	312.5	0.711	0.568	1 : 62.5
5	625	0.770	0.419	1 : 125
5	1250	0.818	0.393	1 : 250
5	2500	0.867	0.422	1 : 500
5	5000	0.938	0.346	1 : 1000
5	10000	0.959	0.459	1 : 2000
10	625	0.790	0.564	1 : 62.5
10	1250	0.827	0.499	1 : 125
10	2500	0.878	0.445	1 : 250
10	5000	0.911	0.535	1 : 500
10	10000	0.962	0.438	1 : 1000

20

30

40

【 0 8 8 1 】

50

【表 7 5】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00781	156.25	0.250	0.452	1 : 20000
0.00781	312.5	0.357	0.439	1 : 40000
0.01563	156.25	0.337	0.357	1 : 10000
0.01563	312.5	0.344	0.539	1 : 20000
0.01563	625	0.414	0.691	1 : 40000
0.03125	156.25	0.297	0.662	1 : 5000
0.03125	312.5	0.369	0.599	1 : 10000
0.0625	156.25	0.394	0.569	1 : 2500
0.125	312.5	0.471	0.722	1 : 2500
0.125	625	0.552	0.641	1 : 5000
0.125	1250	0.639	0.681	1 : 10000
0.125	2500	0.765	0.675	1 : 20000
0.125	5000	0.840	0.839	1 : 40000
0.25	312.5	0.584	0.602	1 : 1250
0.25	625	0.643	0.549	1 : 2500
0.25	1250	0.739	0.485	1 : 5000
0.25	2500	0.796	0.609	1 : 10000
0.25	5000	0.890	0.579	1 : 20000
0.25	10000	0.945	0.578	1 : 40000
0.5	156.25	0.608	0.814	1 : 313
0.5	312.5	0.721	0.405	1 : 625
0.5	625	0.777	0.332	1 : 1250
0.5	1250	0.821	0.346	1 : 2500
0.5	2500	0.844	0.484	1 : 5000
0.5	5000	0.917	0.451	1 : 10000
0.5	10000	0.955	0.482	1 : 20000
1	312.5	0.749	0.568	1 : 313
1	625	0.788	0.471	1 : 625
1	1250	0.822	0.458	1 : 1250
1	2500	0.897	0.339	1 : 2500
1	5000	0.923	0.438	1 : 5000
1	10000	0.958	0.462	1 : 10000

10

20

30

【 0 8 8 2 】

【表 7 6】

他の抗腫瘍剤：アザシチジン、細胞株：MDS-L				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00781	156.25	0.215	0.537	1 : 20000
0.00781	312.5	0.381	0.383	1 : 40000
0.00781	625	0.374	0.733	1 : 80000
0.01563	2500	0.696	0.801	1 : 160000
0.01563	5000	0.818	0.852	1 : 320000
0.03125	156.25	0.296	0.627	1 : 5000
0.03125	312.5	0.391	0.518	1 : 10000
0.0625	156.25	0.442	0.423	1 : 2500
0.125	625	0.561	0.614	1 : 5000
0.125	1250	0.616	0.741	1 : 10000
0.125	2500	0.768	0.622	1 : 20000
0.125	5000	0.827	0.833	1 : 40000
0.125	10000	0.920	0.720	1 : 80000
0.25	312.5	0.641	0.453	1 : 1250
0.25	625	0.645	0.564	1 : 2500
0.25	1250	0.724	0.527	1 : 5000
0.25	2500	0.810	0.527	1 : 10000
0.25	5000	0.921	0.369	1 : 20000
0.5	156.25	0.611	0.875	1 : 313
0.5	312.5	0.663	0.680	1 : 625
0.5	625	0.745	0.463	1 : 1250
0.5	1250	0.809	0.395	1 : 2500
0.5	2500	0.853	0.439	1 : 5000
0.5	5000	0.929	0.348	1 : 10000
0.5	10000	0.965	0.327	1 : 20000
1	312.5	0.711	0.893	1 : 313
1	625	0.801	0.489	1 : 625
1	1250	0.824	0.497	1 : 1250
1	2500	0.905	0.309	1 : 2500
1	5000	0.930	0.367	1 : 5000
1	10000	0.967	0.315	1 : 10000

10

20

30

【 0 8 8 3 】

【表 7 7】

他の抗腫瘍剤：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.391	2000	0.635	0.566	1 : 5120
3.13	3.2	0.564	0.877	1 : 1.02
3.13	16	0.579	0.824	1 : 5.11
6.25	80	0.786	0.530	1 : 12.8

40

【 0 8 8 4 】

【表 7 8】

他の抗腫瘍剤：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0391	2000	0.528	0.869	1 : 51200
0.313	0.64	0.529	0.852	1 : 2.05
0.625	0.64	0.713	0.730	1 : 1.02
0.625	3.2	0.732	0.660	1 : 5.12
0.625	16	0.701	0.779	1 : 25.6
0.625	80	0.695	0.807	1 : 128

10

【 0 8 8 5】

【表 7 9】

他の抗腫瘍剤：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.00391	16	0.166	0.737	1 : 4090
0.0313	3.2	0.440	0.824	1 : 102
0.0625	80	0.651	0.703	1 : 1280

【 0 8 8 6】

20

【表 8 0】

他の抗腫瘍剤：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00391	3.2	0.265	0.304	1 : 818
0.00391	16	0.292	0.369	1 : 4090
0.00391	80	0.314	0.770	1 : 20500
0.00781	3.2	0.258	0.597	1 : 410

【 0 8 8 7】

【表 8 1】

30

他の抗腫瘍剤：ダウノルビシン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.781	10	0.992	0.283	1 : 12.8
1.563	2.5	0.703	0.654	1 : 1.6
1.563	5	0.773	0.893	1 : 3.2
1.563	10	0.987	0.360	1 : 6.4
3.125	2.5	0.703	0.869	1 : 0.8
3.125	5	0.894	0.611	1 : 1.6
3.125	10	0.994	0.256	1 : 3.2
6.25	5	0.894	0.733	1 : 0.8
6.25	10	0.996	0.214	1 : 1.6
12.5	1.25	0.853	0.851	1 : 0.1
12.5	2.5	0.878	0.834	1 : 0.2
12.5	5	0.942	0.616	1 : 0.4
12.5	10	0.997	0.191	1 : 0.8
25	2.5	0.929	0.832	1 : 0.1
25	5	0.966	0.572	1 : 0.2
25	10	0.998	0.165	1 : 0.4
50	5	0.971	0.751	1 : 0.1
50	10	0.999	0.124	1 : 0.2
100	10	0.998	0.250	1 : 0.1

40

50

【 0 8 8 8 】

【 表 8 2 】

他の抗腫瘍剤：ダウノルビシン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0781	10	0.986	0.823	1 : 128
0.1563	10	0.986	0.824	1 : 64
0.3125	5	0.894	0.771	1 : 16
0.3125	10	0.995	0.622	1 : 32
0.625	0.625	0.706	0.875	1 : 1
0.625	1.25	0.751	0.767	1 : 2
0.625	2.5	0.801	0.778	1 : 4
0.625	5	0.893	0.830	1 : 8
0.625	10	0.995	0.645	1 : 16
1.25	0.1563	0.835	0.517	1 : 0.125
1.25	0.3125	0.828	0.581	1 : 0.25
1.25	0.625	0.827	0.640	1 : 0.5
1.25	1.25	0.838	0.681	1 : 1
1.25	2.5	0.870	0.701	1 : 2
1.25	5	0.940	0.697	1 : 4
1.25	10	0.996	0.594	1 : 8
2.5	0.1563	0.866	0.705	1 : 0.0625
2.5	0.3125	0.886	0.562	1 : 0.125
2.5	0.625	0.879	0.664	1 : 0.25
2.5	1.25	0.905	0.554	1 : 0.5
2.5	2.5	0.925	0.582	1 : 1
2.5	5	0.960	0.638	1 : 2
2.5	10	0.996	0.596	1 : 4
5	0.1563	0.912	0.692	1 : 0.0313
5	0.3125	0.928	0.523	1 : 0.0625
5	0.625	0.916	0.705	1 : 0.125
5	1.25	0.931	0.609	1 : 0.25
5	2.5	0.943	0.634	1 : 0.5
5	5	0.968	0.648	1 : 1
5	10	0.995	0.636	1 : 2
10	0.313	0.934	0.880	1 : 0.0313
10	0.625	0.944	0.721	1 : 0.0625
10	1.25	0.942	0.834	1 : 0.125
10	2.5	0.947	0.886	1 : 0.25
10	5	0.969	0.756	1 : 0.5
10	10	0.997	0.558	1 : 1

10

20

30

【 0 8 8 9 】

【表 8 3】

他の抗腫瘍剤：ダウノルビシン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.01563	10	0.950	0.859	1 : 640
0.03125	5	0.768	0.826	1 : 160
0.03125	10	0.967	0.779	1 : 320
0.0625	10	0.980	0.697	1 : 160
0.125	0.3125	0.730	0.795	1 : 2.5
0.125	0.625	0.729	0.842	1 : 5
0.125	1.25	0.756	0.849	1 : 10
0.25	10	0.987	0.708	1 : 40
0.5	10	0.992	0.687	1 : 20
1	10	0.993	0.814	1 : 10

10

【 0 8 9 0 】

【表 8 4】

他の抗腫瘍剤：ダウノルビシン、細胞株：Kasumi-1				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.00781	10	0.974	0.790	1 : 1280
0.01563	10	0.983	0.702	1 : 640
0.03125	10	0.977	0.778	1 : 320
0.0625	10	0.983	0.724	1 : 160
0.125	10	0.990	0.635	1 : 80
0.25	5	0.937	0.873	1 : 20
0.25	10	0.995	0.533	1 : 40
0.5	10	0.997	0.481	1 : 20
1	10	0.994	0.713	1 : 10

20

【 0 8 9 1 】

この結果から、ビフェニル化合物は、代謝拮抗剤であるシタラピン、デシタピン、アザシチジン、全トランス型レチノイン酸であるトレチノイン（ATRA）、又は抗腫瘍抗生物質であるダウノルビシンと併用することにより、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが示された。

30

【 0 8 9 2 】

試験例 5 ヒト小細胞肺癌株を用いたビフェニル化合物と他の抗腫瘍剤の組み合わせ（*in vitro*）

各試薬の入手元、腫瘍細胞株の入手元、使用培地、細胞播種数は以下の表に示した。

【 0 8 9 3 】

【表 8 5】

試薬	入手元
ウシ胎仔血清（FBS）	Biological Industries
RPMI-1640培地	GIBCO
F-12K培地	GIBCO
シスプラチン	SIGMA-ALDRICH
カルボプラチン	SIGMA-ALDRICH
エトポシド	SIGMA-ALDRICH
パクリタキセル	和光純薬工業株式会社
SN-38	東京化成工業株式会社

40

【 0 8 9 4 】

【表 8 6】

腫瘍細胞株 (由来)	細胞株の入手元	培地	1 ウェルあたりの 播種細胞数 (個)
NCI-H1417 (ヒト小細胞肺癌)	ATCC	10% FBSを含むRPMI-1640培地	5000
NCI-H510A (ヒト小細胞肺癌)	ATCC	10% FBSを含むF-12K培地	7500

【0895】

細胞は、96ウェル培養プレート(NUNC)に100 μ L/ウェルで播種した。細胞を播種したプレートは37、5%CO₂に設定したインキュベーター内で培養した。播種翌日に、ビフェニル化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物を種々濃度の組み合わせで混合した薬液を細胞に添加した。詳細には、10%FBSを含むRPMI-1640培地、又は10%FBSを含むF-12K培地を用いて、ビフェニル化合物(実施例化合物37、166、177、273)は8段階の系列希釈液(0nMを含む)、他の抗腫瘍効果を有する化合物についても8段階の系列希釈液(0nMを含む)を調製した。各化合物の系列希釈液を等量分注した薬液を1対1の比で混合し、総当たり組み合わせで、計64通りの混合薬液を調製した。下記の表に各薬剤の最高濃度(最終濃度で表示)及び公比を示した。この混合薬液を100 μ L/ウェル(N=1)にてプレートに添加後、さらに37、5%CO₂条件にて10日間培養した。10日後に各ウェルから培養上清100 μ Lを抜き、100 μ Lの細胞培養液が残るようにした。残った細胞培養液100 μ Lに対し、Cell Titer - Glo 2.0 Assay (Promega、Cat#: G9242)を100 μ L/ウェル添加した。化学発光の測定は試験例4と同様である。

10

20

【0896】

【表 8 7】

他の抗腫瘍効果を有する化合物			ビフェニル化合物			腫瘍細胞株
名称	最大濃度 (nM)	公比	名称	最大濃度 (nM)	公比	
シスプラチン	500	2	実施例化合物37	30	2	NCI-H1417, NCI-H510A
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
カルボプラチン	25000	2	実施例化合物37	30	2	NCI-H510A
			実施例化合物166	3	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
SN-38	1	2	実施例化合物37	30	2	NCI-H1417, NCI-H510A
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
エトポシド	100	2	実施例化合物37	30	2	NCI-H1417
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
パクリタキセル	10	2	実施例化合物37	30	2	NCI-H1417
	4	1.25	実施例化合物166	3	2	
	4		実施例化合物177	1	2	
	4		実施例化合物273	1	2	

30

40

【0897】

50

薬剤の併用による効果増強については、公知の文献 (Trends Pharmacol Sci . , 4 , 450 - 454 , 1983、 Pharmacol Rev . , 58 (3) , 621 - 81 , 2006) に記載の方法に準じ評価した。

具体的な方法及び併用効果の判定方法は試験例4と同様である。

【0898】

結果を以下の表に示した。

【0899】

【表88】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	250	0.52	0.437	1 : 267
0.938	500	0.70	0.195	1 : 533
1.88	250	0.54	0.475	1 : 133
1.88	500	0.75	0.166	1 : 267
3.75	125	0.46	0.784	1 : 33.3
3.75	250	0.61	0.450	1 : 66.7
3.75	500	0.82	0.143	1 : 133
7.50	250	0.73	0.398	1 : 33.3
7.50	500	0.89	0.134	1 : 66.7
15	125	0.74	0.679	1 : 8.33
15	250	0.83	0.409	1 : 16.7
15	500	0.93	0.156	1 : 33.3
30	125	0.87	0.587	1 : 4.17
30	250	0.89	0.492	1 : 8.33
30	500	0.96	0.175	1 : 16.7

10

20

【0900】

【表89】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.313	7.81	0.20	0.830	1 : 25
0.313	15.6	0.26	0.700	1 : 50
0.625	125	0.56	0.696	1 : 200
0.625	250	0.70	0.566	1 : 400
0.625	500	0.88	0.288	1 : 800
1.25	7.81	0.58	0.706	1 : 6.25
1.25	15.6	0.55	0.804	1 : 12.5
1.25	31.3	0.60	0.710	1 : 25
1.25	62.5	0.58	0.838	1 : 50
1.25	125	0.68	0.670	1 : 100
1.25	250	0.80	0.477	1 : 200
1.25	500	0.92	0.243	1 : 400
2.5	7.81	0.70	0.899	1 : 3.12
2.5	15.6	0.73	0.804	1 : 6.25
2.5	31.3	0.71	0.894	1 : 12.5
2.5	62.5	0.73	0.859	1 : 25
2.5	125	0.78	0.737	1 : 50
2.5	250	0.88	0.444	1 : 100
2.5	500	0.94	0.272	1 : 200
5	250	0.90	0.659	1 : 50
5	500	0.95	0.384	1 : 100
10	500	0.96	0.568	1 : 50

30

40

50

【 0 9 0 1 】

【 表 9 0 】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0156	31.3	0.19	0.751	1 : 2000
0.0625	500	0.78	0.478	1 : 8000
0.125	250	0.65	0.732	1 : 2000
0.125	500	0.89	0.259	1 : 4000
0.25	62.5	0.68	0.756	1 : 250
0.25	125	0.71	0.716	1 : 500
0.25	250	0.84	0.389	1 : 1000
0.25	500	0.95	0.146	1 : 2000
0.5	15.6	0.79	0.747	1 : 31.3
0.5	31.3	0.80	0.710	1 : 62.5
0.5	62.5	0.78	0.831	1 : 125
0.5	125	0.85	0.535	1 : 250
0.5	250	0.87	0.501	1 : 500
0.5	500	0.95	0.211	1 : 1000
1	125	0.90	0.615	1 : 125
1	250	0.92	0.506	1 : 250
1	500	0.96	0.266	1 : 500

10

20

【 0 9 0 2 】

【 表 9 1 】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0313	500	0.73	0.321	1 : 16000
0.0625	250	0.55	0.791	1 : 4000
0.0625	500	0.83	0.181	1 : 5000
0.125	250	0.78	0.314	1 : 2000
0.125	500	0.90	0.133	1 : 4000
0.25	7.81	0.70	0.698	1 : 31.3
0.25	15.6	0.68	0.768	1 : 62.5
0.25	31.3	0.73	0.621	1 : 125
0.25	62.5	0.70	0.733	1 : 250
0.25	125	0.78	0.511	1 : 500
0.25	250	0.86	0.315	1 : 1000
0.25	500	0.94	0.133	1 : 2000
0.5	31.3	0.80	0.851	1 : 62.5
0.5	62.5	0.82	0.760	1 : 125
0.5	125	0.82	0.773	1 : 250
0.5	250	0.89	0.460	1 : 500
0.5	500	0.95	0.209	1 : 1000
1	125	0.89	0.889	1 : 125
1	250	0.92	0.647	1 : 250
1	500	0.96	0.328	1 : 500

30

40

【 0 9 0 3 】

【表 9 2】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	500	0.54	0.169	1 : 533
1.875	250	0.37	0.606	1 : 133
1.875	500	0.68	0.165	1 : 267
3.75	250	0.57	0.496	1 : 66.7
3.75	500	0.80	0.180	1 : 133
7.5	125	0.63	0.775	1 : 16.7
7.5	250	0.75	0.464	1 : 33.3
8	500	0.90	0.172	1 : 66.7
15	250	0.87	0.448	1 : 16.7
15	500	0.93	0.241	1 : 33.3
30	125	0.87	0.896	1 : 4.17
30	250	0.88	0.825	1 : 8.33
30	500	0.96	0.283	1 : 16.7

10

【0904】

【表 9 3】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.313	250	0.47	0.483	1 : 800
0.313	500	0.77	0.129	1 : 1600
0.625	7.81	0.42	0.667	1 : 12.5
0.625	15.6	0.36	0.842	1 : 25
0.625	31.3	0.57	0.408	1 : 80
0.625	62.5	0.49	0.563	1 : 100
0.625	125	0.55	0.481	1 : 200
0.625	250	0.69	0.295	1 : 400
0.625	500	0.82	0.162	1 : 800
1.25	7.81	0.61	0.691	1 : 6.25
1.25	15.6	0.62	0.669	1 : 12.5
1.25	31.3	0.66	0.581	1 : 25
1.25	62.5	0.70	0.502	1 : 50
1.25	125	0.74	0.430	1 : 100
1.25	250	0.85	0.241	1 : 200
1.25	500	0.93	0.118	1 : 400
2.5	7.81	0.73	0.871	1 : 3.12
2.5	15.6	0.73	0.872	1 : 6.24
2.5	31.3	0.77	0.730	1 : 12.5
2.5	62.5	0.79	0.664	1 : 25
2.5	125	0.85	0.472	1 : 50
2.5	250	0.90	0.320	1 : 100
2.5	500	0.95	0.171	1 : 200
5	62.5	0.86	0.876	1 : 12.5
5	125	0.87	0.816	1 : 25
5	250	0.91	0.578	1 : 50
5	500	0.96	0.280	1 : 100
10	500	0.96	0.558	1 : 50

20

30

40

【0905】

【表 9 4】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0313	250	0.34	0.741	1 : 8000
0.0313	500	0.53	0.342	1 : 16000
0.0625	500	0.74	0.194	1 : 8000
0.125	125	0.58	0.630	1 : 1000
0.125	250	0.68	0.446	1 : 2000
0.125	500	0.89	0.144	1 : 4000
0.25	15.6	0.67	0.880	1 : 62.5
0.25	31.3	0.70	0.786	1 : 125
0.25	62.5	0.73	0.698	1 : 250
0.25	125	0.79	0.533	1 : 500
0.25	250	0.86	0.357	1 : 1000
0.25	500	0.94	0.165	1 : 2000
0.5	62.5	0.85	0.758	1 : 125
0.5	125	0.86	0.710	1 : 250
0.5	250	0.92	0.425	1 : 500
0.5	500	0.96	0.232	1 : 1000
1	250	0.94	0.658	1 : 250
1	500	0.97	0.363	1 : 500

10

20

【 0 9 0 6 】

【表 9 5】

他の抗腫瘍剤：シスプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0313	250	0.26	0.895	1 : 8000
0.0313	500	0.57	0.162	1 : 16000
0.0625	250	0.42	0.526	1 : 4000
0.0625	500	0.74	0.164	1 : 8000
0.125	31.3	0.51	0.705	1 : 250
0.125	62.5	0.56	0.603	1 : 500
0.125	125	0.57	0.587	1 : 1000
0.125	250	0.72	0.348	1 : 2000
0.125	500	0.89	0.142	1 : 4000
0.25	7.81	0.69	0.777	1 : 31.3
0.25	15.6	0.71	0.722	1 : 62.5
0.25	31.3	0.66	0.865	1 : 125
0.25	62.5	0.74	0.642	1 : 250
0.25	125	0.80	0.492	1 : 500
0.25	250	0.85	0.375	1 : 1000
0.25	500	0.94	0.170	1 : 2000
0.5	125	0.86	0.704	1 : 250
0.5	250	0.90	0.523	1 : 500
0.5	500	0.96	0.244	1 : 1000
1	500	0.97	0.386	1 : 500

30

40

【 0 9 0 7 】

【表 9 6】

他の抗腫瘍剤：カルボプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	1563	0.94	0.824	1 : 1670
1.88	1563	0.96	0.716	1 : 831
3.75	781	0.75	0.853	1 : 208
3.75	1563	0.97	0.653	1 : 417
7.5	391	0.64	0.869	1 : 52
7.5	781	0.88	0.648	1 : 104
7.5	1563	0.99	0.447	1 : 208
15	391	0.79	0.773	1 : 26
15	781	0.92	0.611	1 : 52
15	1563	0.99	0.458	1 : 104
30	781	0.95	0.581	1 : 26
30	1563	0.99	0.479	1 : 52

10

【 0 9 0 8 】

【表 9 7】

他の抗腫瘍剤：カルボプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0938	391	0.42	0.880	1 : 4160
0.0938	781	0.71	0.849	1 : 8330
0.0938	1563	0.97	0.622	1 : 16700
0.188	391	0.60	0.747	1 : 2080
0.188	781	0.85	0.647	1 : 4160
0.188	1563	0.99	0.421	1 : 8310
0.375	391	0.76	0.634	1 : 1040
0.375	781	0.91	0.554	1 : 2080
0.375	1563	0.99	0.425	1 : 4170
0.75	391	0.84	0.644	1 : 521
0.75	781	0.93	0.562	1 : 1041
0.75	1563	0.99	0.436	1 : 2080
1.5	391	0.88	0.771	1 : 260
1.5	781	0.95	0.573	1 : 521
1.5	1563	0.99	0.456	1 : 1040
3	781	0.96	0.666	1 : 260

20

30

【 0 9 0 9 】

【表 9 8】

他の抗腫瘍剤：カルボプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0313	3125	0.99	0.880	1 : 100000
0.0625	1563	0.95	0.780	1 : 25000
0.125	781	0.76	0.865	1 : 6250
0.125	1563	0.98	0.581	1 : 12500
0.25	391	0.76	0.743	1 : 1560
0.25	781	0.90	0.670	1 : 3120
0.25	1563	0.99	0.478	1 : 6250
0.5	391	0.83	0.897	1 : 781
0.5	781	0.94	0.664	1 : 1560
0.5	1563	0.99	0.514	1 : 3130
1	781	0.95	0.840	1 : 781
1	1563	0.99	0.587	1 : 1560

10

【 0 9 1 0】

【表 9 9】

他の抗腫瘍剤：カルボプラチン、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0625	1563	0.95	0.790	1 : 250000
0.125	781	0.79	0.868	1 : 6250
0.125	1563	0.98	0.558	1 : 12500
0.25	391	0.78	0.739	1 : 1560
0.25	781	0.90	0.648	1 : 3130
0.25	1563	0.99	0.436	1 : 6250
0.5	391	0.86	0.724	1 : 781
0.5	781	0.94	0.574	1 : 1560
0.5	1563	0.99	0.448	1 : 3130
1	781	0.95	0.650	1 : 781
1	1563	0.99	0.471	1 : 1560

20

30

【 0 9 1 1】

【表 1 0 0】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	1	0.968	0.302	1 : 1.07
1.88	1	0.978	0.217	1 : 0.532
3.75	0.5	0.862	0.688	1 : 0.133
3.75	1	0.986	0.148	1 : 0.267
7.5	1	0.992	0.092	1 : 0.133
15	0.0313	0.785	0.805	1 : 0.00209
15	0.0625	0.806	0.743	1 : 0.00417
15	0.125	0.860	0.545	1 : 0.00833
15	0.25	0.907	0.425	1 : 0.0167
15	0.5	0.972	0.179	1 : 0.0333
30	0.0313	0.915	0.420	1 : 0.00104
30	0.0625	0.866	0.813	1 : 0.00208
30	0.125	0.907	0.548	1 : 0.00417
30	0.25	0.954	0.281	1 : 0.00833
30	0.5	0.980	0.160	1 : 0.0167
30	1	0.996	0.056	1 : 0.0333

40

50

【 0 9 1 2 】

【 表 1 0 1 】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.313	0.5	0.815	0.715	1 : 1.6
0.313	1	0.983	0.159	1 : 3.19
0.625	0.5	0.910	0.394	1 : 0.8
0.625	1	0.989	0.115	1 : 1.6
1.25	0.125	0.729	0.799	1 : 0.1
1.25	0.25	0.830	0.602	1 : 0.2
1.25	0.5	0.949	0.276	1 : 0.4
1.25	1	0.993	0.084	1 : 0.8
2.5	0.25	0.874	0.659	1 : 0.1
2.5	0.5	0.958	0.300	1 : 0.2
2.5	1	0.993	0.095	1 : 0.4
5	0.5	0.967	0.346	1 : 0.2
5	1	0.994	0.103	1 : 0.2
10	0.5	0.974	0.443	1 : 0.05
10	1	0.995	0.120	1 : 0.1

10

【 0 9 1 3 】

【 表 1 0 2 】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0313	1	0.956	0.227	1 : 32
0.0625	0.5	0.778	0.826	1 : 8
0.0625	1	0.977	0.141	1 : 16
0.125	0.5	0.883	0.498	1 : 4
0.125	1	0.989	0.101	1 : 8
0.25	0.5	0.938	0.421	1 : 2
0.25	1	0.990	0.147	1 : 4
0.5	0.5	0.951	0.598	1 : 1
0.5	1	0.992	0.222	1 : 2
1	1	0.994	0.351	1 : 1

30

【 0 9 1 4 】

【表 1 0 3】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0313	1	0.960	0.228	1 : 32
0.0625	0.5	0.833	0.546	1 : 8
0.0625	1	0.985	0.098	1 : 16
0.125	0.125	0.625	0.831	1 : 1
0.125	0.25	0.752	0.654	1 : 2
0.125	0.5	0.914	0.322	1 : 4
0.125	1	0.990	0.073	1 : 8
0.25	0.0313	0.764	0.617	1 : 0.125
0.25	0.0625	0.759	0.675	1 : 0.25
0.25	0.125	0.760	0.755	1 : 0.5
0.25	0.25	0.851	0.537	1 : 1
0.25	0.5	0.960	0.199	1 : 2
0.25	1	0.992	0.070	1 : 4
0.5	0.25	0.876	0.721	1 : 0.5
0.5	0.5	0.959	0.295	1 : 1
0.5	1	0.992	0.089	1 : 2
1	0.25	0.935	0.662	1 : 0.25
1	0.5	0.973	0.321	1 : 0.5
1	1	0.993	0.113	1 : 1

10

20

【 0 9 1 5】

【表 1 0 4】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	1	0.516	0.337	1 : 1.07
1.88	1	0.615	0.419	1 : 0.532
3.75	1	0.775	0.379	1 : 0.267
7.5	1	0.874	0.371	1 : 0.133
15	0.5	0.860	0.840	1 : 0.0333
15	1	0.937	0.340	1 : 0.0667
30	0.5	0.924	0.835	1 : 0.0167
30	1	0.968	0.328	1 : 0.0333

30

【 0 9 1 6】

【表105】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.313	1	0.629	0.363	1 : 3.19
0.625	0.25	0.503	0.735	1 : 0.4
0.625	0.5	0.551	0.660	1 : 0.8
0.625	1	0.809	0.215	1 : 1.6
1.25	0.0156	0.651	0.702	1 : 0.0125
1.25	0.0313	0.625	0.792	1 : 0.025
1.25	0.0625	0.662	0.674	1 : 0.05
1.25	0.125	0.661	0.686	1 : 0.1
1.25	0.25	0.701	0.581	1 : 0.2
1.25	0.5	0.771	0.419	1 : 0.4
1.25	1	0.872	0.222	1 : 0.8
2.5	0.0156	0.760	0.804	1 : 0.00624
2.5	0.0313	0.758	0.815	1 : 0.0125
2.5	0.0625	0.786	0.692	1 : 0.025
2.5	0.125	0.781	0.719	1 : 0.05
2.5	0.25	0.785	0.711	1 : 0.1
2.5	0.5	0.827	0.551	1 : 0.2
2.5	1	0.934	0.187	1 : 0.4
5	0.25	0.863	0.792	1 : 0.05
5	0.5	0.865	0.789	1 : 0.1
5	1	0.954	0.237	1 : 0.2
10	1	0.959	0.406	1 : 0.1

10

20

【0917】

【表106】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0313	1	0.367	0.205	1 : 32
0.0625	0.5	0.260	0.553	1 : 8
0.0625	1	0.514	0.271	1 : 16
0.125	0.0156	0.361	0.767	1 : 0.125
0.125	0.0313	0.321	0.852	1 : 0.25
0.125	0.0625	0.321	0.853	1 : 0.5
0.125	0.125	0.308	0.886	1 : 1
0.125	0.25	0.403	0.694	1 : 2
0.125	0.5	0.496	0.556	1 : 4
0.125	1	0.785	0.258	1 : 8
0.25	0.0156	0.677	0.714	1 : 0.0625
0.25	0.0313	0.616	0.834	1 : 0.125
0.25	0.0625	0.619	0.828	1 : 0.25
0.25	0.125	0.609	0.849	1 : 0.5
0.25	0.25	0.699	0.672	1 : 1
0.25	0.5	0.725	0.624	1 : 2
0.25	1	0.906	0.293	1 : 4
0.5	0.5	0.855	0.781	1 : 1
0.5	1	0.924	0.512	1 : 2
1	1	0.954	0.750	1 : 1

30

40

【0918】

【表 1 0 7】

他の抗腫瘍剤：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0313	1	0.486	0.255	1 : 32
0.0625	0.5	0.326	0.800	1 : 8
0.0625	1	0.614	0.271	1 : 16
0.125	0.25	0.446	0.886	1 : 2
0.125	0.5	0.607	0.516	1 : 4
0.125	1	0.824	0.204	1 : 8
0.25	0.0625	0.707	0.698	1 : 0.25
0.25	0.125	0.682	0.770	1 : 0.5
0.25	0.25	0.706	0.702	1 : 1
0.25	0.5	0.791	0.483	1 : 2
0.25	1	0.903	0.229	1 : 4
0.5	0.5	0.858	0.654	1 : 1
0.5	1	0.942	0.289	1 : 2
1	1	0.947	0.535	1 : 1

10

【 0 9 1 9 】

【表 1 0 8】

他の抗腫瘍剤：エトポシド、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.938	100	0.56	0.588	1 : 106
1.88	100	0.64	0.472	1 : 53.2
3.75	100	0.68	0.518	1 : 26.7
7.5	50	0.62	0.833	1 : 6.67
7.5	100	0.80	0.423	1 : 13.3
15	50	0.78	0.748	1 : 3.33
15	100	0.89	0.388	1 : 6.67
30	25	0.86	0.875	1 : 0.833
30	50	0.88	0.766	1 : 1.67
30	100	0.95	0.348	1 : 3.33

20

30

【 0 9 2 0 】

【表 1 0 9】

他の抗腫瘍剤：エトポシド、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.156	25	0.35	0.792	1 : 160
0.156	50	0.41	0.729	1 : 320
0.313	50	0.50	0.674	1 : 160
0.313	100	0.65	0.353	1 : 320
0.625	50	0.57	0.819	1 : 80
0.625	100	0.74	0.344	1 : 160
1.25	50	0.79	0.442	1 : 40
2.5	25	0.79	0.862	1 : 10
2.5	50	0.84	0.589	1 : 20
2.5	100	0.92	0.238	1 : 40
5	25	0.88	0.791	1 : 5
5	50	0.88	0.793	1 : 10
5	100	0.94	0.330	1 : 20
10	50	0.93	0.794	1 : 5

40

【 0 9 2 1 】

50

【表 1 1 0】

他の抗腫瘍剤：エトポシド、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0625	100	0.62	0.817	1 : 1600
0.125	50	0.60	0.779	1 : 400
0.125	100	0.73	0.697	1 : 800
0.25	50	0.80	0.606	1 : 200
0.25	100	0.89	0.443	1 : 400
0.5	50	0.86	0.786	1 : 100
0.5	100	0.92	0.562	1 : 200

10

【 0 9 2 2】

【表 1 1 1】

他の抗腫瘍剤：エトポシド、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0156	50	0.31	0.887	1 : 3200
0.0313	100	0.51	0.531	1 : 3200
0.0625	100	0.63	0.404	1 : 1600
0.125	25	0.48	0.797	1 : 200
0.125	50	0.64	0.527	1 : 400
0.125	100	0.80	0.308	1 : 800
0.25	1.56	0.71	0.728	1 : 6025
0.25	3.13	0.69	0.776	1 : 12.5
0.25	6.25	0.66	0.853	1 : 25
0.25	12.5	0.67	0.836	1 : 50
0.25	25	0.72	0.726	1 : 100
0.25	50	0.80	0.550	1 : 200
0.25	100	0.89	0.349	1 : 400
0.5	50	0.87	0.767	1 : 100
0.5	100	0.93	0.492	1 : 200
1	100	0.95	0.775	1 : 100

20

30

【 0 9 2 3】

【表 1 1 2】

他の抗腫瘍剤：パクリタキセル、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
0.469	2.5	0.556	0.455	1 : 5.33
0.469	5	0.910	0.615	1 : 10.7
0.938	2.5	0.548	0.512	1 : 2.67
0.938	5	0.909	0.626	1 : 5.33
1.88	2.5	0.589	0.584	1 : 1.33
1.88	5	0.920	0.632	1 : 2.66
3.75	2.5	0.586	0.777	1 : 0.667
3.75	5	0.931	0.648	1 : 1.333
7.5	2.5	0.769	0.749	1 : 0.333
7.5	5	0.942	0.685	1 : 0.667
15.0	5	0.958	0.723	1 : 0.333
15.0	10	0.987	0.989	1 : 0.667

40

【 0 9 2 4】

【表 1 1 3】

他の抗腫瘍剤：パクリタキセル、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.0469	1.05	0.829	0.365	1 : 22.4
0.0469	2.05	0.882	0.621	1 : 43.70
0.0938	1.05	0.851	0.368	1 : 11.20
0.0938	2.05	0.897	0.607	1 : 21.90
0.0938	4	0.905	1.158	1 : 42.60
0.188	1.05	0.896	0.344	1 : 5.59
0.188	2.05	0.918	0.582	1 : 10.9
0.188	4	0.921	1.112	1 : 21.3
0.375	1.05	0.574	1.423	1 : 2.80
0.375	2.05	0.933	0.571	1 : 5.47
0.375	4	0.946	1.007	1 : 10.7
0.75	1.64	0.731	1.459	1 : 2.19
0.75	2.05	0.872	0.924	1 : 2.73
1.5	1.05	0.785	1.519	1 : 0.70
1.5	2.05	0.963	0.547	1 : 1.37
1.5	2.56	0.941	0.831	1 : 1.71
1.5	3.2	0.963	0.819	1 : 2.13
1.5	4	0.963	1.021	1 : 2.67
3	1.31	0.805	2.445	1 : 0.44
3	1.64	0.845	1.967	1 : 0.55
3	2.05	0.920	1.146	1 : 0.68
3	4	0.967	1.036	1 : 1.33

【 0 9 2 5 】

10

20

【表 1 1 4】

他の抗腫瘍剤：パクリタキセル、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0157	1.05	0.878	0.347	1 : 66.9
0.0157	2.05	0.890	0.661	1 : 131.0
0.0313	1.05	0.865	0.358	1 : 33.5
0.0313	2.05	0.884	0.660	1 : 65.5
0.0313	4	0.919	1.168	1 : 128.0
0.0625	1.05	0.878	0.370	1 : 16.8
0.0625	2.05	0.893	0.670	1 : 32.8
0.0625	4	0.906	1.255	1 : 64.0
0.125	1.05	0.365	2.248	1 : 8.4
0.125	2.05	0.910	0.652	1 : 16.4
0.125	4	0.924	1.186	1 : 32.0
0.25	1.05	0.924	0.368	1 : 4.2
0.25	1.31	0.621	1.525	1 : 5.24
0.25	1.64	0.685	1.383	1 : 6.56
0.25	2.05	0.849	0.943	1 : 8.20
0.25	4	0.946	1.093	1 : 16.00
0.5	1.05	0.754	1.274	1 : 2.10
0.5	2.05	0.953	0.589	1 : 4.10
0.5	2.56	0.940	0.808	1 : 5.12
0.5	3.2	0.953	0.909	1 : 6.40
0.5	4	0.954	1.129	1 : 8.00
1	1.31	0.832	1.436	1 : 1.31
1	1.64	0.841	1.472	1 : 1.64
1	2.05	0.920	0.946	1 : 2.05
1	4	0.964	1.057	1 : 4.00

10

20

【 0 9 2 6 】

【表 1 1 5】

他の抗腫瘍剤：パクリタキセル、細胞株：NCI-H1417				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0157	1.05	0.846	0.387	1 : 66.9
0.0157	2.05	0.880	0.694	1 : 130.0
0.0313	1.05	0.844	0.395	1 : 33.5
0.0313	2.05	0.859	0.726	1 : 65.5
0.0313	4	0.895	1.285	1 : 128.0
0.0625	1.05	0.864	0.41	1 : 16.8
0.0625	2.05	0.885	0.711	1 : 32.8
0.0625	4	0.909	1.266	1 : 64.0
0.125	1.05	0.365	2.212	1 : 8.40
0.125	2.05	0.915	0.667	1 : 16.4
0.125	4	0.936	1.144	1 : 32.0
0.25	1.05	0.934	0.382	1 : 4.20
0.25	1.31	0.727	1.170	1 : 5.24
0.25	1.64	0.733	1.307	1 : 6.56
0.25	2.05	0.860	0.985	1 : 8.20
0.25	4	0.949	1.101	1 : 16.00
0.5	1.05	0.729	1.559	1 : 2.10
0.5	2.05	0.948	0.677	1 : 4.10
0.5	2.56	0.934	0.918	1 : 5.12
0.5	3.2	0.948	1.003	1 : 6.40
0.5	4	0.959	1.130	1 : 8.00
1	1.31	0.794	2.169	1 : 1.31
1	1.64	0.804	2.185	1 : 1.64
1	4	0.961	1.182	1 : 4.00

10

20

【0927】

この結果から、ビフェニル化合物は、プラチナ系薬剤であるシスプラチン、カルボプラチン、又は植物アルカロイド系薬剤であるSN-38（イリノテカンの活性代謝物）、エトポシド、パクリタキセルと併用することにより、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが示された。

30

【0928】

試験例6 ヒトAML細胞株を用いたビフェニル化合物と他の抗腫瘍剤の組み合わせ（*in vitro*）

各試薬の入手元、腫瘍細胞株の入手元、使用培地、細胞播種数は以下の表に示した。

【0929】

【表 1 1 6】

試薬	入手元
ウシ胎仔血清（FBS）	Biological Industries
RPMI-1640培地	GIBCO
グアデシタビン	AdooQ Bioscience
RG7388	ChemScene

40

【0930】

【表 1 1 7】

腫瘍細胞株 (由来)	細胞株の入手元	培地	1 ウェルあたりの 播種細胞数 (個)
MOLM-13 (ヒトAML株)	DSMZ	10%FBSを含むRPMI-1640培地	100

【0931】

細胞は、96ウェル培養プレート(NUNC)に100 μ L/ウェルで播種した。細胞を播種したプレートは37、5%CO₂に設定したインキュベーター内で培養した。播種当日に、ビフェニル化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物を種々濃度の組み合わせで混合した薬液を細胞に添加した。詳細には、10%FBSを含むRPMI-1640培地を用いて、ビフェニル化合物(実施例化合物37、166、177、273)は8段階の系列希釈液(0nMを含む)、他の抗腫瘍効果を有する化合物についても8段階の系列希釈液(0nMを含む)を調製した。下記の表に各薬剤の最高濃度(最終濃度で表示)及び公比を示した。

10

【0932】

系列希釈液の作製以降の作業については試験例5と同様である。

【0933】

【表 1 1 8】

他の抗腫瘍効果を有する化合物			ビフェニル化合物			腫瘍細胞株
名称	最大濃度 (nM)	公比	名称	最大濃度 (nM)	公比	
RG7388	15	1.5	実施例化合物37	50	2	MOLM-13
			実施例化合物166	5	2	
			実施例化合物177	1	2	
			実施例化合物273	1	2	
ガアデシタビン	10	2	実施例化合物37	100	2	MOLM-13
			実施例化合物166	10	2	
			実施例化合物177	3	2	
			実施例化合物273	3	2	

20

30

【0934】

薬剤の併用による効果増強については、公知の文献(Trends Pharmacol. Sci., 4, 450-454, 1983、Pharmacol Rev., 58(3), 621-81, 2006)に記載の方法に準じ評価した。

具体的な方法及び併用効果の判定方法は試験例4と同様である。

【0935】

結果を以下の表に示す。

【0936】

【表 1 1 9】

他の抗腫瘍剤：RG7388、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
3.13	2.63	0.373	0.683	1 : 0.842
6.25	5.27	0.801	0.465	1 : 0.843

40

【0937】

【表 1 2 0】

他の抗腫瘍剤：RG7388、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.156	1.32	0.244	0.605	1 : 8.46
0.313	2.63	0.572	0.553	1 : 8.4
0.625	5.26	0.927	0.320	1 : 8.42

【 0 9 3 8 】

【表 1 2 1】

他の抗腫瘍剤：RG7388、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.125	2.63	0.797	0.209	1 : 21

【 0 9 3 9 】

【表 1 2 2】

他の抗腫瘍剤：RG7388、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0625	2.63	0.477	0.712	1 : 42.1

【 0 9 4 0 】

【表 1 2 3】

他の抗腫瘍剤：グアデシタビン、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物37 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物37：他の抗腫瘍剤)
1.56	2.5	0.290	0.872	1 : 1.6
1.56	5	0.734	0.807	1 : 3.2
3.13	2.5	0.648	0.520	1 : 0.8
3.13	5	0.749	0.810	1 : 1.6
3.13	10	0.992	0.452	1 : 3.2
6.25	1.25	0.592	0.425	1 : 0.2
6.25	2.5	0.706	0.526	1 : 0.4
6.25	5	0.833	0.705	1 : 0.8
6.25	10	0.995	0.388	1 : 1.6
12.5	1.25	0.680	0.475	1 : 0.1
12.5	2.5	0.969	0.201	1 : 0.2
12.5	5	0.987	0.275	1 : 0.4
12.5	10	0.998	0.288	1 : 0.8
25	2.5	0.898	0.415	1 : 0.1
25	5	0.997	0.169	1 : 0.2
25	10	0.993	0.443	1 : 0.4
50	1.25	0.899	0.426	1 : 0.025
50	2.5	0.968	0.277	1 : 0.05
50	5	0.963	0.488	1 : 0.1
100	1.25	0.969	0.280	1 : 0.0125
100	2.5	0.997	0.105	1 : 0.025
100	5	0.999	0.123	1 : 0.05

【 0 9 4 1 】

10

20

30

40

【表 1 2 4】

他の抗腫瘍剤：グアデシタビン、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物166 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物166：他の抗腫瘍剤)
0.156	2.5	0.543	0.786	1 : 16
0.156	5	0.829	0.311	1 : 32
0.313	5	0.870	0.227	1 : 16
0.313	10	0.985	0.037	1 : 32
0.625	1.25	0.519	0.892	1 : 2
0.625	2.5	0.729	0.412	1 : 4
0.625	5	0.931	0.111	1 : 8
0.625	10	0.992	0.019	1 : 16
1.25	1.25	0.750	0.349	1 : 1
1.25	2.5	0.935	0.068	1 : 2
1.25	5	0.950	0.083	1 : 4
1.25	10	0.999	0.002	1 : 8
2.5	0.625	0.679	0.848	1 : 0.25
2.5	1.25	0.702	0.806	1 : 0.5
2.5	2.5	0.964	0.041	1 : 1
2.5	5	0.981	0.030	1 : 2
2.5	10	0.998	0.004	1 : 4
5	0.625	0.785	0.720	1 : 0.125
5	1.25	0.955	0.063	1 : 0.25
5	2.5	0.937	0.127	1 : 0.5
5	5	0.991	0.014	1 : 1
5	10	0.999	0.002	1 : 2
10	1.25	0.962	0.087	1 : 0.125
10	2.5	0.996	0.005	1 : 0.25
10	5	0.991	0.019	1 : 0.5

10

20

【 0 9 4 2 】

【表 1 2 5】

他の抗腫瘍剤：グアデシタビン、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物177 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物177：他の抗腫瘍剤)
0.0469	2.5	0.555	0.602	1 : 53.3
0.0469	5	0.735	0.518	1 : 107
0.0934	2.5	0.611	0.549	1 : 26.8
0.0934	5	0.836	0.308	1 : 53.5
0.0934	10	0.980	0.065	1 : 107
0.188	0.625	0.395	0.895	1 : 3.32
0.188	1.25	0.542	0.631	1 : 6.65
0.188	2.5	0.690	0.486	1 : 13.3
0.188	5	0.961	0.075	1 : 26.6
0.188	10	0.998	0.007	1 : 53.2
0.375	1.25	0.679	0.553	1 : 3.33
0.375	2.5	0.928	0.119	1 : 6.67
0.375	5	0.990	0.024	1 : 13.3
0.375	10	0.999	0.004	1 : 26.7
0.75	2.5	0.991	0.022	1 : 3.33
0.75	5	0.990	0.032	1 : 6.67
1.5	1.25	0.880	0.500	1 : 0.833
1.5	2.5	0.879	0.552	1 : 1.67
3	2.5	0.950	0.384	1 : 0.833

30

40

【 0 9 4 3 】

【表 1 2 6】

他の抗腫瘍剤：グアデシタビン、細胞株：MOLM-13				
実施例化合物273 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	Fa	CI	併用ratio (実施例化合物273：他の抗腫瘍剤)
0.0469	5	0.854	0.806	1 : 107
0.0934	5	0.910	0.492	1 : 53.3
0.0934	10	0.987	0.157	1 : 107
0.188	1.25	0.631	0.809	1 : 6.67
0.188	2.5	0.936	0.180	1 : 13.3
0.188	5	0.972	0.161	1 : 26.7
0.188	10	0.999	0.015	1 : 53.3
0.375	0.156	0.576	0.684	1 : 0.417
0.375	0.313	0.712	0.321	1 : 0.833
0.375	0.625	0.701	0.460	1 : 1.67
0.375	1.25	0.653	0.895	1 : 3.33
0.375	2.5	0.838	0.506	1 : 6.67
0.375	5	0.976	0.140	1 : 13.3
0.375	10	0.998	0.028	1 : 26.7
0.75	0.156	0.665	0.683	1 : 0.208
0.75	0.313	0.794	0.271	1 : 0.417
0.75	0.625	0.745	0.506	1 : 0.833
0.75	1.25	0.727	0.780	1 : 1.67
0.75	2.5	0.897	0.327	1 : 3.33
0.75	5	0.973	0.158	1 : 6.67
0.75	10	0.999	0.015	1 : 13.3
1.5	2.5	0.964	0.115	1 : 1.67
1.5	5	0.994	0.039	1 : 3.33
3	2.5	0.958	0.154	1 : 0.833
3	5	0.993	0.046	1 : 1.67
3	10	0.999	0.015	1 : 3.33

10

20

【0944】

この結果から、ビフェニル化合物は、ヒトMDM2 (HDM2) 阻害剤であるRG7388、又はDNAメチル化阻害剤であるグアデシタビンと併用することにより、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが示された。

30

【0945】

以上の通り、一般式(I)で表されるビフェニル化合物は、種々の他の抗腫瘍剤との組み合わせにおいて、抗腫瘍効果を増強させる効果を示した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/020101
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet		
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) See extra sheet		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan		1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan		1971-2018
Registered utility model specifications of Japan		1996-2018
Published registered utility model applications of Japan		1994-2018
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN), Pubmed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/151761 A1 (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.) 25 September 2014, examples 68, 74 & US 2016/0024024 A1 & EP 2968358 A1	1-17
A	WU, F. et al., "3-(Piperidin-4-ylmethoxy)pyridine Containing Compounds Are Potent Inhibitors of Lysine Specific Demethylase 1", Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol. 59, no. 1, pp. 253-263	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	"T"
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 03 August 2018 (03.08.2018)		Date of mailing of the international search report 14 August 2018 (14.08.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/020101

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/037005 A1 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS, INC.) 10 March 2016, examples, in particular, examples 13, 14 & JP 2017-527561 A & US 2016/0108046 A1 & EP 3189038 A1 & KR 10-2017-0045342 A & CN 107074787 A	1-17
A	WO 2016/007727 A1 (INCYTE CORPORATION) 14 January 2016, examples & US 2016/0009721 A1	1-17
A	JP 2017-502940 A (CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.) 26 January 2017, examples & WO 2015/089192 A1, examples & US 2016/0304516 A1 & EP 3080100 A1	1-17
A	WO 2015/168466 A1 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS, INC.) 05 November 2015, examples & JP 2017-514830 A & US 2015/0315187 A1 & EP 3137169 A1 & KR 10-2016-0144506 A & CN 106659914 A	1-17
A	JP 2017-503024 A (ALGOMEDIX, INC.) 26 January 2017, examples & WO 2015/103060 A1, examples & US 2017/0001983 A1 & EP 3092228 A1 & CN 106061969 A	1-17
A	JP 2013-525318 A (UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA") 20 June 2013, paragraphs [0083], [0192], fig. 1, 2 & WO 2011/131576 A1, page 15, lines 21-23, page 38, lines 8-16, fig. 1-2 & US 2013/0035377 A1 & EP 2560949 A1 & CN 102985402 A	1-9, 11-17
A	WO 2016/029262 A1 (UNIVERSITY OF CANBERRA) 03 March 2016, claims, examples & JP 2017-528452 A & US 2017/0266140 A1 & EP 3185858 A1 & CN 107106517 A	1-9, 11-17
A	SINGH, M. M. et al., "Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors", <i>Neuro-Oncology</i> , 2011, vol. 13, no. 8, pp. 894-903, abstract, fig. 4, 5	1-9, 11-17
A	FISKUS, W. et al., "Highly effective combination of LSD1 (KDMA) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells", <i>Leukemia</i> , 2014, vol. 28, no. 11, pp. 2155-2164, abstract, fig. 7	1-9, 11-17
P, X P, A	WO 2017/090756 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 June 2017, entire text & TW 201726615 A	10 1-9, 11-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/020101

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/551 (2006.01) i, A61K31/203 (2006.01) i, A61K31/282 (2006.01) i, A61K31/337 (2006.01) i, A61K31/40 (2006.01) i, A61K31/401 (2006.01) i, A61K31/4025 (2006.01) i, A61K31/403 (2006.01) i, A61K31/404 (2006.01) i, A61K31/407 (2006.01) i, A61K31/416 (2006.01) i, A61K31/4184 (2006.01) i, A61K31/4192 (2006.01) i, A61K31/423 (2006.01) i, A61K31/428 (2006.01) i, A61K31/437 (2006.01) i, A61K31/438 (2006.01) i, A61K31/439 (2006.01) i, A61K31/4439 (2006.01) i, A61K31/445 (2006.01) i, A61K31/4468 (2006.01) i, A61K31/46 (2006.01) i, A61K31/4709 (2006.01) i, A61K31/4725 (2006.01) i, A61K31/4745 (2006.01) i, A61K31/495 (2006.01) i, A61K31/498 (2006.01) i, A61K31/4995 (2006.01) i, A61K31/502 (2006.01) i, A61K31/517 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i, A61K31/538 (2006.01) i, A61K31/5386 (2006.01) i, A61K31/55 (2006.01) i, A61K31/704 (2006.01) i, A61K31/7048 (2006.01) i, A61K31/706 (2006.01) i, A61K31/7068 (2006.01) i, A61K31/7084 (2006.01) i, A61K33/24 (2006.01) i, A61K45/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/020101

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/551, A61K31/203, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/40, A61K31/401, A61K31/4025,
A61K31/403, A61K31/404, A61K31/407, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/4192, A61K31/423,
A61K31/428, A61K31/437, A61K31/438, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/445, A61K31/4468,
A61K31/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/4745, A61K31/495, A61K31/498, A61K31/4995,
A61K31/502, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/538, A61K31/5386, A61K31/55, A61K31/704,
A61K31/7048, A61K31/706, A61K31/7068, A61K31/7084, A61K33/24, A61K45/00, A61P35/00,
A61P43/00

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 2 0 1 0 1	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN), PubMed			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	WO 2014/151761 A1 (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.) 2014.09.25, Example 68, 74 & US 2016/0024024 A1 & EP 2968358 A1	1-17	
A	WU, F. et al., 3-(Piperidin-4-ylmethoxy)pyridine Containing Compounds Are Potent Inhibitors of Lysine Specific Demethylase 1, Journal of Medicinal Chemistry, 2016, Vol. 59, No. 1, pp. 253-263	1-17	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 03.08.2018		国際調査報告の発送日 14.08.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 原口 美和 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3844

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/020101
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2016/037005 A1 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS, INC.) 2016. 03. 10, 実施例、特に Example 13, 14 & JP 2017-527561 A & US 2016/0108046 A1 & EP 3189038 A1 & KR 10-2017-0045342 A & CN 107074787 A	1-17
A	WO 2016/007727 A1 (INCYTE CORPORATION) 2016. 01. 14, 実施例 & US 2016/0009721 A1	1-17
A	JP 2017-502940 A (セルジーン クオンティセル リサーチ, イン ク.) 2017. 01. 26, 実施例 & WO 2015/089192 A1, Examples & US 2016/0304516 A1 & EP 3080100 A1	1-17
A	WO 2015/168466 A1 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS, INC.) 2015. 11. 05, 実施例 & JP 2017-514830 A & US 2015/0315187 A1 & EP 3137169 A1 & KR 10-2016-0144506 A & CN 106659914 A	1-17
A	JP 2017-503024 A (アルゴメディクス インコーポレイテッド) 2017. 01. 26, 実施例 & WO 2015/103060 A1 , Examples & US 2017/0001983 A1 & EP 3092228 A1 & CN 106061969 A	1-17
A	JP 2013-525318 A (ユニヴェルシタ・デグリ・ストウディ・ディ・ ローマ・ラ・サピエンツァ) 2013. 06. 20, [0083]、[0192]、図 1、2 & WO 2011/131576 A1, p. 15 line 21-23, p. 38 line 8-16, Fig. 1-2 & US 2013/0035377 A1 & EP 2560949 A1 & CN 102985402 A	1-9, 11-17
A	WO 2016/029262 A1 (UNIVERSITY OF CANBERRA) 2016. 03. 03, 特許請求の範囲、実施例 & JP 2017-528452 A & US 2017/0266140 A1 & EP 3185858 A1 & CN 107106517 A	1-9, 11-17
A	SINGH, M. M. et al., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors, Neuro-Oncology, 2011, Vol. 13, No. 8, pp. 894-903, 要約、図 4、5	1-9, 11-17
A	FISKUS, W. et al., Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells, Leukemia, 2014, Vol. 28, No. 11, pp. 2155-2164, 要約、図 7	1-9, 11-17

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/020101
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X P, A	WO 2017/090756 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2017.06.01, 全文 & TW 201726615 A	10 1-9, 11-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 2 0 1 0 1

発明の属する分野の分類

A61K31/551(2006.01)i, A61K31/203(2006.01)i, A61K31/282(2006.01)i,
A61K31/337(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/401(2006.01)i,
A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/407(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/438(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/4468(2006.01)i,
A61K31/46(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/4995(2006.01)i, A61K31/502(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i,
A61K31/706(2006.01)i, A61K31/7068(2006.01)i, A61K31/7084(2006.01)i,
A61K33/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 2 0 1 0 1

調査を行った最小限資料

A61K31/551, A61K31/203, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/40, A61K31/401, A61K31/4025, A61K31/403, A61K31/404, A61K31/407, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/4192, A61K31/423, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/438, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/445, A61K31/4468, A61K31/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/4745, A61K31/495, A61K31/498, A61K31/4995, A61K31/502, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/538, A61K31/5386, A61K31/55, A61K31/704, A61K31/7048, A61K31/706, A61K31/7068, A61K31/7084, A61K33/24, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438		4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/407		
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	C 0 7 D 487/10		
A 6 1 K 31/7068	(2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 31/337	(2006.01)	A 6 1 K 31/7068		
A 6 1 K 31/704	(2006.01)	A 6 1 K 31/337		
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/704		
A 6 1 K 33/24	(2019.01)	A 6 1 K 31/4745		
A 6 1 K 31/282	(2006.01)	A 6 1 K 33/24		
A 6 1 K 31/203	(2006.01)	A 6 1 K 31/282		
A 6 1 K 31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/203		
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048		
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08		
A 6 1 K 31/4995	(2006.01)	C 0 7 D 487/08		
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/4995		
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7	
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	S	
C 0 7 D 243/08	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 243/08	5 0 6	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C 0 7 D 403/10		
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/437		
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184		
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/416		
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192		
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/538		
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025		
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/428		
C 0 7 D 407/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/423		
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 407/10		
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10		
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	C 0 7 D 417/10		
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/498		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725		
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/502	(2006.01)	A 6 1 K 31/517		
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/502		
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/495		
C 0 7 D 295/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/55		
C 0 7 D 223/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/155		
C 0 7 D 211/56	(2006.01)	C 0 7 D 223/12	Z	

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

C 0 7 D 211/56
A 6 1 K 31/404

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 4C065 AA04 AA09 AA15 BB01 BB04 BB05 BB09 CC01 DD01 DD02
DD03 EE02 HH01 HH06 JJ01 JJ07 KK04 KK09 LL01 PP03
PP09 PP10 PP18
4C069 AA12 BC23
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE07 FF01 GG01 HH02 MM02
4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BA02 BC07 BC13 BC21 BC31 BC37 BC39 BC50
BC54 BC61 BC70 BC74 BC84 CB02 CB03 CB05 CB22 EA10
EA11 EA17 GA02 GA07 GA09 GA10 GA12 HA12 MA02 MA04
ZB26 ZB27 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA12 JB16 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。