

明細書

発明の名称：縮環化合物及びそれを含有する医薬

技術分野

[0001]

本発明は、新規な縮環化合物、及びそれを有効成分として含有する医薬に関する。さらに詳しくは、本発明は、Signal Transducer and Activator of Transcription 6（以下、STAT6と示す。）阻害作用を有する新規化合物に関する。

背景技術

[0002]

インターロイキン4（IL-4）及びインターロイキン13（IL-13）は細胞膜上に発現する受容体に結合して細胞内にシグナルを伝達するサイトカインである。これら2つのサイトカインは、気管支喘息やアトピー性皮膚炎等の炎症性疾患やアレルギー性疾患の病態形成において重要な役割を果たすと考えられている2型炎症反応の誘導に深く関わっており、マウス気道過敏性モデルやマウス接触性皮膚炎モデルの病態形成に重要である（非特許文献1）。すなわち、IL-4及びIL-13による細胞内へのシグナル伝達を抑制することは、2型炎症反応に起因する様々な疾患の治療に繋がると期待される。実際、IL-4及びIL-13による細胞内へのシグナル伝達を仲介するIL-4受容体 α サブユニット（IL-4R α ）に結合する抗体医薬であるデュピルマブ（ヒトIgG4モノクローナル抗体）は、炎症性疾患やアレルギー性疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎等に対して優れた治療効果を有している。

STAT6はIL-4及びIL-13の細胞内シグナル伝達を担う転写因子である。IL-4及びIL-13が細胞膜上の受容体に結合すると、これら2つのサイトカインに対する受容体に共通のサブユニットであるIL-4R α がリン酸化される。次いで、リン酸化されたIL-4R α にSTAT6が結合し、STAT6がリン酸化される。リン酸化されたSTAT6は、二量体を形成して核内へと移行し、転写因子として様々な遺伝子の発現を促進する。このようにSTAT6はIL-4及びIL-13による細胞内へのシグナル伝達において重要な役割を果たしており、STAT6の活性化やその機能を阻害するこ

とは、IL-4やIL-13が関与する炎症性疾患やアレルギー性疾患の治療につながると期待される。実際に、STAT6ノックアウトマウスでは、IL-4シグナルを伝達できず、アレルギー応答が抑制されることや（非特許文献2、3及び4）、各種炎症及びアレルギー誘発物質によって誘発される接触性皮膚炎（非特許文献5）、気管支喘息（非特許文献6）及び食物アレルギー（非特許文献7）等の病態が軽減していることが報告されている。また、STAT6に対するデコイオリゴヌクレオチドをアトピー性皮膚炎患者に投与した臨床研究において、紅斑やかゆみ症状に対する改善効果が報告されている（非特許文献8）。さらに、リン酸化されたIL-4R α とSTAT6の結合を阻害する化合物が、マウスアレルギー性肺疾患モデルの病態を軽減することも報告されている（非特許文献9及び特許文献1）。

[0003]

以上のことから、STAT6の活性化や機能を抑制するSTAT6阻害剤はIL-4、IL-13が関与する様々な病態の予防薬あるいは治療薬として非常に有用であると考えられる。

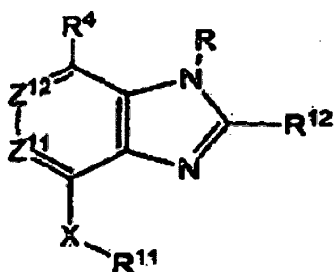
何れの先行技術文献においても、以下に説明する本発明の一般式（I）の化合物は開示も示唆もない。

[0004]

ところで、本発明と技術分野が異なる公知の5, 6-縮環誘導体としては、以下の化合物が知られている。

特許文献2には、サーチェインモジュレーターである化合物として、式：

[化1]

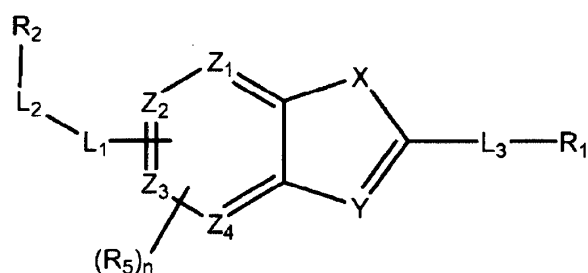


（式中、各記号は特許文献2で定義されるとおりである。）で表される化合物が記載されて

いる。

特許文献3には、ハンチンチンタンパク質のイメージングに使用される材料として、式：

[化2]



(式中、各記号は特許文献3で定義されるとおりである。)で表される化合物が記載されている。

[0005]

しかし、特許文献2及び特許文献3には、本発明の一般式(I)の化合物は具体的に開示されておらず、また、STAT6阻害作用を有していることや、ましては、STAT6が関連する疾患の治療に有用であることは、全く記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1 国際公開第2014/182928号

特許文献2 国際公開第2010/003048号

特許文献3 国際公開第2016/033445号

非特許文献

[0007] 非特許文献1 American journal of respiratory cell and molecular biology. 2013:49, p. 37-46.

非特許文献2 Nature. 1996:380, p. 627-630.

非特許文献3 Nature. 1996:380, p. 630-633.

非特許文献4 Immunity. 1996:4, p. 313-319.

非特許文献5 International Immunology. 2

004:16, p. 685-695.

非特許文献6 Journal of experimental medicine. 1998:187, p. 1537-1542.

非特許文献7 Allergologia et Immunopathologia. 2019:47, p535-543.

非特許文献8 British Journal of Dermatology. 2009:160, p. 1124-1126.

非特許文献9 Journal of Biological Chemistry. 2018:293, p. 10026-10040.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008]

STAT6阻害作用を有し、アトピー性皮膚炎等の炎症性疾患やアレルギー性疾患の治療に有効な、新規化合物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009]

本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、下記の一般式(I)で表される新規化合物が、優れたSTAT6阻害作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成させた。

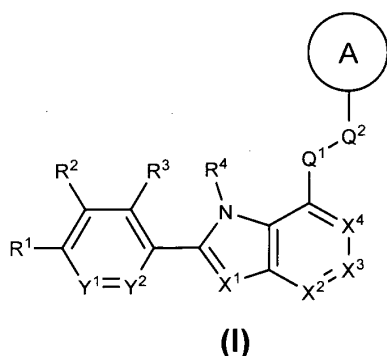
[0010]

すなわち本発明は

(1) 一般式(I):

[0011]

[化3]



[0 0 1 2]

〔式中、

R^1 は、置換されていてもよい5員環ヘテロアリール基、置換されていてもよい5～6員環非芳香族複素環基、置換されていてもよいピリドニル基、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 又は $-NR^c-C(=O)R^d$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換されていてもよい5～6員環非芳香族複素環基を形成していてもよく、

R^3 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

R^4 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基、置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基であり、

Q^1 は、 $C(=O)$ 又は CH_2 であり、

Q^2 は、 NH 又は O であり、

X^1 は、 N 又は CR^5 であり、ここで、 R^5 は、水素原子又はハロゲン原子であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 は、それぞれ独立して、 N 又は CR^6 であり、ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換されていても

よい C_1-C_6 ハロアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよいシアノ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル基、又は置換されていてもよいフェニル基であり、

Y^1 及び Y^2 は、それぞれ独立して、N又は CR^7 であり、ここで、 R^7 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

環Aは、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基であり、ここで、当該フェニル基又は5～6員環ヘテロアリール基は、さらに他の環と縮合して、置換されていてもよい8～10員縮環を形成していてもよい。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0013]

(2) 前記一般式(I)中、 Q^1 がC(=O)であり、 Q^2 がNHである、(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) 前記一般式(I)中、 X^1 、 X^2 及び X^4 がそれぞれ独立してCH又はNである、

(1)又は(2)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) 前記一般式(I)中、

(i) X^1 がCHであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がCHである、

(i i) X^1 がNであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がCHである、又は

(i i i) X^1 がCHであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がNである、

(1)から(3)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) 前記一般式(I)中、 Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立してCH又はNである、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) 前記一般式(I)中、

(i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がCHである、

(i i) Y^1 がNであり、 X^2 がCHである、又は

(i i i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がNである、

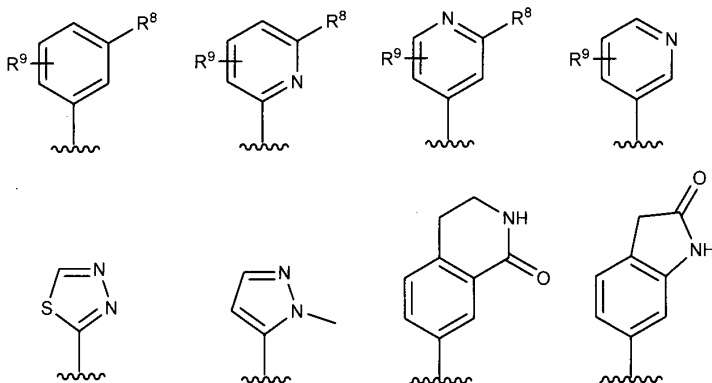
(1) から (5) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7) 前記一般式 (I) 中、環 A が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジニル基、置換されていてもよいピラゾリル基又は置換されていてもよいチアジアゾリル基である、(1) から (6) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) 前記一般式 (I) 中、環 A が下記式

[0014]

[化4]



[0015]

(式中、 R^8 は、水素原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、メタンスルホニルアミノ基、スルホンアミド基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、アミノ- C_1-C_6 アルキル基、 N -アセチルアミノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、 N -メチル- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は置換されていてもよい5~6員環ヘテロアリール基であり、

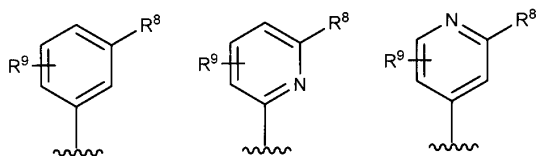
R^9 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基である。)

からなる群より選択される環である、(1) から (7) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) 前記一般式 (I) 中、環 A が下記式

[0 0 1 6]

[化 5]



[0 0 1 7]

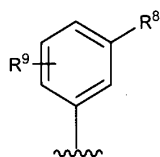
(式中、 R^8 及び R^9 は、前記に同じ。)

からなる群より選択される環である、(1) から (7) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) 前記一般式 (I) 中、環 A が下記式

[0 0 1 8]

[化 6]



[0 0 1 9]

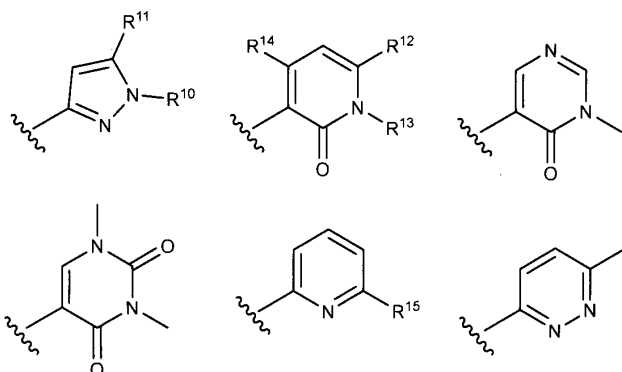
[式中、

R^8 は、水素原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)-NHR^e$ であり、

R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[0 0 2 0]

[化 7]



[0021]

{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である} から選択される環である]

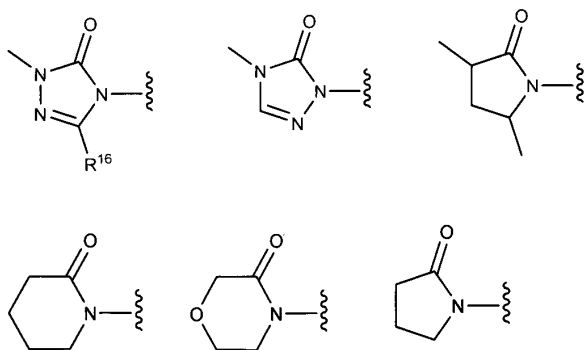
で表される、(1) から (7) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) 前記一般式 (I) 中、

R^1 が下記式

[0022]

[化8]



[0023]

{式中、

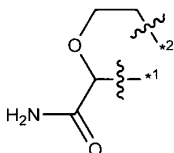
 R^{16} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基である。}

からなる群より選択される環、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 又は $-NR^c-C(=O)R^d$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である。

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、下記式

[0024]

[化9]



[0025]

{式中、

*¹は、 R^1 が結合する炭素原子であり、*²は、 R^2 が結合する炭素原子である}

で表される環を形成する、(1)から(10)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) 前記一般式(I)中、

R^4 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、 C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、シアノ基で置換されているもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基である(1)から(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(13) 前記一般式(I)中、

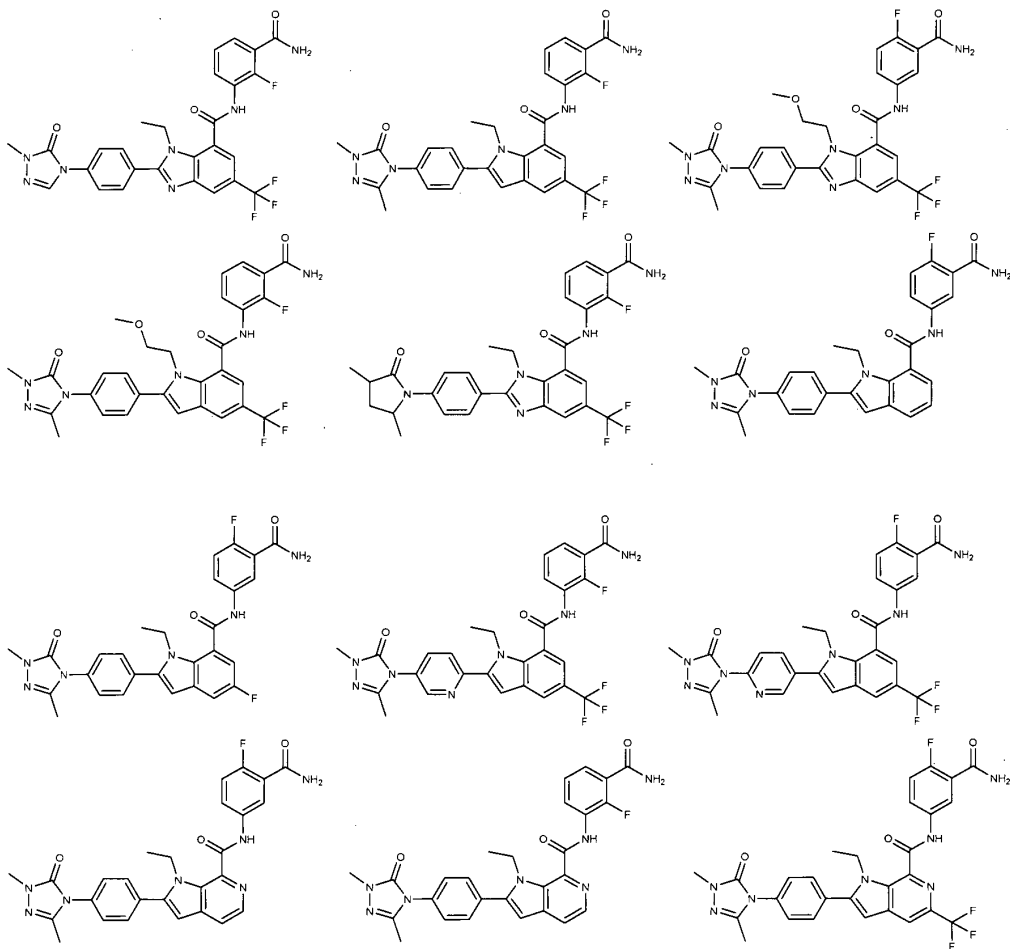
X^2 がCHであり、 X^3 が CR^6 であり、ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、シアノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルキニル基又はフェニル基である

(1) から (12) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(14) 前記一般式 (I) で表される化合物が、

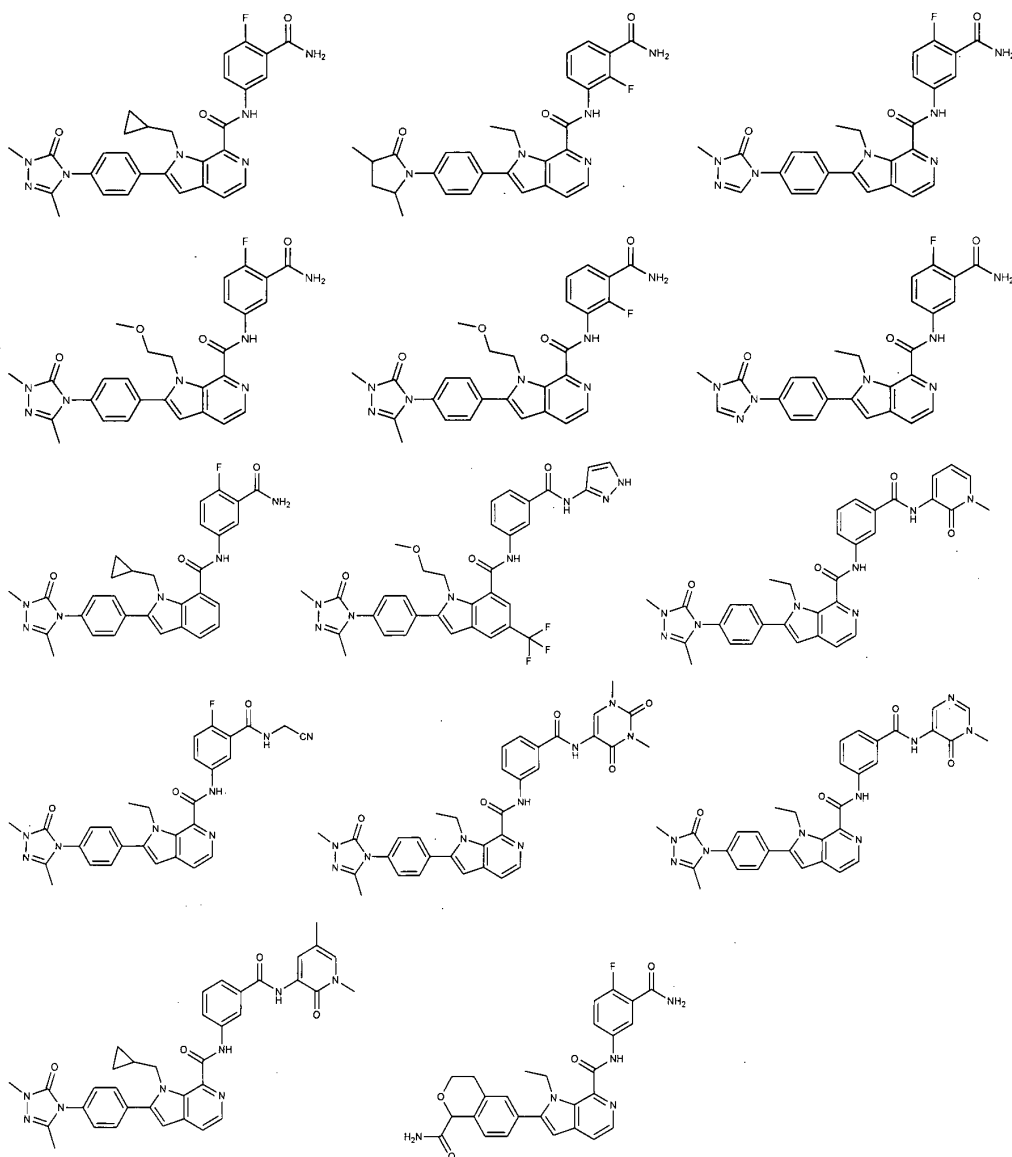
[0026]

[化10-1]



[0027]

[化10-2]



[0 0 2 8]

のいずれかである、(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(15) (1) から (14) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(16) STAT6 が関与する疾病の予防又は治療剤である、(1) から (14) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(17) STAT6 が関与する疾病がアレルギー性疾患及び炎症性疾患である (16) に

記載の医薬。

(18)(16)又は(17)に記載の医薬であって、STAT6が関与する疾病が慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される1つ以上の疾患である医薬。

(19)(1)から(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を必要とする患者に投与することを含む、慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される1つ以上の疾患の予防又は治療方法。

(20) STAT6が関与する疾病の予防又は治療剤を製造するための(1)から(14)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(21) STAT6が関与する疾病がアレルギー性疾患及び炎症性疾患である(20)に記載の使用。

(22) STAT6が関与する疾病が慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される1つ以上の疾患である、(20)又は(21)に記載の使用。

発明の効果

[0029]

本発明により、優れたSTAT6阻害作用を有し、特にSTAT6が関与するアレルギー性疾患及び炎症性疾患の治療に有効な、新規化合物を提供することができた。

発明を実施するための形態

[0030]

以下、詳細に本発明を説明する。

尚、本明細書中「n-」はノルマル、「sec-」はセカンダリー、「tert-」はターシャリー、を意味する。

まず、前記一般式(I)における各置換基について説明するが、本発明は、具体例として例示されたものに限定されない。

「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「 C_1-C_6 アルキル基」とは、直鎖又は分岐状の炭素原子数1～6のアルキル基を意味し、具体例としては、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、 $tert$ -ブチル基、 sec -ブチル基、 n -ペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、3-メチルブチル基（イソペンチル基）、ネオペンチル基又は n -ヘキシル基等が挙げられる。

「 C_2-C_6 アルキル基」とは、直鎖又は分岐状の炭素原子数2～6のアルキル基を意味し、具体例としては、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、 sec -ブチル基、 n -ペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、3-メチルブチル基（イソペンチル基）、ネオペンチル基又は n -ヘキシル基等が挙げられる。

「 C_1-C_6 ハロアルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基、2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル基、1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル基、3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロピル基又は1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」の水素原子のうち、1つがヒドロキシ基で置換されたものである。これは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ- n -プロピル基、2-ヒドロキシ- n -プロピル基、3-ヒドロキシ- n -プロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチル- n -プロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチル- n -プロピル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル- n -プロピル基、1-ヒドロキシ- n -プロパン-2-イル基、1-ヒドロキシ-2-メチル-

n-プロパン-2-イル基、2-ヒドロキシ-n-プロパン-2-イル基、4-ヒドロキシ-n-ブチル基、3-ヒドロキシ-n-ブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチル-n-ブチル基、2-ヒドロキシ-n-ブチル基、2-ヒドロキシ-2-メチル-n-ブチル基、2-ヒドロキシ-2-エチル-n-ブチル基、3-ヒドロキシ-n-ブタン-2-イル基、3-ヒドロキシ-3-メチル-n-ブタン-2-イル基又は3-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-n-ブタン-2-イル基等が挙げられる。

「シアノ-C₁-C₆アルキル基」とは、前記「C₁-C₆アルキル基」の水素原子のうち、1つがシアノ基で置換されたものである。これは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、シアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノ-n-プロピル基、2-シアノ-n-プロピル基、3-シアノ-n-プロピル基、2-シアノ-2-メチル-n-プロピル基、3-シアノ-2-メチル-n-プロピル基、3-シアノ-2, 2-ジメチル-n-プロピル基、1-シアノ-n-プロパン-2-イル基、1-シアノ-2-メチル-n-プロパン-2-イル基、2-シアノ-n-プロパン-2-イル基、4-シアノ-n-ブチル基、3-シアノ-n-ブチル基、3-シアノ-3-メチル-n-ブチル基、2-シアノ-n-ブチル基、2-シアノ-2-メチル-n-ブチル基、2-シアノ-2-エチル-n-ブチル基、3-シアノ-n-ブタン-2-イル基、3-シアノ-3-メチル-n-ブタン-2-イル基又は3-シアノ-2, 3-ジメチル-n-ブタン-2-イル基等が挙げられる。

[0031]

「C₃-C₆シクロアルキル基」とは、炭素原子数3～6の単環式又は橋架け環式の飽和炭素環基を表す。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、シクロヘキシル基又はビスシクロ [1.1.1] ペンチル基等が挙げられる。

「5～6員環非芳香族複素環基」とは、環を構成する原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する、5～6員の単環式、橋架け環式又はスピロ環式の非芳香族ヘテロ環から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を表す。このような非芳香族ヘテロ環の具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン、ジアゼピン、オキセタン、テ

トラヒドロフラン、1, 3-ジオキソラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン又は1, 4-ジオキサン等が挙げられる。

[0032]

「 C_2-C_6 アルケニル基」とは、1個又はそれ以上の二重結合をもつ直鎖又は分岐状の炭素原子数2～6のアルケニル基を表す。具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、イソブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基又は1-ヘキセニル基等が挙げられる。

「 C_2-C_6 アルキニル基」とは、1個又はそれ以上の三重結合をもつ直鎖又は分岐状の炭素原子数2～6のアルキニル基を表す。具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-ペンチニル基、3-メチル-1-ペンチニル基又は1-ヘキシニル基等が挙げられる。

[0033]

「5～6員環ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～6員環の芳香族ヘテロ環から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を表す。このような芳香族ヘテロ環の具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ウラシル、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール又は1, 3, 4-チアジアゾール等が挙げられる。

「5員環ヘテロアリール基」とは、前記、「5～6員環ヘテロアリール基」のうち、5員環の芳香族ヘテロ環から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を表す。このような芳香族ヘテロ環の具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール又は1, 3,

4-チアジアゾール等が挙げられる。

[0034]

「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記「 C_1-C_6 アルキル基」であるアルコキシ基を意味し、具体例としては、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、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基又は n -ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「 C_1-C_3 アルコキシ基」とは、アルキル部分が、直鎖又は分岐状の炭素原子数1~3のアルキルであるアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

「 C_1-C_3 ハロアルコキシ基」とは、前記「 C_1-C_3 アルコキシ基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロ- n -プロポキシ基、3, 3-ジフルオロ- n -プロポキシ基又は2, 2-ジフルオロ- n -プロポキシ基等が挙げられる。

[0035]

「 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」に、「 C_1-C_6 アルコキシ基」が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例として、メトキシメチル基、エトキシメチル基、 n -プロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2- n -プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、3-メトキシ- n -プロピル基又は2-メトキシ- n -プロピル基等が挙げられる。

「 C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_2-C_6 アルキル基」に、「 C_1-C_3 アルコキシ基」が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例として、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2- n -プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、3-メトキシ- n -プロピル基又は2-メトキシ- n -プロピル基等が挙げられる。

「 C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_2-C_6 アルキル基」

に、「 C_1-C_3 ハロアルコキシ基」が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例として、2-(トリフルオロメトキシ)エチル基、2-(ジフルオロメトキシ)エチル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル基、2-(2, 2-ジフルオロメトキシ)エチル基、2-(3, 3, 3-トリフルオロ- n -プロポキシ)エチル基、2-(3, 3-ジフルオロ- n -プロポキシ)エチル基又は2-(2, 2-ジフルオロ- n -プロポキシ)エチル基等が挙げられる。

「 C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」に、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例として、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、2-シクロプロピルエチル基又は3-シクロプロピルプロピル基等が挙げられる。

[0036]

「 C_1-C_6 アルキルカルボニル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」において、カルボニル基に置換可能な任意の炭素原子が、カルボニル基に置換された基を意味し、具体例としては、ホルミル基、アセチル基、2-オキソエチル基、プロピオニル基、2-オキソプロピル基又は3-オキソプロピル基等が挙げられる。

「 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキルカルボニル基」に、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又は2-メトキシ-2-オキソエチル基等が挙げられる。

[0037]

本明細書において、「8~10員縮環」とは、フェニル基又は前記「5~6員環ヘテロアリール基」と、前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」、「5~6員環非芳香族複素環基」、「5~6員環ヘテロアリール基」及びフェニル基からなる群で表される環構造のうち、任意の環構造が、それぞれの環を構成する2つの原子を共有してなる環を意味する。2種の環構造の組み合わせは、同一であっても異なってもよく、例えば、フェニル基とフェニル基からなる縮環、フェニル基と「5~6員環非芳香族複素環基」からなる縮環又はフェニル基と「5~6員環ヘテロアリール基」からなる縮環といった組み合わせを取り得る。具

体例としては、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、キノリン、クロマン、イソクロマン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン又はテトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。

[0038]

一般式 (I) 中、 R^1 における、「置換されていてもよい5員環ヘテロアリール基」、「置換されていてもよい5～6員環非芳香族複素環基」及び「置換されていてもよいピリドニル基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基及びオキソ基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

一般式 (I) 中、 R^2 及び R^3 における、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」及び「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」の置換基とは、重水素、シアノ基、水酸基、アミノ基及びオキソ基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

[0039]

一般式 (I) 中、 R^4 における、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」及び「置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基及びオキソ基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。ただし、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」又は「置換されていてもよい C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」の場合には、その置換基からハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基及び C_1-C_6 ハロアルキル基を除く。

[0040]

一般式 (I) 中、 R^6 における、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」、「置換されていてもよいヒドロキシ- C_1-C_6 ア

ルキル基」、「置換されていてもよいシアノ- C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル基」及び「置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基及びオキシ基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。ただし、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」、「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」又は「置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基」の場合には、その置換基からハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基及び C_1-C_6 ハロアルキル基を除く。

一般式 (I) 中、 R^6 における、「置換されていてもよいフェニル基」及び「置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基及び C_1-C_6 ハロアルキル基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

[0041]

一般式 (I) 中、 R^7 における、「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基」及び「置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基」の置換基とは、重水素、シアノ基、水酸基及びアミノ基からなる群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

[0042]

一般式 (I) 中、環Aにおける、「置換されていてもよいフェニル基」及び「置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、メタンスルホニルアミノ基、スルホンアミド基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、アミノ- C_1-C_6 アルキル基、*N*-アセチルアミノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、*N*-メチル- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基、チアゾリル基及び- $C(=O)NHR^e$ (R^e は、水素、重水素、シアノ- C_1-C_6 アルキル基、

ジメチルアミノ-C₁-C₆アルキルカルボニル基、置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基を表す。) からの群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

一般式 (I) 中、環Aにおける、「置換されていてもよい縮環」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基及びオキソ基からの群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

[0043]

R^eにおける、「置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基」の置換基とは、重水素、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、ヒドロキシ-C₁-C₆アルキル基、シアノ-C₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₃-C₆シクロアルキル-C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシ-C₁-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ-C₁-C₆アルキルカルボニル基からの群から選択される置換基である。これらは、置換可能なすべての位置に1個以上置換しうる。

[0044]

一般式 (I) で表される化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものである。

また、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、水和物又は溶媒和物を形成することもでき、それらも本発明の範囲内に含まれる。

[0045]

本発明の一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩において、好ましい原子又は置換基を以下に説明する。

Q¹の好ましい例は、C (=O) である。

Q²の好ましい例は、NHである。

より好ましい例は、Q¹がC (=O) であり、かつ、Q²がNHである場合である。

X¹の好ましい例は、CH又はNである。

X^2 の好ましい例は、CH又はNである。

X^3 の好ましい例は、 CR^6 又はNであり、ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、シアノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基又はフェニル基である。

X^4 の好ましい例は、CH又はNである。

Y^1 の好ましい例は、N又は CR^7 であり、ここで、 R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基である。

Y^2 の好ましい例は、N又は CR^7 であり、ここで、 R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基である。

より好ましい例は、

(i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がCHである、

(i i) Y^1 がNであり、 X^2 がCHである、又は

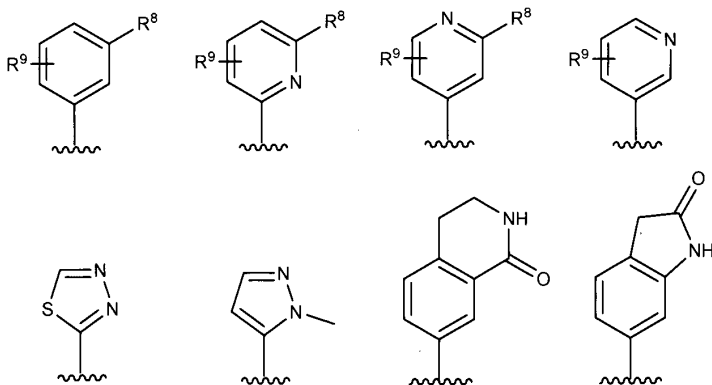
(i i i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がNである場合のいずれかである。

より一層好ましくは、 Y^1 がCHであり、 Y^2 がCHである場合である。

環Aの好ましい例は、下記式

[0 0 4 6]

[化11]



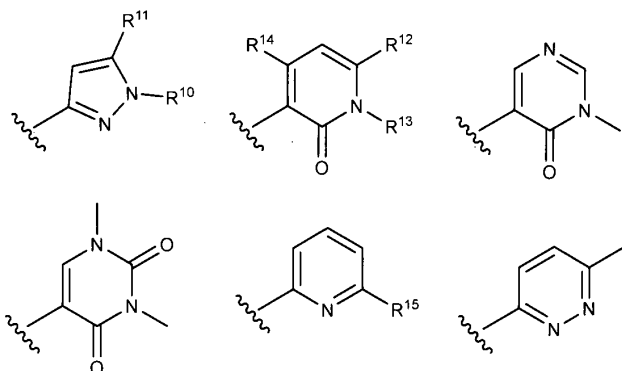
[0 0 4 7]

(式中、

R^8 は、水素原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、メタンスルホニルアミノ基、スルホンアミド基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、アミノ- C_1-C_6 アルキル基、*N*-アセチルアミノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、*N*-メチル- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[0048]

[化12]



[0049]

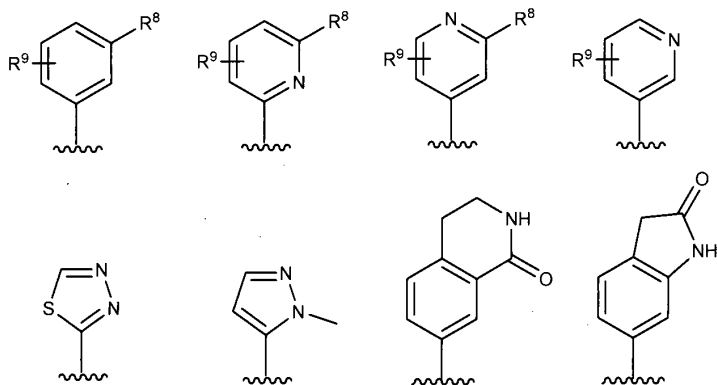
{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である。} から選択される基であり、

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基である。)

からなる群より選択される環であり、より好ましくは、下記式

[0050]

[化13]



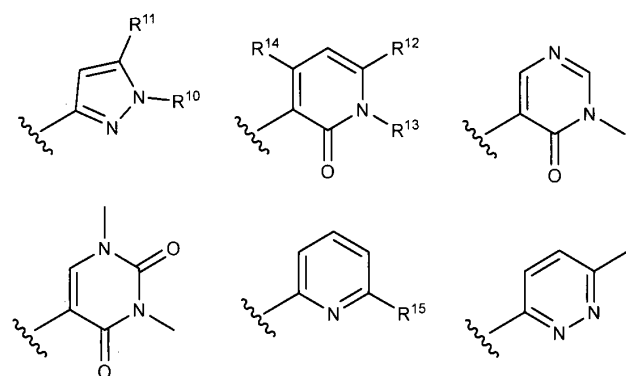
[0051]

(式中、

R⁸は、イミダゾリル基、チアゾリル基又は-C(=O)NHR^eであり、ここで、R^eは、水素原子、シアノ基で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよいC₁-C₆アルキルカルボニル基又は又は下記式

[0052]

[化14]



[0053]

{式中、R¹⁰は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキルで置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ-C₁-C₆アルキルカルボニル基又はC₃-C₆シクロアルキル基であり、R¹¹は、水素原子、

ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である。} から選択される基であり、

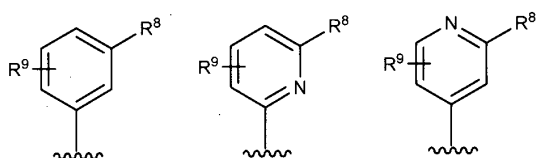
R^9 は、水素原子又はハロゲン原子である。）

からなる群より選択される環である。

また、本発明の別の実施態様において、環Aの好ましい例は、下記式

[0054]

[化15]



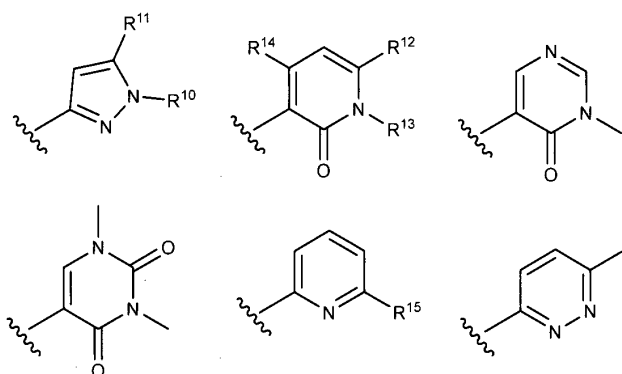
[0055]

(式中、

R^8 は、水素原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、メタンスルホニルアミノ基、スルホンアミド基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、アミノ- C_1-C_6 アルキル基、*N*-アセチルアミノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、*N*-メチル- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[0056]

[化16]



[0057]

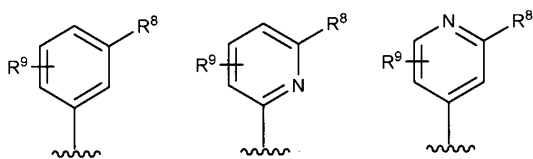
{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である。} から選択される基であり、

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基である。)

からなる群より選択される環であり、より好ましくは、下記式

[0058]

[化17]



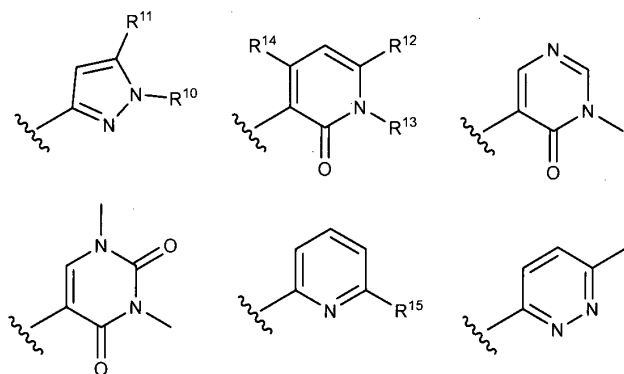
[0059]

(式中、

R^8 は、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[0060]

[化18]



[0061]

{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である。} から選択される基であり、

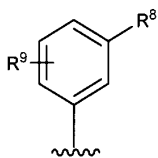
R^9 は、水素原子又はハロゲン原子である。)

からなる群より選択される環である。

また、本発明の別の実施態様において、環Aの好ましい例は、下記式

[0062]

[化19]



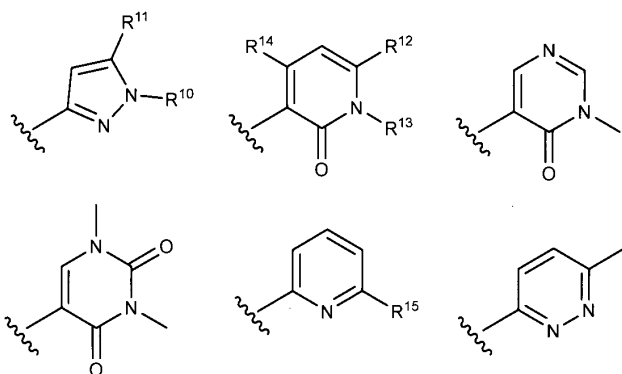
[0063]

(式中、

R^8 は、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)-NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[0064]

[化20]



[0065]

{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である。} から選択される基であり、

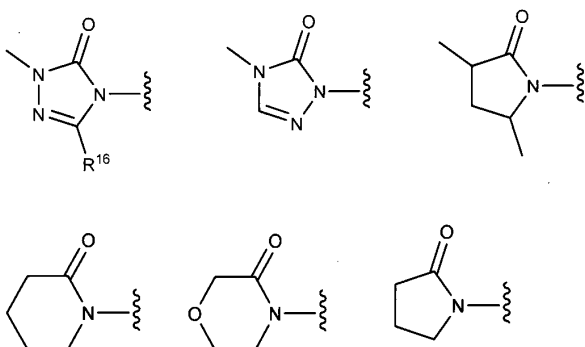
R^9 は、水素原子又はハロゲン原子である。)

で表される環を示す。

R^1 の好ましい例は、下記式

[0066]

[化21]



[0067]

{式中、

R^{16} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基である。}

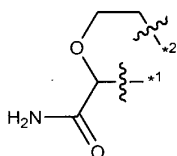
からなる群より選択される環、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 又は $-NR^c-C(=O)R^d$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である。

R^2 の好ましい例は、水素原子である。

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、下記式

[0068]

[化22]



[0069]

{式中、

*¹は、 R^1 が結合する炭素原子であり、

*²は、 R^2 が結合する炭素原子である}

で表される環である場合も、好ましい。

R^3 の好ましい例は、水素原子である。

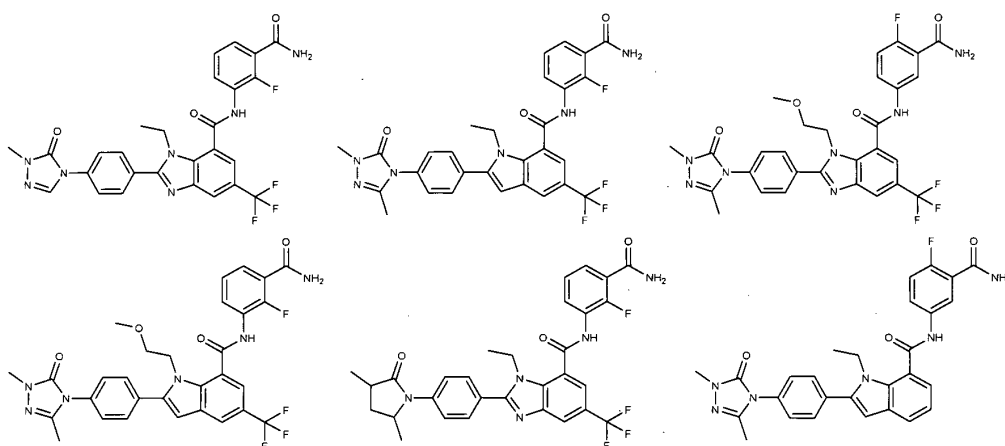
R^4 の好ましい例は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、 C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、シアノ基で置

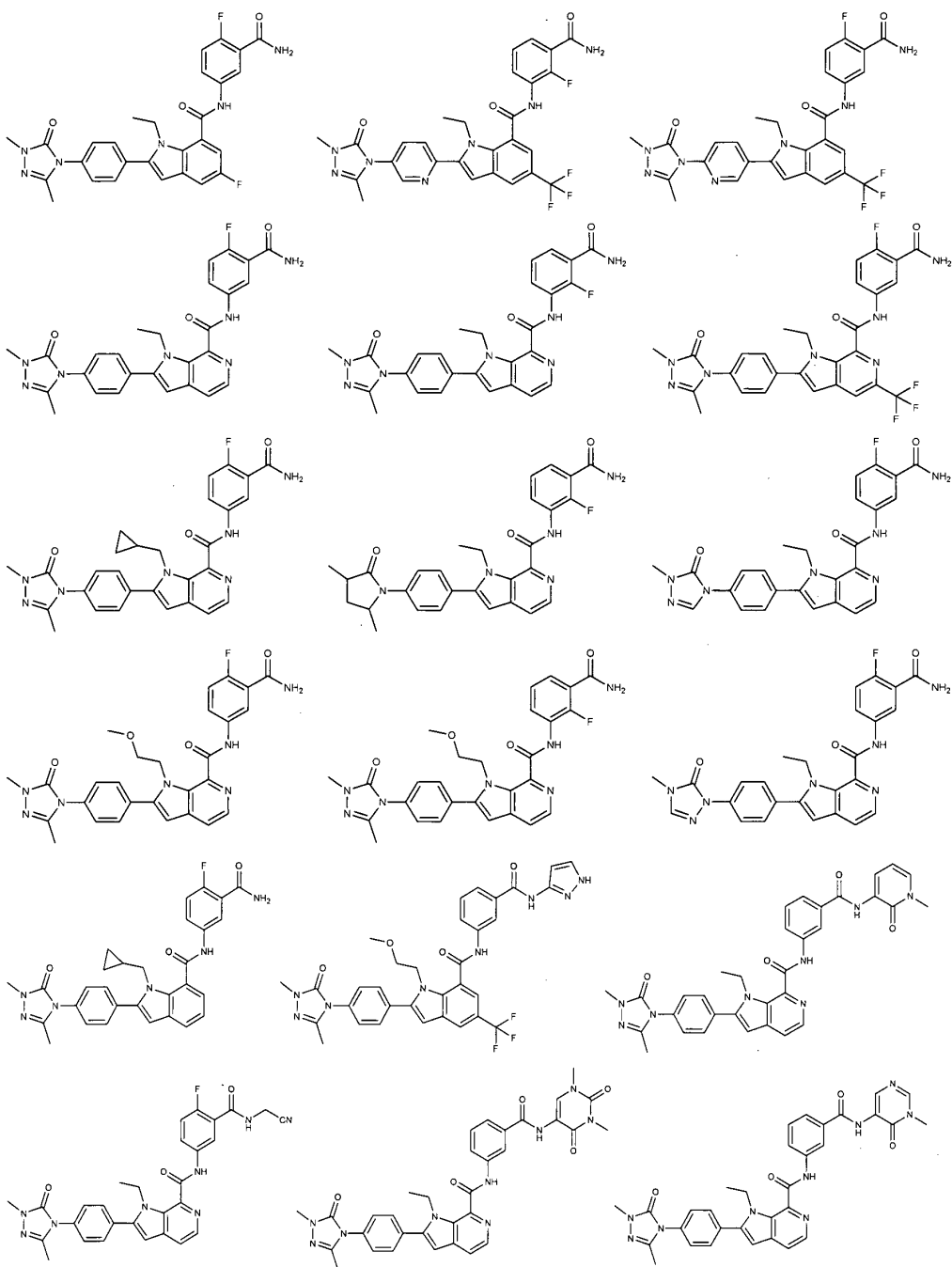
換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基であり、より好ましくは、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、シアノ基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基である。

具体的には、以下のものから選択される化合物が、特に好ましい。

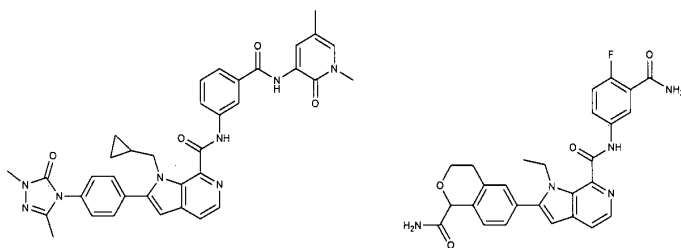
[0070]

[化23-1]




$$[0 \ 0 \ 7 \ 2]$$

[化 2 3 - 3]



[0073]

化合物（I）の「塩」とは、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-ベンゼンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

[0074]

本発明の化合物（I）又はその薬学的に許容される塩は、種々の方法で製造できるが、例えば、下記製造法1～27に示す一般的な合成方法、下記製造法に類似の方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。例えば、縮合反応、付加反応、酸化反応、還元反応、置換反応、ハロゲン化反応、脱水反応若しくは加水分解等の公知の反応に付すことによって、又はそれらを適宜組み合わせることによって、他の一般式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩に誘導することができる。また、下記の各製造法における化合物（I）の塩は、特に言及しない限り、上記「塩」から適宜選択することが出来、当業者に周知の方法にて製造することができる。

[0075]

化合物（I）が1つ以上の不斉炭素有する場合、製造法1～27に記載のいずれの工程においても立体異性体を分割する操作を含めてもよい。立体異性体を分割する方法としては、当業者が一般的に用いる方法を適用することができ、例えば、カラムクロマトグラフィーによる分割が挙げられる。これらの合成に用いる出発物質及び反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、又は商業的に入手可能な化合物を用いて当業者に周知の方法にしたがって製造することができる。

[0076]

本発明の化合物の抽出、精製等の処理は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。化合物 (I) を製造するための中間体を製造する各工程においては、生成物を精製せずに、不純物を含む粗生成物として次の工程に進めてもよく、また、ワンポット反応等、複数の工程を連続的に実施してもよい。また、化合物 (I) 又は化合物 (I) を製造する各工程の生成物は、いずれも塩や溶媒和物等の形態として取得してもよい。また、下記のすべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更してもよい。なお、本発明の化合物 (I) の製造方法は以下に示した例に限定されるものではない。

[0077]

本明細書中の、各製造法及び実施例における略号は、以下の通りである。

pin : ピナコール

MIDA : N-メチルイミノ二酢酸

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMAc : N, N-ジメチルアセトアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

tert : tertiary

DABCO : 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2.] オクタン

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DIC : N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド

EDC : 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

HBTU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

HATU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

COMU : (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩

TCFH: クロロ-N, N, N', N' -テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート

BOP: 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) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

PyBop: (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

PyBrop: プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

DMT-MM: 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リド

T3P: 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

Oxyma: シアノ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル

DIPEA: N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン

DEAD: アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD: アゾジカルボン酸ジイソプロピル

TMAD: 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド)

ADDP: 1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン

XPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6', -トリイソプロピルビフェニル

Aphos-PD-G3: [4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N, N-ジメチルアニリン-2-(2'-アミノビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸

Xantphos-PD-G3: [(4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホナート

SPhos-PD-G3: (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビ

フェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸

BINAP: 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフタレン

SPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル

tBuXPhos: 2-ジ-tertiary-ブチルホスフィノ-2', 4', 6', -トリイソプロピルビフェニル DavePhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-
(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル

XantPhos: 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン

BrettPhos: 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6', -トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル

QPhos: 1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'- (ジ-tertiary-ブチルホスフィノ) フェロセン

LDA: リチウムジイソプロピルアミド

MTBE: メチル tertiary-ブチルエーテル

Boc: tertiary-ブトキシカルボニル

Cbz: ベンジルオキシカルボニル

Fmoc: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル

TMS: トリメチルシリル

LC: 液体クロマトグラフィー

MS: マススペクトロメトリー

ESI: エレクトロスプレーイオン化

UV: 紫外線

NMR: 核磁気共鳴

TEA: トリエチルアミン

TFA: トリフルオロ酢酸

NIS: N-ヨードスクシンイミド

NMP: N-メチルピロリドン

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

NBS : N-ブロモスクシンイミド

NCS : N-クロロスクシンイミド

DTT : ジチオスレイトール

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

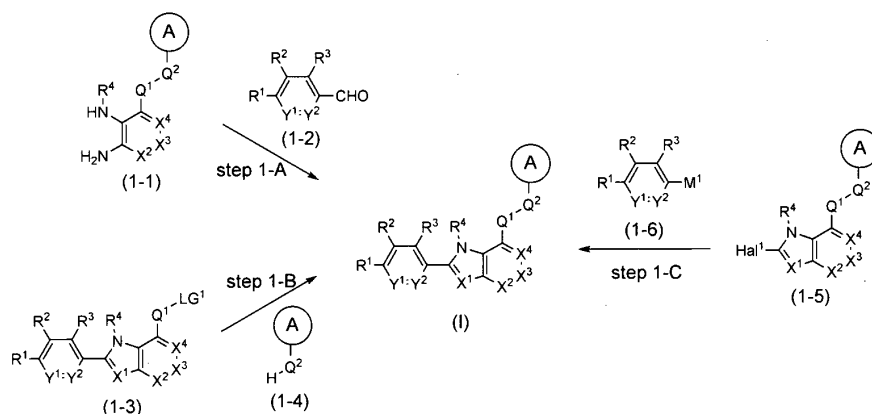
[0078]

化合物 (I) は、例えば、以下に示す製造法 1 の方法により、製造することができる。

<製造法 1>

[0079]

[化 24]



[0080]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Q^1 、 Q^2 及び環Aについては、前述の定義と同じである。また、 LG^1 は、水酸基又はクロロ基であり、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、 $B(OMe)_2$ 、 $B(pin)$ 、 $B(MIDA)$ 、 BF_3K 等のボロン酸及びボロン酸類縁構造であり、 Hal^1 は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。]

[0081]

(工程 1-A)

(工程 1-A) においては、空气中又は酸素雰囲気下、化合物 (1-1) を化合物 (1-2) との環化反応に付すことによって、化合物 (I) を製造することができる。

反応を円滑に行うために酸を共存させてもよく、酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸アンモニウム、パラトルエンスルホン酸、塩酸、リン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール類；水及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されず、又、無溶媒条件で実施してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～200℃で実施される。反応時間は特に限定されず、1～24時間が好ましい。

[0082]

(工程1-B)

(工程1-B)においては、化合物(1-3)と化合物(1-4)を、塩基存在下又は非存在下、付加脱離反応もしくは置換反応に付すことによって化合物(I)を合成することができる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

塩基としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、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、フッ化カリウム、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又は水素化ナトリウム等の金属

塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、1-メチルイミダゾール、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機塩基類。

Q¹がカルボニル基であり、且つ、LG¹が水酸基である場合には、縮合剤の存在下で反応を実施する。縮合剤としては、例えば、DCC、DIC、EDC、HBTU、HATU、COMU、TCFH、BOP、PyBOP、PyBrOP、DMT-MM又はT3Pが挙げられるが、これらに限定されない。また、反応を円滑に進めるために添加剤を加えても良く、添加剤としてはHOBT、HOAt、Oxyma、DMAP等が挙げられる。

Q¹がメチレン基(-CH₂-)であり、且つ、LG¹が水酸基である場合には、アゾジカルボン酸誘導体及びホスフィン誘導体の存在下、光延反応を実施する。アゾジカルボン酸誘導体としては、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)等が挙げられるが、これらに限定されない。ホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリノルマルブチルホスフィン等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0083]

(工程1-C)

(工程1-C)においては、パラジウム触媒及び塩基の共存下、化合物(1-5)と化合物(1-6)を鈴木-宮浦カップリング反応に付すことによって、化合物(I)を製造することができる。

パラジウム触媒としては、パラジウム-炭素及びパラジウム黒等の金属パラジウム；塩

化パラジウム及び酢酸パラジウム等のパラジウム塩；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム-1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス〔ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン〕ジクロロパラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム、クロロ（クロチル）（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム、XPhos-パラジウム（クロチル）クロリド等の有機パラジウム錯体；APhos-Pd-G3、Xantphos-PD-G3、SPhos-PD-G3等のパラダサイクル錯体；ならびにポリマー担持ビス（アセタート）トリフェニルホスフィンパラジウム及びポリマー担持ジ（アセタート）ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム等のポリマー固定化有機パラジウム錯体等が挙げられ、これらに限定されず、又、これらは組み合わせて使用してもよい。

塩基としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、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、フッ化カリウム、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、又は水素化ナトリウム等の金属塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジメチルピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：トリメチルホスフィン及びトリ-tert-ブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン類；トリシクロヘキシルホスフィン等のトリシクロアルキルホスフィン類；トリフェニルホスフィン及びトリトリルホスフィン等のトリアリールホスフィン類；トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト及びトリブチルホ

スファイト等のトリアルキルホスファイト類；トリシクロヘキシルホスファイト等のトリシクロアルキルホスファイト類；トリフェニルホスファイト等のトリアリールホスファイト類；1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イミダゾリウムクロリド等のイミダゾリウム塩；アセチルアセトン及びオクタフルオロアセチルアセトン等のジケトン類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン及びトリブチルアミン等のアミン類；1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン；2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)；2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos)；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル(DavePhos)；4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(Xantphos)；2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(BrettPhos)；1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン(QPPhos)；ならびに2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル。これらの添加剤は単独もしくは組み合わせて使用してもよい。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール類；水及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.1時間～24時間が好ましい。

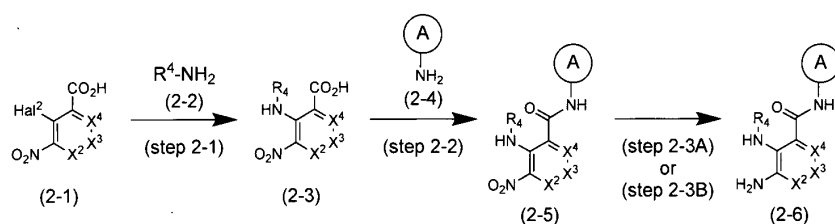
[0084]

前記化合物(1-1)の一つである化合物(2-6)は、例えば、以下に示す製造法2の方法により、製造することができる。

<製造法2>

[0085]

[化25]



[0086]

[式中、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び環Aについては、前述の定義と同じである。また、 Hal^2 は、フルオロ基又はクロロ基である。]

[0087]

(工程2-1)

(工程2-1)においては、化合物(2-1)と化合物(2-2)を、塩基存在下、芳香族求核置換反応に付すことにより化合物(2-3)を製造することができる。

塩基としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又は水素化ナトリウム等の金属塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,6-ジ-*tert*-ブチルピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機塩基類。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；水及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されず、又、無溶媒条件で実施してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～200℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0088]

(工程2-2)

(工程2-2)においては、化合物(2-3)と化合物(2-4)を、塩基存在下又は非存在下、縮合剤を用いた縮合反応に付すことで、化合物(2-5)を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、DCC、DIC、EDC、HBTU、HATU、COMU、TCFH、BOP、PyBOP、PyBrop、DMT-MM、又は、T3P等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応を円滑に進めるために添加剤を加えても良く、添加剤としてはHOBt、HOAt、Oxyma、DMAP等が挙げられる。

塩基としては、以下のものが挙げられる：トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、1-メチルイミダゾール、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジメチルピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機塩基類。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素

類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0089]

(工程2-3A)

(工程2-3A)においては、化合物(2-5)を、遷移金属触媒及び水素存在下、接触還元反応に付すことで、化合物(2-6)を製造することができる。

遷移金属触媒としては、パラジウム/炭素、水酸化パラジウム/炭素、パラジウム/フィブロイン、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等のプロトン性極性溶媒；水；及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～100℃であり、常圧又は加圧下に行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0090]

(工程2-3B)

(工程2-3B)においては、化合物(2-5)を、還元鉄、又は亜鉛存在下、還元反応に付すことで、化合物(2-6)を製造することができる。

反応を円滑に行うために添加剤を共存させてもよく、添加剤としては酢酸、塩酸、塩化アンモニウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸等のプロトン性極性溶媒；水；及びそれらの混合

溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

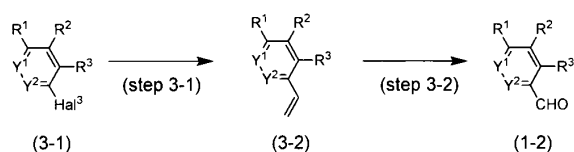
[0091]

前記化合物(1-2)は、例えば、以下に示す製造法3の方法により、製造することができる。

<製造法3>

[0092]

[化26]



[0093]

[式中、R¹、R²、R³、Y¹及びY²については、前述の定義と同じである。また、Hal³は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。]

[0094]

(工程3-1)

(工程3-1)においては、パラジウム触媒及び塩基存在下、化合物(3-1)とビニルボロン酸、又はビニルボロン酸誘導体を、鈴木-宮浦カップリング反応に付すことによって化合物(3-2)を製造することができる。

ビニルボロン酸誘導体としては、ビニルボロン酸ピナコールエステル、ビニルボロン酸ジブチル、ビニルボロン酸MIDAエステル、ビニルテトラフルオロホウ酸カリウム、等が挙げられる。

パラジウム触媒及び塩基としては、例えば、製造法1の(工程1-C)に記載したパラジウム触媒及び塩基が挙げられる。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加剤としては、例えば、製造法1の(工程1-C)に記載した添加剤が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、製造法1の(工程1-C)に記載した溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.1時間～24時間が好ましい。

[0095]

(工程3-2)

(工程3-2)においては、化合物(3-2)を、四酸化オスミウム及び過ヨウ素酸ナトリウムを用いた二重結合開裂反応に付すことにより、化合物(1-2)を製造することができる。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては2,6-ルチジン等が挙げられる。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトン、水、及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

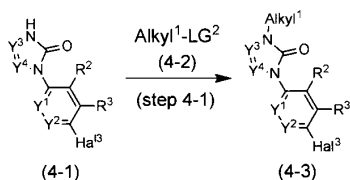
[0096]

前記化合物(3-1)の一つである化合物(4-3)は、例えば、以下に示す製造法4の方法により、製造することができる。

<製造法4>

[0097]

[化27]



[0098]

[式中、R²、R³、R⁴、Y¹、Y²及びHal³については、前述の定義と同じである。また、Y³及びY⁴は、それぞれ独立してCH、C-Alkyl²又はNであり、Alkyl¹

及び Alkyl^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基であり、 LG^2 は、ブロモ基、ヨード基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。]

[0099]

(工程 4-1)

(工程 4-1) においては、化合物 (4-1) と化合物 (4-2) を、塩基存在下、置換反応に付すことにより、化合物 (4-3) を製造することができる。

塩基としては、例えば、(工程 2-1) に記載された塩基が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウム、リン酸三カリウム、カリウム *tert*-ブトキシドである。

反応溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、*N*-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

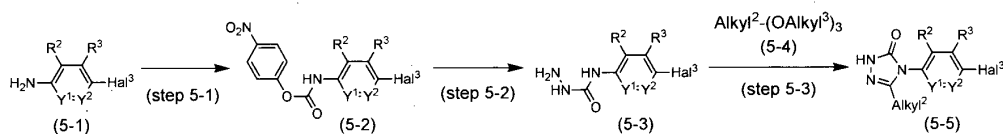
[0100]

前記化合物 (4-1) の一つである化合物 (5-5) は、例えば、以下に示す製造法 5 の方法により、製造することができる。

<製造法 5>

[0101]

[化 28]



[0102]

[式中、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Hal^3 及び Alkyl^2 については、前述の定義と同じである。また、 Alkyl^3 は、置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル基である。]

[0103]

(工程 5-1)

(工程 5-1)においては、塩基存在下、化合物(5-1)をクロロギ酸4-ニトロフェニルとのカーバメート化反応に付すことにより、化合物(5-2)を製造することができる。

塩基としては、例えば、(工程 2-2)に記載された塩基が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0104]

(工程 5-2)

(工程 5-2)においては、塩基存在下又は非存在下、化合物(5-2)と、ヒドラジン又はヒドラジン-水和物との付加脱離反応に付すことにより、化合物(5-3)を製造することができる。

塩基としては、例えば、(工程 2-2)に記載された塩基が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、(工程 5-1)に記載された溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0105]

(工程 5-3)

(工程 5-3)においては、酸存在下、化合物(5-3)と化合物(5-4)をトリアゾロン環化反応に付すことにより、化合物(5-5)を製造することができる。

酸としては、例えば、パラトルエンスルホン酸が挙げられるが、これに限定されない。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン

等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、ノルマルブチルアルコール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

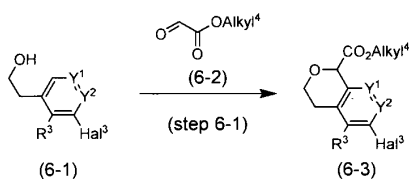
[0106]

前記化合物(3-1)の一つである化合物(6-3)は、例えば、以下に示す製造法6の方法により、製造することができる。

<製造法6>

[0107]

[化29]



[0108]

[式中、R³、Y¹、Y²及びHal³については、前述の定義と同じである。また、Alkyl⁴は、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基である。]

[0109]

(工程6-1)

(工程6-1)においては、酸存在下、化合物(6-1)と化合物(6-2)をオキサ-ピクテ・スベングラ-反応に付すことにより、化合物(6-3)を製造することができる。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩化チタン(IV)、三フッ化ホウ素、等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタ

ン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；ニトロメタン；水及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されず、又、無溶媒条件下で実施してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～100時間が好ましい。

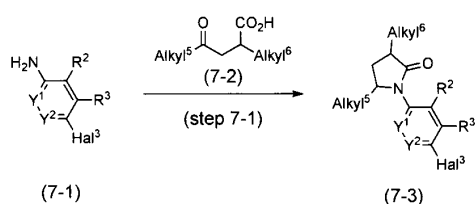
[0110]

前記化合物(3-1)の一つである化合物(7-3)は、例えば、以下に示す製造法7の方法により、製造することができる。

<製造法7>

[0111]

[化30]



[0112]

[式中、R²、R³、Y¹、Y²及びHal³については、前述の定義と同じである。また、Alkyl⁵及びAlkyl⁶は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていてよいC₁－C₆アルキル基である。]

[0113]

(工程7-1)

(工程7-1)においては、フェニルシラン及び酢酸インジウム存在下、化合物(7-1)と化合物(7-2)を用いたラクタム環化反応に付すことにより、化合物(7-3)を製造することができる。

ラクタム環化反応条件としては、例えば、Angewandte Chemie – International Edition 2016, 55, p1864-1867に記載された方法等に準じて行うことにより、製造することができる。

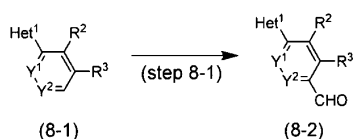
[0 1 1 4]

前記化合物（１－２）の一つである化合物（８－２）は、例えば、以下に示す製造法 8 の方法により、製造することができる。

<製造法 8>

[0 1 1 5]

[化 3 1]



[0 1 1 6]

[式中、 R^2 、 R^3 、 Y^1 及び Y^2 については、前述の定義と同じである。また、 Het^1 は置換基を有していてもよいアミノ基、又は、置換されていてもよいアルコキシ基である。 R^2 と Het^1 は、各々が結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

[0 1 1 7]

(工程 8－１)

(工程 8－１)においては、化合物（８－１）を、酸及びヘキサメチレンテトラミンを用いたダフ反応に付すことにより、化合物（８－２）を製造することができる。

酸としては、例えば、酢酸；トリフルオロ酢酸；メタンスルホン酸；トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；エタノール等のアルコール類；水及びそれらの混合溶媒が挙げられ、又、無溶媒条件下で実施してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常、 0°C ～ 100°C で行われる。反応時間は特に限定されず、 0.5 時間～ 24 時間が好ましい。

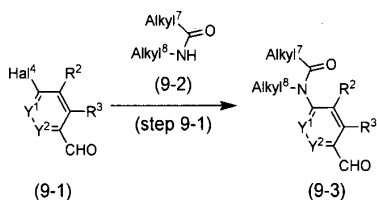
[0 1 1 8]

前記化合物（１－２）の一つである化合物（９－３）は、例えば、以下に示す製造法 9 の方法により、製造することができる。

<製造法 9>

[0119]

[化32]



[0120]

[式中、 R^2 、 R^3 、 Y^1 及び Y^2 については、前述の定義と同じである。 Hal^4 は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。また、 $Alkyl^7$ は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 $Alkyl^8$ は、水素原子又は置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 $Alkyl^7$ と $Alkyl^8$ は、各々が結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

[0121]

(工程9-1)

(工程9-1)においては、化合物(9-1)と化合物(9-2)を、銅触媒及び塩基存在下、ゴールドバークアミノ化反応に付すことにより、化合物(9-3)を製造することができる。

銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、酸化銅(I)、チオシアン酸銅(I)、硫酸銅(II)五水和物、酢酸銅(II)、銅(II)アセチルアセトナート、等が挙げられるが、これらに限定されない。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の金属塩基類が挙げられるが、これらに限定されない。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、例えば、N,N'-ジメチルエチレンジアミン等が挙げられる。

反応溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素類；THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

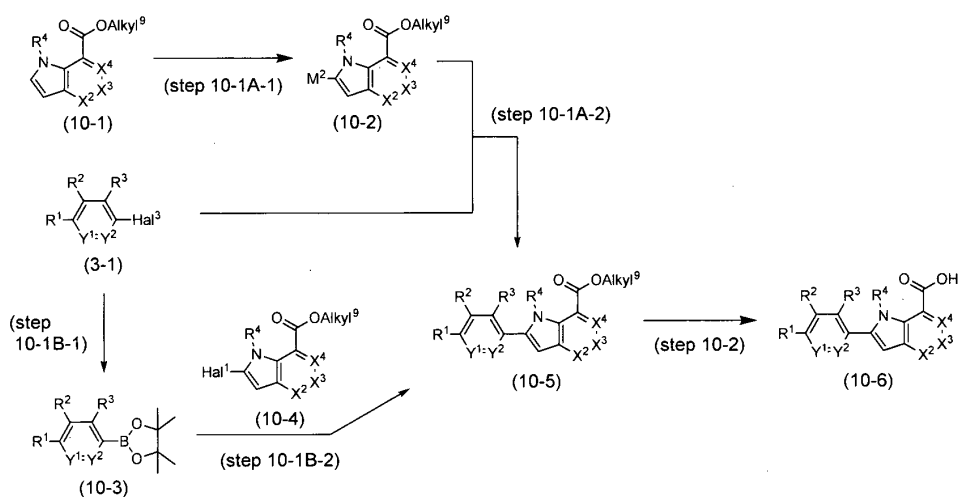
[0122]

前記化合物(1-6)の一つである化合物(10-3)、及び前記化合物(1-3)の一つである化合物(10-6)は、例えば、以下に示す製造法10の方法により、製造することができる。

<製造法10>

[0123]

[化33]



[0124]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Hal^1 及び Hal^3 については、前述の定義と同じである。また、 M^2 は、ボロン酸又はボロン酸エステルであり、 $Alkyl^9$ はメチル基、エチル基又はベンジル基である。]

[0125]

(工程10-1A-1)

(工程10-1A-1)においては、LDA存在下、化合物(10-1)とホウ酸エステルを用いたホウ素化反応に付すことにより化合物(10-2)を製造することができる。

ホウ酸エステルとしては、例えば、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリイソプロピル等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、トルエン等の芳香族炭化水素類；THF、1，4-ジオキサン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 -78°C ～室温で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0126]

(工程10-1A-2)

(工程10-1A-2)においては、工程(1-C)と同様の方法により、化合物(10-2)と化合物(3-1)を鈴木-宮浦カップリング反応に付すことにより化合物(10-5)を製造することができる。

[0127]

(工程10-1B-1)

(工程10-1B-1)においては、パラジウム触媒及び酢酸カリウム存在下、化合物(3-1)とビス(ピナコラート)ジボロンを宮浦ホウ素化反応に付すことによって化合物(10-3)を製造することができる。

パラジウム触媒としては、例えば、製造法1の(工程1-C)に記載したパラジウム触媒が挙げられる。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加剤としては、例えば、製造法1の(工程1-C)に記載した添加剤が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 $80\sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は特に限定されず、0.1時間～24時間が好ましい。

[0128]

(工程10-1B-2)

工程10-1B-2においては、製造法1の(工程1-C)と同様の方法により化合物(10-3)及び化合物(10-4)を鈴木-宮浦カップリング反応に付すことによって化合物(10-5)を製造することができる。

[0129]

(工程10-2)

工程(10-2)においては、塩基存在下、化合物(10-5)を加水分解反応に付すことによって化合物(10-6)を製造することができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；水及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0130]

前記化合物(10-6)は、例えば、以下に示す製造法11の方法によっても、製造することができる。

<製造法11>

[0131]

[化34]



[0132]

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、X²、X³、X⁴、Y¹及びY²については、前述の定義と同

じである。また、 Ar^1 は置換されていてもよいフェニル基である。]

[0133]

(工程11-1)

(工程11-1)においては、遷移金属触媒存在下及び水素存在下、化合物(11-1)を接触還元反応に付すことによって化合物(10-6)を製造することができる。

反応条件としては、製造法2の(工程2-3A)に記載の方法と同様な反応条件で実施すればよい。

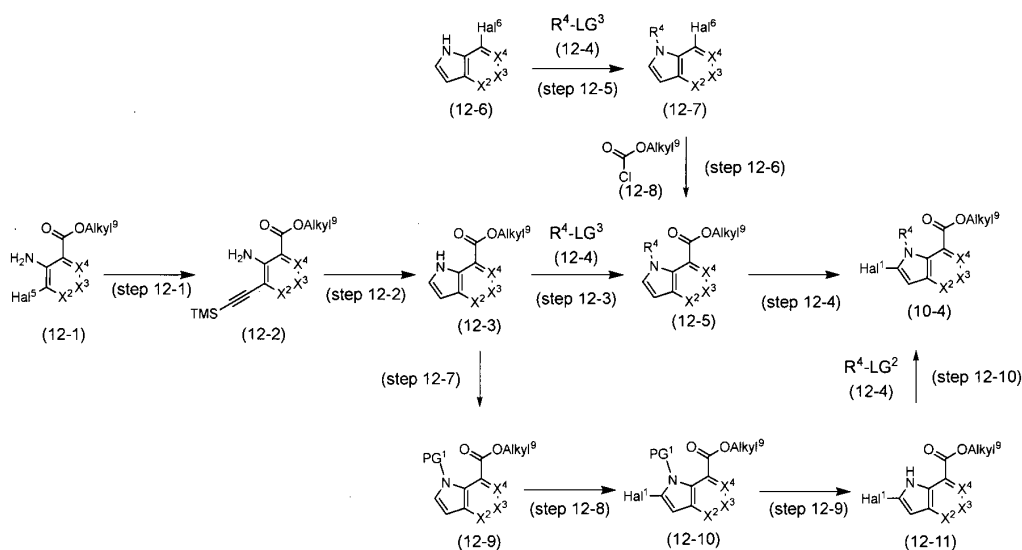
[0134]

前記化合物(10-4)は、例えば、以下に示す製造法12の方法により、製造することができる。

<製造法12>

[0135]

[化35]



[0136]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Hal^1 及び $Alkyl^9$ については、前述の定義と同じである。 Hal^5 は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。また、 LG^3 は、クロロ基、ブロモ基、ヨード基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり、 PG^1 は、 Boc 基等のカーバメート系保護基；アセチル基等のアミ

ド系保護基；パラトルエンスルホン基等のスルホンアミド系保護基等から選択される保護基である。]

[0137]

(工程12-1)

(工程12-1)においては、パラジウム触媒及び塩基存在下、化合物(12-1)及びトリメチルシリルアセチレンを菌頭カップリング反応に付すことによって化合物(12-2)を製造することができる。

パラジウム触媒としては、例えば、(工程1-C)で記載したパラジウム触媒が挙げられる。

塩基としては、例えば、(工程1-C)で記載した塩基が挙げられる。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、例えば、(工程1-C)で記載した添加剤；及びヨウ化銅(I)等の銅塩が挙げられ、これらの添加剤は単独もしくは組み合わせて使用してもよい。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール類；及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

[0138]

(工程12-2)

(工程12-2)においては、塩基存在下、又は遷移金属触媒存在下、化合物(12-2)をインドール環化反応に付すことによって化合物(12-3)を製造することができる。

塩基としては、ナトリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

遷移金属触媒としては、ヨウ化銅(I)、等の銅塩；ビス(トリフルオロメタンスルホニ

ル) イミド銀、等の銀錯体、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) 金 (I)、クロロ (トリフェニルホスフィン) 金 (I)、等の金塩等が挙げられるが、これらに限定されない。また、これらの触媒を組み合わせてもよい。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール類；アセトニトリル及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0139]

(工程12-3)

(工程12-3)においては、塩基存在下、化合物(12-3)と化合物(12-4)を置換反応に付すことによって化合物(12-5)を製造することができる。

塩基としては、例えば、工程(1-B)に記載した塩基が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、工程(1-B)に記載した反応溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0140]

(工程12-4)

(工程12-4)においては、LDA、及びハロゲン化剤を用いて、化合物(12-5)をハロゲン化反応に付すことによって化合物(10-4)を製造することができる。

ハロゲン化剤としては、例えば、N-ヨードスクシンイミド、N-ヨードフタルイミド、N-ヨードサッカリン、1, 3-ジヨード-5, 5-ジメチルヒダントイン、ヨウ素、等のヨード化剤；N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、N-ブロモサッカリン、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、四臭化炭素、臭素、等のブロモ化剤；N-クロロスクシンイミド、N-クロロフタルイミド、N-クロロサッカ

リン、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン等のクロロ化剤等が挙げられる。

反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、-78℃～室温で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0141]

(工程12-5)

(工程12-5)においては、(工程12-3)と同様な方法により、化合物(12-6)と化合物(12-4)を置換反応に付すことによって化合物(12-7)を製造することができる。

[0142]

(工程12-6)

(工程12-6)においては、ノルマルブチルリチウム、及び化合物(12-8)を用いて、化合物(12-7)をエステル化反応に付すことによって化合物(12-5)を製造することができる。

反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、MTBE等のエーテル類が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、-78℃～室温で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0143]

(工程12-7)

(工程12-7)においては、化合物(12-3)のアゾール環を形成する窒素を、保護基PG¹で保護することにより、化合物(12-9)を製造することができる。このような反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第五版、2014年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。

[0144]

(工程12-8)

(工程12-8)においては、(工程12-4)と同様な方法により、化合物(12-9)をハロゲン化反応に付すことによって化合物(12-10)を製造することができる。

[0145]

(工程12-9)

(工程12-9)においては、化合物(12-10)を、保護基PG¹を除去する脱保護反応に付すことにより、化合物(12-11)を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第五版、2014年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。

[0146]

(工程12-10)

(工程12-10)においては、(工程12-3)と同様な方法により、化合物(12-11)と化合物(12-4)を置換反応に付すことによって化合物(10-4)を製造することができる。

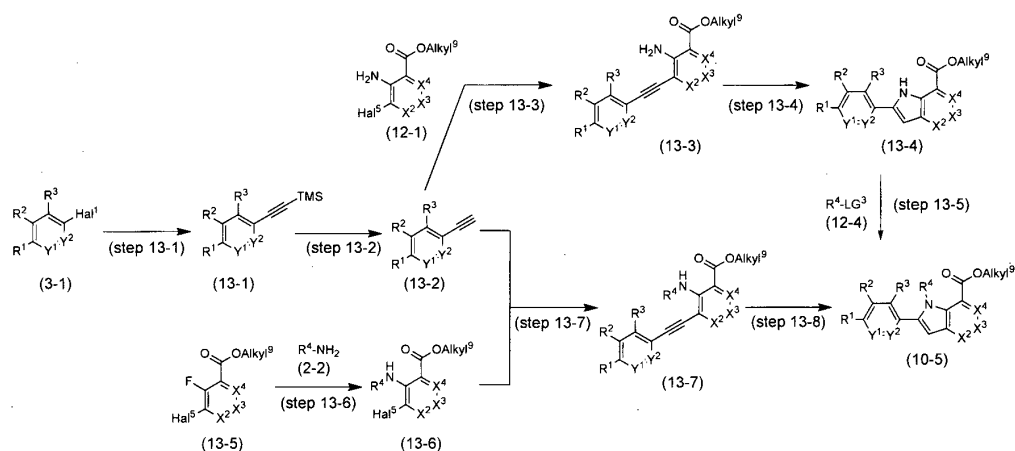
[0147]

前記化合物(10-5)は、例えば、以下に示す製造法13の方法によっても、製造することができる。

<製造法13>

[0148]

[化36]



[0149]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Hal^1 、 Hal^5 、 LG^3 及び $Alky^9$ については、前述の定義と同じである。]

[0150]

(工程13-1)

(工程13-1)においては、(工程12-1)と同様な方法により、化合物(3-1)とトリメチルシリルアセチレンを菌頭カップリング反応に付すことによって化合物(13-1)を製造することができる。

[0151]

(工程13-2)

(工程13-2)においては、化合物(13-1)を脱トリメチルシリル化反応に付すことにより、化合物(13-2)を製造することができる。このような脱トリメチルシリル化反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第五版、2014年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。

[0152]

(工程13-3)

(工程13-3)においては、(工程12-1)と同様な方法により、化合物(13-2)と化合物(12-1)を菌頭カップリング反応に付すことによって化合物(13-3)

3) を製造することができる。

[0153]

(工程13-4)

(工程13-4)においては、遷移金属触媒存在下、化合物(13-3)をインドール環化反応に付すことによって化合物(13-4)を製造することができる。

遷移金属触媒としては、例えば、ヨウ化銅(I)、等の銅塩；ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド銀、等の銀錯体；クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)金(I)、クロロ(トリフェニルホスフィン)金(I)、等の金塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0154]

(工程13-5)

(工程13-5)においては、(工程12-3)と同様な方法により、化合物(13-4)と化合物(12-4)を置換反応に付すことによって化合物(10-5)を製造することができる。

[0155]

(工程13-6)

(工程13-6)においては、(工程2-1)と同様な方法により、化合物(13-5)と化合物(2-2)を芳香族求核置換反応に付すことによって化合物(13-6)を製造することができる。

[0156]

(工程13-7)

(工程13-7)においては、(工程12-1)と同様な方法により、化合物(13-

6) と化合物 (13-2) を菌頭カップリング反応に付すことによって化合物 (13-7) を製造することができる。

[0157]

(工程13-8)

(工程13-8) においては、(工程13-4) と同様な方法により、化合物 (13-7) をインドール環化反応に付すことによって化合物 (10-5) を製造することができる。

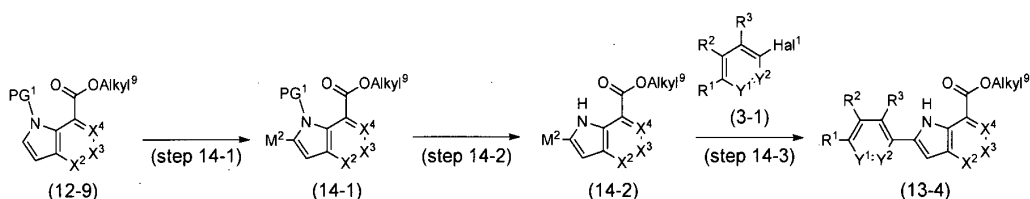
[0158]

前記化合物 (13-4) は、例えば、以下に示す製造法14の方法によっても製造することができる。

<製造法14>

[0159]

[化37]



[0160]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Hal^1 、 PG^1 、 M^2 及び $Alkyl^9$ については、前述の定義と同じである。]

[0161]

(工程14-1)

(工程14-1) においては、(工程10-1A-1) と同様な方法により、化合物 (12-9) をホウ素化反応に付すことによって、化合物 (14-1) を製造することができる。

[0162]

(工程14-2)

(工程14-2) においては、(工程12-9) と同様な方法により、化合物 (14-

1) を、保護基PG¹を除去する脱保護反応に付すことにより、化合物(14-2)を製造することができる。

[0163]

(工程14-3)

(工程14-3)においては、(工程1-C)と同様な方法により、化合物(14-2)と化合物(3-1)を、鈴木-宮浦カップリング反応に付すことにより、化合物(13-4)を製造することができる。

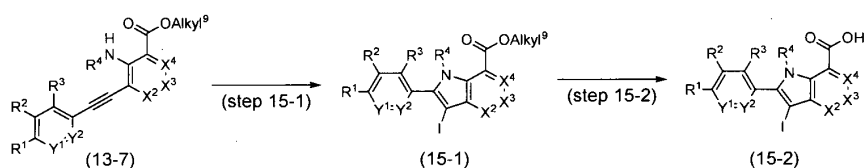
[0164]

前記化合物(1-3)の一つである化合物(15-2)は、例えば、以下に示す製造法15の方法によって、製造することができる。

<製造法15>

[0165]

[化38]



[0166]

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²及びAlkyl⁹については、前述の定義と同じである。]

[0167]

(工程15-1)

(工程15-1)においては、ヨウ化銅(I)存在下、化合物(13-7)をインドール環化反応に付すことによって化合物(15-1)を製造することができる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～150℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0168]

(工程15-2)

(工程15-2)においては、(工程10-2)と同様な方法により、化合物(15-1)を加水分解反応に付すことにより、化合物(15-2)を製造することができる。

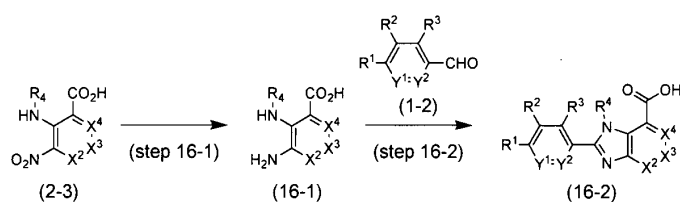
[0169]

前記化合物(1-3)の一つである化合物(16-2)は、例えば、以下に示す製造法16の方法によって、製造することができる。

<製造法16>

[0170]

[化39]



[0171]

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、X²、X³、X⁴、Y¹及びY²については、前述の定義と同じである。]

[0172]

(工程16-1)

(工程16-1)においては、製造法2の(工程2-3A)、又は(工程2-3B)と同様な方法により、化合物(2-3)を、ニトロ基の還元反応に付すことにより、化合物(16-1)を製造することができる。

[0173]

(工程16-2)

(工程16-2)においては、製造法1の(工程1-A)と同様な方法により、化合物(16-1)を化合物(1-2)との環化反応に付すことにより、化合物(16-2)を

製造することができる。

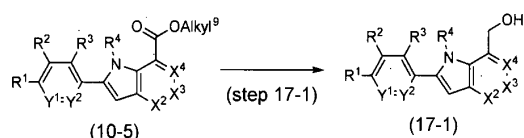
[0174]

前記化合物(1-3)の一つである化合物(17-1)は、例えば、以下に示す製造法17の方法により、製造することができる。

<製造法17>

[0175]

[化40]



[0176]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 及び $Alkyl^9$ については、前述の定義と同じである。]

[0177]

(工程17-1)

(工程17-1)においては、還元剤を用いて化合物(10-5)のアルコキシカルボニル基($-CO_2Alkyl^9$)をヒドロキシメチル基に還元することにより、化合物(17-1)を製造することができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化イソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、等が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0178]

前記化合物（１－３）の一つである化合物（１８－１）は、例えば、以下に示す製造法１８の方法により、製造することができる。

<製造法１８>

[0179]

[化４１]



[0180]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 及び Y^2 については、前述の定義と同じである。]

[0181]

(工程１８－１)

(工程１８－１)においては、塩基存在下、メタンスルホニルクロリドを用いて化合物（１７－１）のヒドロキシメチル基をクロロメチル基に変換することによって、化合物（１８－１）を製造することができる。

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、４－（ N 、 N －ジメチルアミノ）ピリジン、等の有機塩基類が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 0°C ～ 50°C で行われる。反応時間は特に限定されず、０．５時間～２４時間が好ましい。

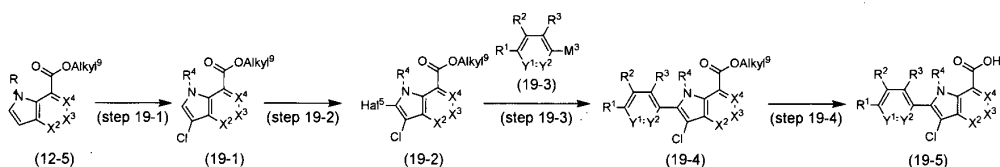
[0182]

前記化合物（１－３）の一つである化合物（１９－５）は、例えば、以下に示す製造法１９の方法によって、製造することができる。

<製造法 19>

[0183]

[化42]



[0184]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 及び $Alky1^9$ については、前述の定義と同じである。また、 Hal^5 はブロモ基又はヨード基であり、 M^3 は $B(OH)_2$ 、 $B(OMe)_2$ 、 $B(pin)$ 、 $B(MIDA)$ 、 BF_3K 等のボロン酸及びボロン酸類縁構造である。]

[0185]

(工程 19-1)

(工程 19-1)においては、クロロ化剤を用いて、化合物(12-5)をクロロ化反応に付すことによって、化合物(19-1)を製造することができる。

クロロ化剤としては、例えば、N-クロロスクシンイミド、N-クロロフタルイミド、N-クロロサッカリン、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインが挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0186]

(工程 19-2)

(工程 19-2)においては、ハロゲン化剤を用いて、化合物(19-1)をハロゲン化反応に付すことによって、化合物(19-2)を製造することができる。

ハロゲン化剤としては、例えば、N-ヨードスクシンイミド、N-ヨードフタルイミド、N-ヨードサッカリン、1, 3-ジヨード-5, 5-ジメチルヒダントイン等のヨード化剤；N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、N-ブロモサッカリン、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、臭素、等のブロモ化剤が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

[0187]

(工程 19-3)

(工程 19-3)においては、製造法1の(工程 1-C)と同様な方法により、化合物(19-2)と化合物(19-3)を、鈴木-宮浦カップリング反応に付すことによって、化合物(19-4)を製造することができる。

[0188]

(工程 19-4)

(工程 19-4)においては、製造法10の(工程 10-2)と同様な方法により、化合物(19-4)を加水分解反応に付すことによって、化合物(19-5)を製造することができる。

[0189]

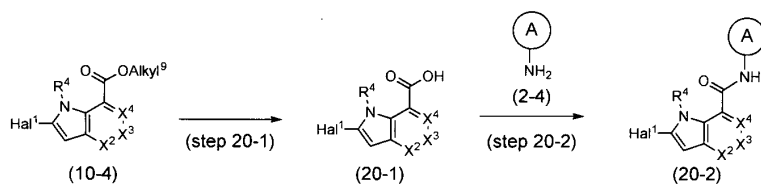
化合物(1-5)の一つである化合物(20-2)は、例えば、以下に示す製造法20

の方法によって、製造することができる。

<製造法 20>

[0190]

[化 43]



[0191]

[式中、R⁴、X²、X³、X⁴、Hal¹、Alkyl⁹及び環Aについては、前述の定義と同じである。]

[0192]

(工程 20-1)

(工程 20-1)においては、製造法 10 の(工程 10-2)と同様な方法により、化合物 (10-4) を加水分解反応に付すことによって、化合物 (20-1) を製造することができる。

[0193]

(工程 20-2)

(工程 20-2)においては、製造法 2 の(工程 2-2)と同様な方法により、化合物 (20-1) と化合物 (2-4) を縮合反応に付すことによって、化合物 (20-2) を製造することができる。

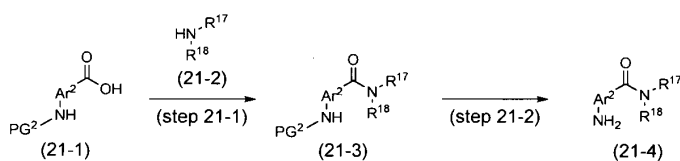
[0194]

前記化合物 (2-4) の一つである化合物 (21-4) は、例えば、製造法 21 に示す方法によって、製造することができる。

<製造法 21>

[0195]

[化 44]



[0196]

[式中、 Ar^2 は、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基である。 PG^2 は、アミノ基の保護基であり、例えば、 Boc 基、 Cbz 基、 Fmoc 基、等のカーバメート系保護基；トリフルオロアセチル基等のアミド系保護基等である。 R^{17} 及び R^{18} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_1 ～ C_6 アルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基である。]

[0197]

(工程21-1)

(工程21-1)においては、製造法2の(工程2-2)と同様な方法により、化合物(21-1)と化合物(21-2)を縮合反応に付すことによって、化合物(21-3)を製造することができる。

[0198]

(工程21-2)

(工程21-2)においては、化合物(21-3)を、保護基 PG^2 を除去する脱保護反応に付すことにより、化合物(21-4)を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第五版、2014年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。

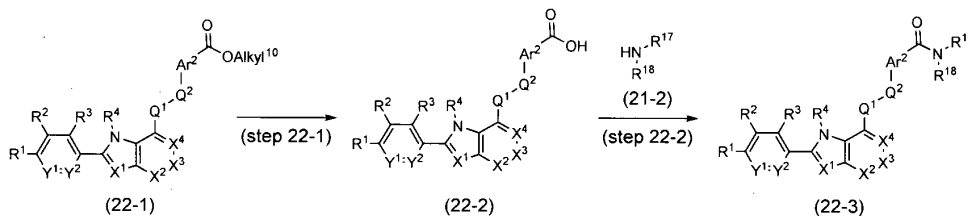
[0199]

前記化合物(I)の一つである化合物(22-1)は、例えば、製造法2.2に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法2.2>

[0200]

[化 4 5]



[0 2 0 1]

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Q¹、Q²、Ar²、R¹⁷及びR¹⁸については、前述の定義と同じである。また、Alkyl¹⁰は、置換されていてもよいC₁–C₆アルキル基である。]

[0 2 0 2]

(工程 2 2 – 1)

(工程 2 2 – 1)においては、製造法 1 0 の (工程 1 0 – 2) と同様な方法により、化合物 (2 2 – 1) を加水分解反応に付すことによって、化合物 (2 2 – 2) を製造することができる。

[0 2 0 3]

(工程 2 2 – 2)

(工程 2 2 – 2)においては、製造法 2 の (工程 2 – 2) と同様な方法により、化合物 (2 2 – 2) と化合物 (2 1 – 2) を縮合反応に付すことによって、化合物 (2 2 – 3) を製造することができる。

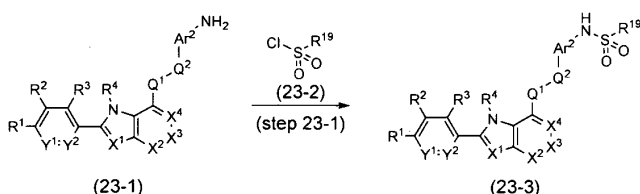
[0 2 0 4]

前記化合物 (I) の一つである化合物 (2 3 – 1) は、例えば、製造法 2 3 に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法 2 3>

[0 2 0 5]

[化 4 6]



[0206]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Q^1 、 Q^2 及び Ar^2 については、前述の定義と同じである。また、 R^{19} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基である。]

[0207]

(工程23-1)

(工程23-1)においては、塩基存在下、化合物(23-1)と化合物(23-2)を用いたスルホニル化反応によって、化合物(23-3)を製造することができる。

塩基としては、例えば、製造法2の(工程2-2)に記載された塩基が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 0°C ～ 100°C で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

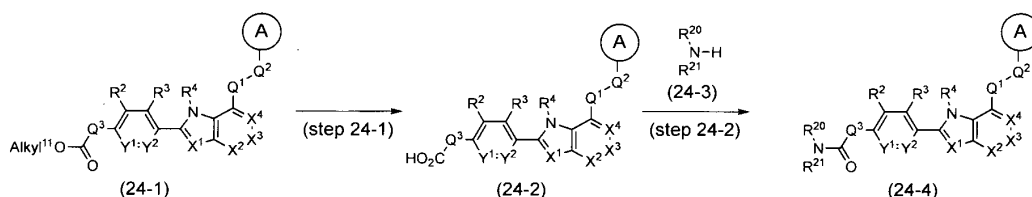
[0208]

前記化合物(I)の一つである化合物(24-1)は、例えば、製造法24に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法24>

[0209]

[化47]



[0 2 1 0]

[式中、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Q¹、Q²及び環Aについては、前述の定義と同じである。Alkyl¹¹は、置換されていてもよいC₁－C₆アルキル基である。Q³は、存在しないか又は置換されていてもよいC₁－C₃アルキル基であり、Q³及びR²は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換されていてもよい非芳香族複素環基を形成していてもよい。R²⁰及びR²¹は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていてもよいC₁－C₆アルキル基である。]

[0 2 1 1]

(工程24-1)

(工程24-1)においては、製造法10の(工程10-2)と同様な方法により、化合物(24-1)を加水分解反応に付すことによって、化合物(24-2)を製造することができる。

[0 2 1 2]

(工程24-2)

(工程24-2)においては、製造法2の(工程2-2)と同様な方法により、化合物(24-2)と化合物(24-3)を縮合反応に付すことによって、化合物(24-4)を製造することができる。

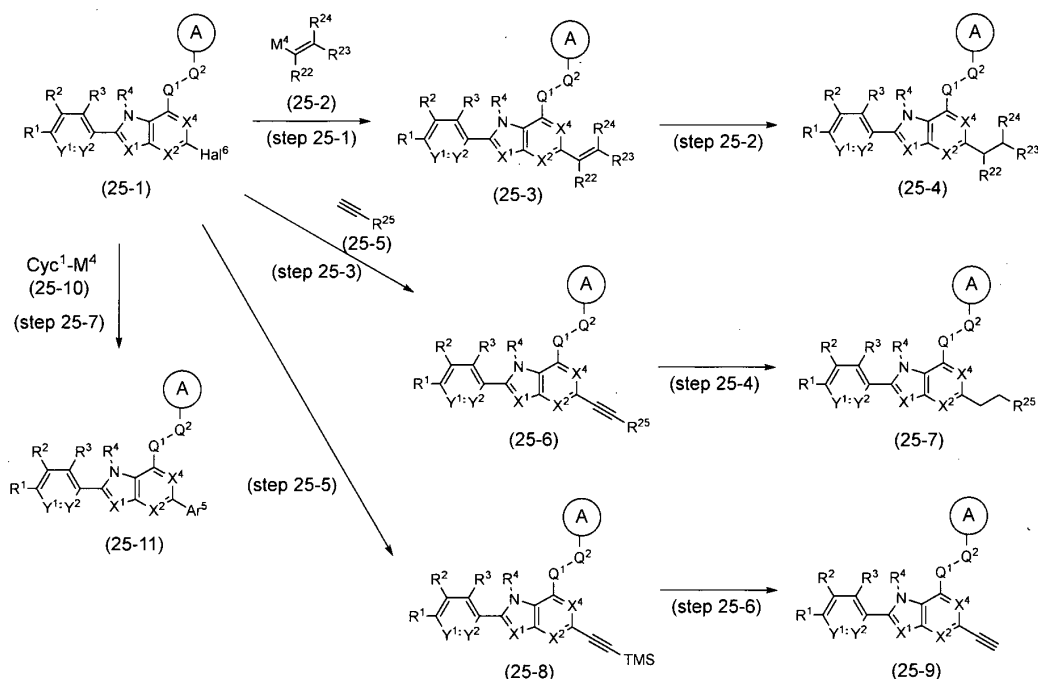
[0 2 1 3]

前記化合物(I)の一つである化合物(25-1)は、例えば、製造法25に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法25>

[0 2 1 4]

[化48]



[0 2 1 5]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Q^1 、 Q^2 及び環Aについては、前述の定義と同じである。Hal⁶は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_1 – C_6 アルキル基であり、 R^{22} と R^{23} は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換されていてもよいシクロアルキル基を形成していてもよい。Cyc¹は置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいシクロプロピル基である。M⁴は、 $B(OH)_2$ 、 $B(OMe)_2$ 、 $B(pin)$ 、 $B(MIDA)$ 、 BF_3K 等のボロン酸及びボロン酸類縁構造である。]

[0 2 1 6]

(工程 25-1)

(工程 25-1) においては、製造法 1 の (工程 1-C) と同様な方法により、化合物 (25-1) と化合物 (25-2) を、鈴木–宮浦カップリング反応に付すことによって、化合物 (25-3) を製造することができる。

[0 2 1 7]

(工程 2 5 - 2)

(工程 2 5 - 2) においては、遷移金属触媒存在下及び水素存在下、化合物 (2 5 - 3) を接触還元反応に付すことによって、化合物 (2 5 - 4) を製造することができる。

反応条件としては、製造法 2 の (工程 2 - 3 A) に記載の方法と同様な反応条件で実施すればよい。

[0 2 1 8]

(工程 2 5 - 3)

(工程 2 5 - 3) においては、製造法 1 2 の (工程 1 2 - 1) と同様な方法により、化合物 (2 5 - 1) と化合物 (2 5 - 5) を、菌頭カップリング反応に付すことによって、化合物 (2 5 - 6) を製造することができる。

[0 2 1 9]

(工程 2 5 - 4)

(工程 2 5 - 4) においては、(工程 2 5 - 2) と同様な方法により、化合物 (2 5 - 6) を接触還元反応に付すことによって、化合物 (2 5 - 7) を製造することができる。

[0 2 2 0]

(工程 2 5 - 5)

(工程 2 5 - 5) においては、製造法 1 2 の (工程 1 2 - 1) と同様な方法により、化合物 (2 5 - 1) とトリメチルシリルアセチレンを菌頭カップリング反応に付すことによって、化合物 (2 5 - 8) を製造することができる。

[0 2 2 1]

(工程 2 5 - 6)

(工程 2 5 - 6) においては、化合物 (2 5 - 8) を、脱トリメチルシリル化反応に付すことにより、化合物 (2 5 - 9) を製造することができる。このような脱トリメチルシリル化反応は、当業者においてよく知られた方法 (例えば、グリーン (Green) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第五版、2014年)」に記載されている方法など) に準じて行えばよい。

[0 2 2 2]

(工程 25-7)

(工程 25-1) においては、製造法 1 の (工程 1-C) と同様な方法により、化合物 (25-1) と化合物 (25-10) を、鈴木-宮浦カップリング反応に付すことによって、化合物 (25-11) を製造することができる。

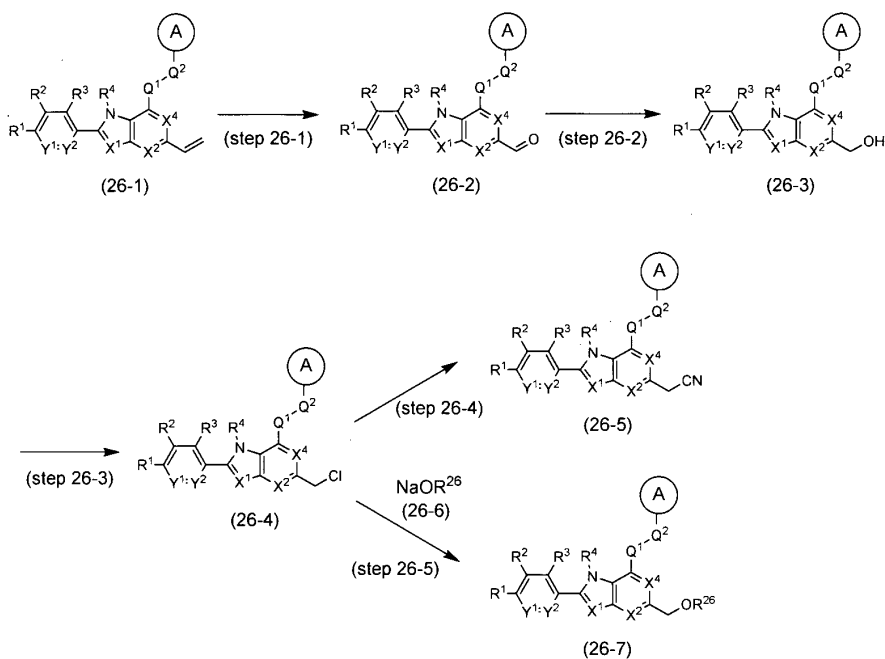
[0223]

前記化合物 (25-3) の一つである化合物 (26-1) は、例えば、製造法 26 に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法 26>

[0224]

[化 49]



[0225]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Q^1 、 Q^2 及び環 A については、前述の定義と同じである。 R^{26} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基である。]

[0226]

(工程 26-1)

(工程 26-1) においては、製造法 3 の (工程 3-2) と同様な方法によって、化合物 (26-1) を二重結合開裂反応に付すことによって、化合物 (26-2) を製造することができる。

[0227]

(工程 26-2)

(工程 26-2) においては、還元剤を用いて、化合物 (26-2) のホルミル基をヒドロキシメチル基に還元することにより、化合物 (26-3) を製造することができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、等が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、0.5時間～24時間が好ましい。

[0228]

(工程 26-3)

(工程 26-3) においては、製造法 18 の (工程 18-1) と同様な方法によって、化合物 (26-3) のヒドロキシメチル基をクロロメチル基に変換することによって、化合物 (26-4) を製造することができる。

[0229]

(工程 26-4)

(工程 26-4) においては、シアン化物を用いて、化合物 (26-4) のクロロ基をシアノ基に置換することによって、化合物 (26-5) を製造することができる。

シアン化物としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、等が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；DMF、DMAc、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、 0°C ～ 100°C で行われる。反応時間は特に限定されず、 0.5 時間～ 24 時間が好ましい。

[0230]

(工程26-5)

(工程26-5)においては、化合物(26-6)を用いて、化合物(26-4)のクロロ基をアルコキシ基に置換することによって、化合物(26-7)を製造することができる。

反応溶媒としては、式($\text{R}^{26}-\text{OH}$)で表されるアルコール類が好ましい。

反応温度は特に限定されず、通常、 0°C ～ 100°C で行われる。反応時間は特に限定されず、 0.5 時間～ 24 時間が好ましい。

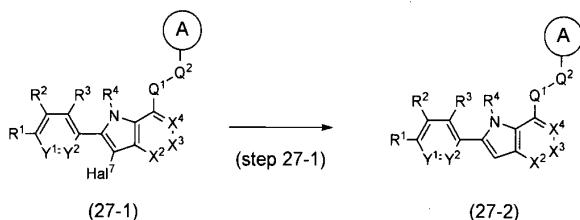
[0231]

前記化合物(I)の一つである化合物(27-1)は、例えば、製造法27に示す方法により、さらなる官能基の変換を行うことができる。

<製造法27>

[0232]

[化50]



[0233]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Q^1 、 Q^2 及び環Aについては、前述の定義と同じである。Hal⁷は、クロロ基、ブロモ基又はヨード基である。]

[0234]

(工程27-1)

(工程27-1)においては、遷移金属触媒存在下及び水素存在下、化合物(27-1)を接触還元反応に付すことによって、化合物(27-2)を製造することができる。

反応条件としては、製造法2の（工程2－3A）に記載の方法と同様な反応条件で実施すればよい。

[0235]

前述した方法で製造される本発明化合物は遊離化合物、その塩、その水和物又はエタノール和物等の各種溶媒和物であってもよく、それらの本発明化合物は油状物質、非晶質の物質又は任意の結晶多形からなる物質として単離精製されてよい。本発明化合物の薬学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造されてよい。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィー等の化学操作を適用して行われてよい。また、光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、又はラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得られてよい。

[0236]

本発明の化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、優れたSTAT6阻害を示す。そのため、それらを有効成分として含有する医薬は、ヒトを含む哺乳類動物のSTAT6が関与する疾病の予防又は治療薬として有用である。STAT6が関与する疾病としては、例えば、炎症性疾患及びアレルギー性疾患がある。炎症性疾患及びアレルギー性疾患としては、例えば、慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹、蕁麻疹が挙げられる。

[0237]

本発明の化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、化合物単独又はこれと薬学上許容される液体又は固体の製剤上の担体、例えば賦形剤、結合剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤と混合してなるもので、当該技術分野の常法により、調製することができる。

本発明に係る医薬は、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。

[0238]

本発明の医薬は、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒

剤、カプセル剤、経口服液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤、貼付剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、外用液剤、クリーム剤、エアゾール剤等の剤形で、経口的又は非経口的に、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等）に投与することができる。また、必要に応じて他の薬剤を調合させてもよい。

[0239]

本発明の医薬の投与経路は限定されない。経口投与する場合、例えば、錠剤、口腔内崩壊錠、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤、口腔用スプレー剤等の剤形が調製可能である。これらを調製するにあたっては、それぞれ当該技術分野の常法により、調製することができる。本発明の医薬の投与量は限定されず、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を1回量として、約0.1～100mg/kg、1日1回以上投与することができる。

実施例

[0240]

以下に実施例と試験例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。

以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。従って、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

[0241]

以下の実施例における¹H-NMRスペクトル及び質量分析は以下の条件により測定した。

¹H-NMRデータが記載してある場合には、重クロロホルム(CDC1₃)、重ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)又は重メタノール(CD₃OD)を溶媒とし、テトラメチルシランを内部標準として、AVANCE III HD400型(400MHz、ブルカー・バイオスピン(株)製)で測定した。

¹H-NMRスペクトルの化学シフトの測定結果は、 δ 値をppmで示し、結合定数のJ値をHzで示した。略号のsはsinglet、dはdoublet、tはtriplet、qはquartet、mはmultiplet、brはbroadを意味する。

[0242]

LC/MSは以下の条件で、ESI（エレクトロスプレーイオン化）法を用いて測定し、「 $[M+H]^+$ 」はESI正イオンモード、「 $[M-H]^-$ 」はESI負イオンモードを意味する。各クロマトグラフィー及び実験操作において、「数字/数字」は、特に記載のない限り各溶媒の体積比を意味する。

装置：質量分析装置（Exactive）（サーモフィッシャーサイエンティフィック（株）製）（LC部分：nanospace SI-2/NASCA（（株）資生堂製））

カラム：なし

溶媒：

A液：蒸留水

B液：アセトニトリル

A液とB液の混合比は50/50で固定

流速：0.2 mL/min.

検出器（波長）：UV検出器（254 nm）

[0243]

マイクロウェーブ反応装置はバイオタージ・ジャパン（株）製 Initiator s i x t yを用いた。

[0244]

また、以下の図中のRef. 一番号の記載は、参考合成例化合物を、Ex. 一番号の記載は実施例化合物をそれぞれ意味する。また、実施例番号は同一番号の実施例化合物の製造を意味する。

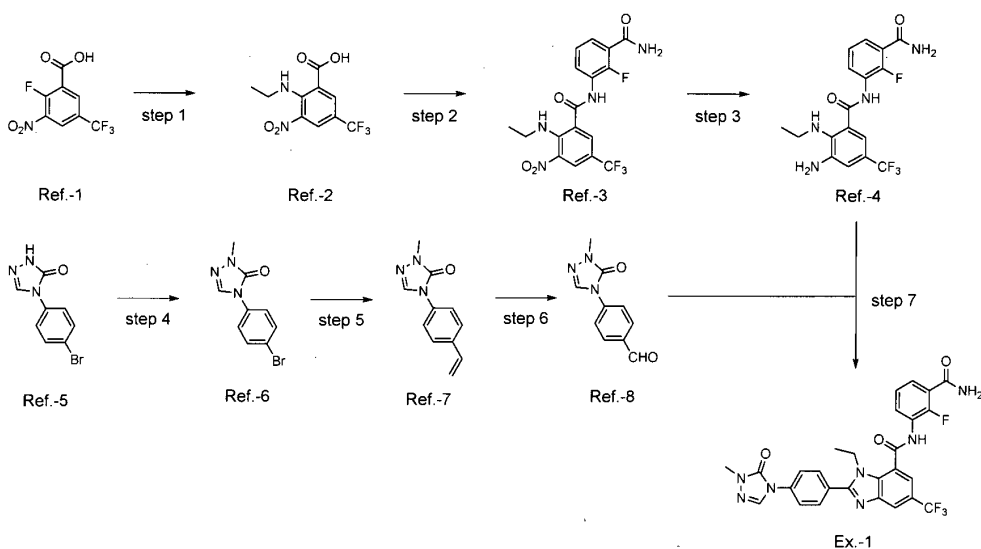
[0245]

実施例1

[0246]

[化51]

82



[0247]

工程 1

氷冷下、参考合成例化合物 1 (5.00 g, 18.5 mmol) 及び THF (90 mL) を混合した後、炭酸カリウム (4.10 g, 29.7 mmol) 及びエチルアミン/THF 溶液 (2.0 mol/L, 12 mL) を加え、50℃に昇温して4時間攪拌した。放冷した反応液に水及び酢酸エチル/ノルマルヘキサン (3/1) 混合液を加えて攪拌し、水層を分取した。分取した水層に2 mol/L 塩酸 (40 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、参考合成例化合物 2 (収量 4.22 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 2 (4.22 g, 15.2 mmol) 及びアセトニトリル (80 mL) を混合した後、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド (2.69 g, 17.5 mmol) 及び1-メチルイミダゾール (2.87 mL, 36.4 mmol) を加え、氷冷し、TCFH (5.11 g, 18.2 mmol) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 3 (収量 5.56 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 3 (1.05 g, 2.53 mmol) 及びメタノール (50 mL) を

混合し、10%パラジウム／炭素（250mg）を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルム／メタノール混合液を加えて、析出した固体をろ取した（A）。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（B）。ろ取した固体Aとカラムクロマトグラフィーによる精製分Bをあわせて参考合成例化合物4（収量910mg）を得た。

工程4

参考合成例化合物5（5.00g, 20.8mmol）とDMF（104mL）を混合した後、水素化ナトリウム（60% in oil）（1.25g, 31.3mmol）を加えて10分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル（2.6mL, 42mmol）を加え、室温で23時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を順次加え、析出物をろ取することにより参考合成例化合物6（収量4.98g）を得た。

工程5

参考合成例化合物6（4.98g, 19.6mmol）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（5.25g, 39.2mmol）、炭酸セシウム（12.8g, 39.3mmol）及び1,4-ジオキサン／水（5／1）（98mL）を混合した後に脱気し、ビス[ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン]ジクロロパラジウム（II）（695mg, 0.981mmol）を加えて、アルゴン雰囲気下、90℃で4時間攪拌した。放冷し、セライト（登録商標）ろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物7（収量2.04g）を得た。

工程6

氷冷下、参考合成例化合物7（2.04g, 10.1mmol）と1,4-ジオキサン（101mL）を混合した後、水（34mL）、2,6-ジメチルピリジン（2.35mL, 20.2mmol）、過ヨウ素酸ナトリウム（8.66g, 40.5mmol）及び四酸化オスミウム／tert-ブチルアルコール溶液（2.5w/v%）（5.15mL, 0.51mmol）を順次加えて室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 8（収量 1.88 g）を得た。

工程 7

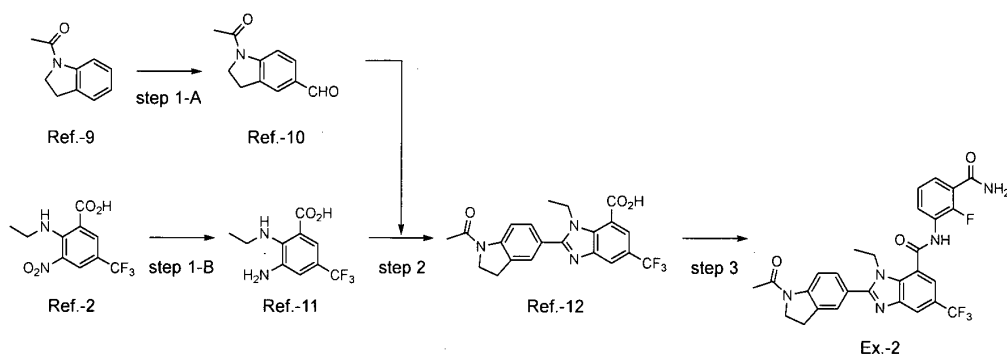
参考合成例化合物 4（100 mg, 0.260 mmol）及びエタノール（5 mL）を混合した後、参考合成例化合物 8（69 mg, 0.34 mmol）及び酢酸（149 μ L, 2.60 mmol）を加え、酸素雰囲気下、85℃で18時間攪拌した。放冷した反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 1（収量 106 mg）を得た。

[0248]

実施例 2

[0249]

[化52]



[0250]

工程 1-A

参考合成例化合物 9（1.00 g, 6.20 mmol）と TFA（5.2 mL）を混合した後、ヘキサメチレンテトラミン（957 mg, 6.83 mmol）を加え、90℃で24時間攪拌した。放冷した反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 10（収量 826 mg）を得た。

工程 1-B

参考合成例化合物 2 (500mg、1.80mmol) 及びメタノール (20mL) を混合した後、20%水酸化パラジウム/炭素 (50mg、0.071mmol) を加え、水素雰囲気下 (0.3MPa)、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 11 (収量410mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 11 (100mg、0.403mmol) とエタノール (4mL) を混合した後、参考合成例化合物 10 (114mg、0.603mmol) 及び酢酸 (231 μ L、4.03mmol) を加え、酸素雰囲気下、70℃で2時間攪拌した。反応液を放冷した後、析出した固体をろ取し、メタノールで洗浄することにより参考合成例化合物 12 (収量86.7mg) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 12 (15mg、0.0359mmol) とアセトニトリル (500 μ L) を混合した後、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド (6.6mg、0.043mmol)、1-メチルイミダゾール (7.0 μ L、0.089mmol) 及びTCFH (12.2mg、0.0435mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物 2 (収量5.7mg) を得た。

[0251]

実施例 3~10

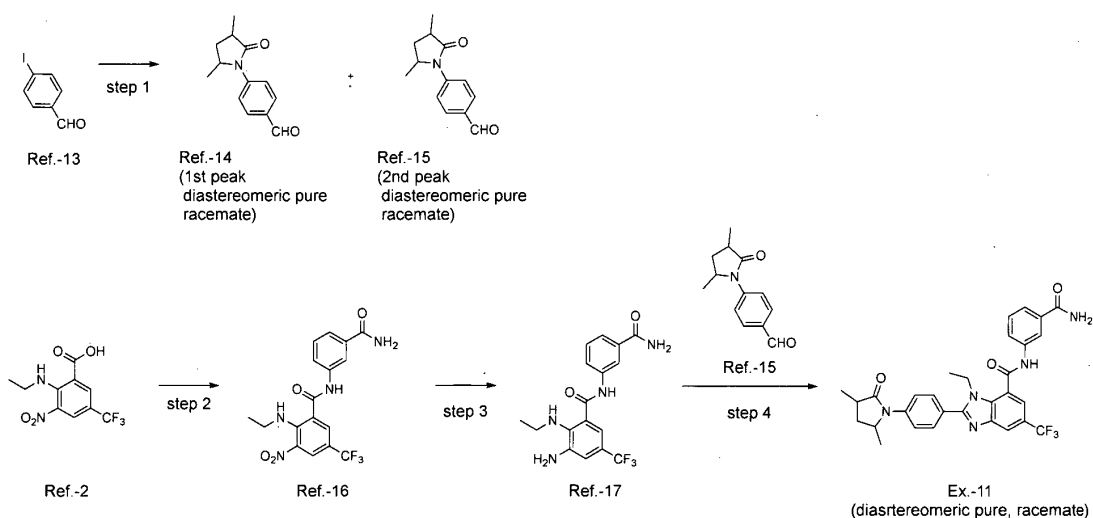
前述の実施例 1~2 あるいは後述の実施例 11~14 に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、実施例化合物 3~10 を製造した。

[0252]

実施例 11

[0253]

[化53]



[0 2 5 4]

工程 1

参考合成例化合物 13 (246 mg, 1.06 mmol)、3,5-ジメチルピロリジン-2-オン (100 mg, 0.884 mmol)、ヨウ化銅 (I) (8.4 mg, 0.044 mmol) 及びリン酸三カリウム (375 mg, 1.77 mmol) に 1,4-ジオキサン (8 mL) 及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (10 μ L, 0.093 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、120℃で14時間攪拌した。反応液を放冷し、水及び酢酸エチルを加えて攪拌した後、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると同時にジアステレオマーを分割することにより、参考合成例化合物 14 (第一ピークのジアステレオマー) (収量101 mg) 及び参考合成例化合物 15 (第二ピークのジアステレオマー) (収量80.2 mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 2 (1.50 g, 5.39 mmol) とアセトニトリル (25 mL) を混合した後、3-アミノベンズアミド (881 mg, 6.47 mmol)、1-メチルイミダゾール (1.02 mL, 12.9 mmol) 及び TCFH (1.82 g, 6.49 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することにより参考合成例化合物 16 (収量1.76 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 16 (156 mg, 0.394 mmol) とメタノール (3.9 mL) を混合した後、20%水酸化パラジウム／炭素 (15.6 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 17 (収量 133 mg) を得た。

工程 4

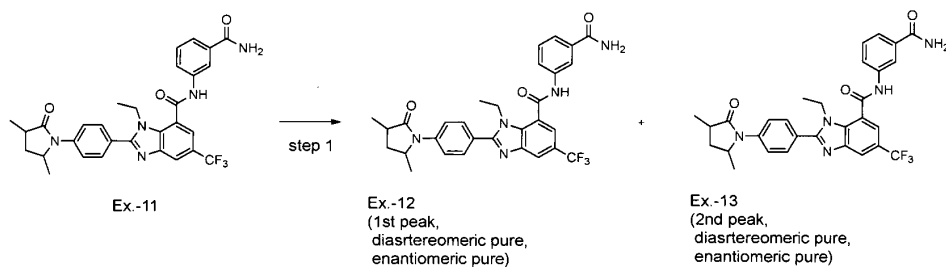
参考合成例化合物 17 (15 mg, 0.041 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に、参考合成例化合物 15 (10 mg, 0.046 mmol) 及び酢酸 (23 μ L) を加え、酸素雰囲気下、80℃で17時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 11 (収量 16.8 mg) を得た。

[0255]

実施例 12 及び 13

[0256]

[化 54]



[0257]

工程 1

分取 LC システム (LC-ForTe/R、株式会社ワイエムシィ製) に分取用キラルカラム (CHIRALPAK IC、株式会社ダイセル製) を取り付け、エタノール／ノルマルヘキサン (1/1) 混合液を、室温、流速 8.0 mL/min で通液して平衡化した。実施例化合物 11 (12.0 mg, 0.0213 mmol) のエタノール (7 mL) に溶解し溶液 A とした。溶液 A (3.5 mL) を注入し、UV 検出器 (検出波長: 254

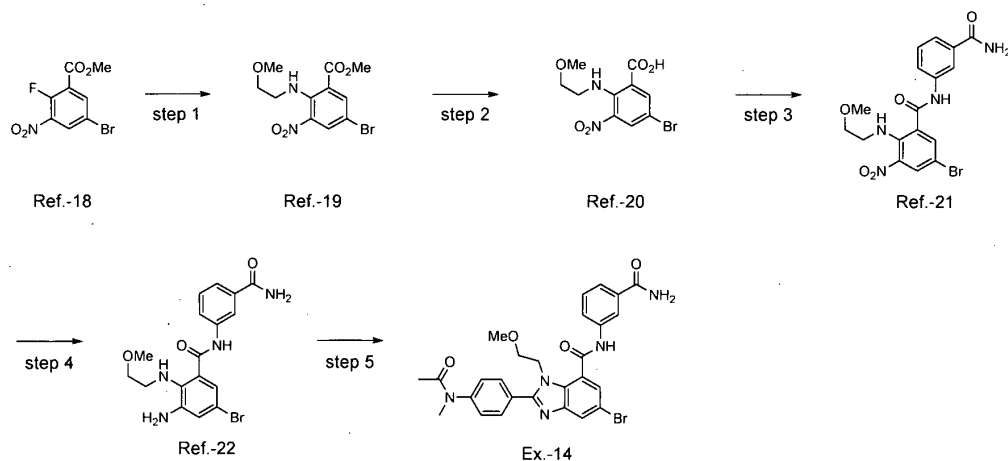
nm)を観察しながら第一ピーク(保持時間約1.8分)及び第二ピーク(保持時間約1.9分)を分取した(本操作を2回実施した)。それぞれのフラクションに含まれる溶媒を減圧下で留去することにより、第一ピークに由来するフラクションから実施例化合物12(収量5.8mg)、第二ピークに由来するフラクションから実施例化合物13(収量5.1mg)をそれぞれ得た。

[0258]

実施例14

[0259]

[化55]



[0260]

工程1

参考合成例化合物18(3.00g、10.8mmol)とTHF(54mL)を混合した後、炭酸カリウム(2.39g、17.3mmol)及び2-メトキシエチルアミン(1.2mL、14mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物19を、一部不純物を含む状態(収量3.65g)で得た。

工程2

工程1に記載の方法で得られた不純物混じりの参考合成例化合物19(3.65g)及びメタノール(110mL)を混合した後、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(21

mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、6mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物20を、一部不純物を含む状態(収量3.47g)を得た。

工程3

工程2に記載の方法で得られた不純物混じりの参考合成例化合物20(3.47g)とアセトニトリル(54.4mL)を混合した後、3-アミノベンズアミド(1.78g、13.1mmol)、1-メチルイミダゾール(2.1mL、27mmol)及びTCFH(3.66g、13.0mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄することにより参考合成例化合物21(収量4.53g)を得た。

工程4

参考合成例化合物21(4.45g、10.1mmol)とエタノール(101mL)を混合した後、酢酸(5.8mL)及び還元鉄(2.83g、50.6mmol)を加え、50℃で20時間攪拌した。反応液を放冷した後、セライト(登録商標)ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物22(収量1.68g)を得た。

工程5

参考合成例化合物22(1.15g、2.81mmol)とエタノール(56mL)を混合した後、N-(4-ホルミルフェニル)-N-メチルアセトアミド(503mg、2.84mmol)及び酢酸(1.6mL、28mmol)を加え、酸素雰囲気下、70℃で3時間攪拌した。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物14(収量1.13g)を得た。

[0261]

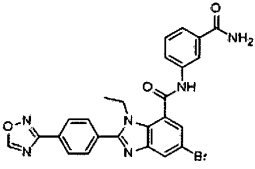
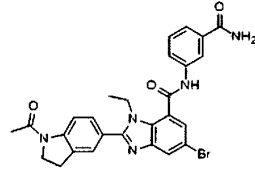
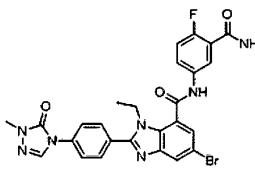
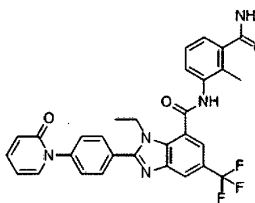
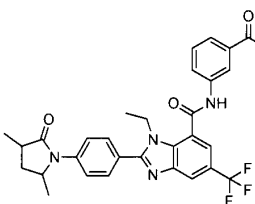
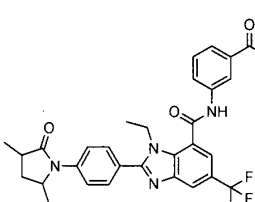
前述の実施例1~2及び実施例11~14に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物1~14を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMRデータ及び/又はLC/MSデータを表に示す。

[0262]

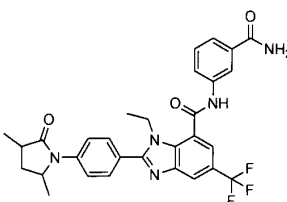
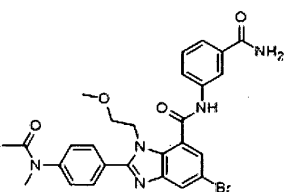
[表 1 - 1]

Ex.	Structure	Data
1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.43 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.83-8.00 (7H, m), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.89 (1H, s). ESI-MS m/z : 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$
2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.20 (3H, m), 2.20 (3H, s), 3.23-3.30 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 4.41-4.48 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.50-7.70 (4H, m), 7.82-7.91 (3H, m), 8.21-8.27 (2H, m), 10.88 (1H, s). ESI-MS m/z : 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$
3		ESI-MS m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$
4		ESI-MS m/z : 546, 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5		ESI-MS m/z : 529, 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6		ESI-MS m/z : 530, 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[表 1 - 2]

7		ESI-MS m/z:531, 533 [M+H] ⁺
8		ESI-MS m/z:546, 548 [M+H] ⁺
9		ESI-MS m/z:578, 580 [M+H] ⁺
10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.36 (3H, s), 4.47-4.52 (2H, m), 6.37-6.40 (1H, m), 6.52-6.58 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.46 (1H, br s), 7.51-7.58 (2H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, m), 10.55 (1H, s). ESI-MS m/z:558, 560 [M+H] ⁺
11	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.14-1.35 (10H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 4.35-4.45 (3H, m), 7.41 (1H, br s), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 7.99 (1H, br s), 8.25 (2H, s), 11.05 (1H, s). ESI-MS m/z:564 [M+H] ⁺
12	 (diastereomeric pure, enantiomeric pure, 1st peak)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.14-1.39 (10H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 4.35-4.46 (3H, m), 7.41 (1H, br s), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.00 (1H, br s), 8.25 (2H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z:564 [M+H] ⁺

[表 1 - 3]

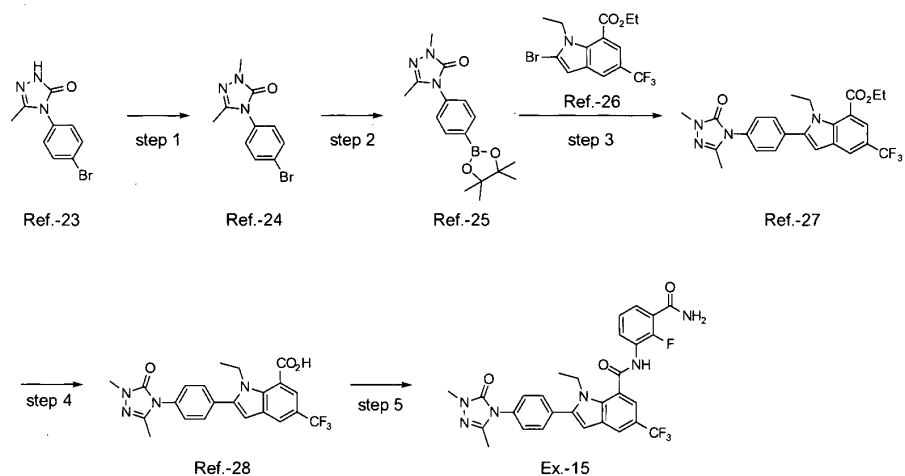
13	 (diastereomeric pure, enantiomeric pure, 2nd peak)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.14-1.39 (10H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 4.35-4.46 (3H, m), 7.41 (1H, br s), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.00 (1H, br s), 8.25 (2H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z:564 [M+H] ⁺
14		ESI-MS m/z:564, 566 [M+H] ⁺

[0 2 6 3]

実施例 15

[0 2 6 4]

[化 5 6]



[0 2 6 5]

工程 1

参考合成例化合物 23 (4.02 g, 15.8 mmol) と DMF (70 mL) を混合

し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (949 mg, 23.7 mmol) を加え、30分間攪拌した。ヨウ化メチル (2.95 mL, 47.4 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物24 (収量3.83 g) を得た。

工程2

参考合成例化合物24 (250 mg, 0.932 mmol) と1,4-ジオキサン (5 mL) を混合した後、ビス (ピナコラート) ジボロン (355 mg, 1.40 mmol)、酢酸カリウム (183 mg, 1.87 mmol) 及び [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (68.2 mg, 0.932 mmol) を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を放冷し、セライト (登録商標) 濾過した。水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物25 (収量90 mg) を得た。

工程3

参考合成例化合物26 (75 mg, 0.21 mmol)、参考合成例化合物25 (85 mg, 0.27 mmol) 及び1,4-ジオキサン (3 mL) を混合した後、水 (600 μ L)、炭酸セシウム (134 mg, 0.411 mmol) 及び [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (7.3 mg, 0.010 mmol) を加え、100℃で3時間攪拌した。放冷し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物27 (収量59.8 mg) を得た。

工程4

参考合成例化合物27 (58 mg, 0.12 mmol) とTHF (2 mL) を混合した後、メタノール (3 mL) 及び4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL, 12 mmol)

o 1)を加えて60℃で4時間攪拌した。放冷し、反応液に2mol/L塩酸(2.2mL)を加えた後に水で希釈し、酢酸エチル/メタノール(10/1)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物28(収量55mg)を得た。

工程5

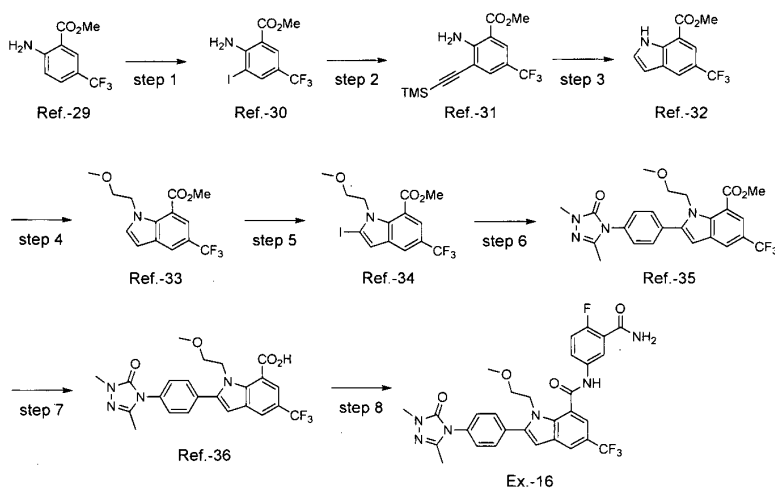
参考合成例化合物28(12mg, 0.027mmol)とアセトニトリル(300μL)を混合した後、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド(6.5mg, 0.042mmol)、1-メチルイミダゾール(6.0μL, 0.076mmol)及びTCFH(9.1mg, 0.032mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を水で希釈し、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物15(収量3.2mg)を得た。

[0266]

実施例16

[0267]

[化57]



[0268]

工程1

参考合成例化合物29(5.14g, 23.5mmol)とTFA(40mL)を混合した後、NIS(5.80g, 25.8mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。減圧

下で反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物30（収量7.64g）を得た。

工程2

参考合成例化合物30（5.49g, 15.9mmol）とTEA（59mL）を混合した後、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（558mg, 0.795mmol）、ヨウ化銅（152mg, 0.798mmol）及びトリメチルシリルアセチレン（2.81mL, 19.9mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液にクロロホルム及び水を加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物31（収量4.82g）を得た。

工程3

カリウムtert-ブトキシド（1.35g, 12.0mmol）とNMP（18mL）を混合し、氷冷下、参考合成例化合物31（1.80g, 5.71mmol）のNMP（18mL）溶液を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を滴下した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物32（収量981mg）を得た。

工程4

参考合成例化合物32（410mg, 1.69mmol）とDMF（10mL）を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム（60% in oil）（88mg, 2.20mmol）を加え10分間攪拌した。2-ブロモエチルメチルエーテル（475μL, 5.06mmol）を加え、60℃で16時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴下した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物33（収量407mg）を得た。

工程5

参考合成例化合物33（554mg, 1.84mmol）とTHF（8mL）を混合した後、 -78°C に冷却し、1.0mol/LのLDA in ノルマルヘキサン/THF（約1/7）溶液（2.8mL, 2.8mmol）を加えて1時間攪拌した。四臭化炭素（976mg, 2.94mmol）のTHF（368 μL ）溶液を滴下し、 -78°C で3時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴下した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物34（収量304mg）を得た。

工程6

参考合成例化合物34（120mg, 0.316mmol）、参考合成例化合物25（98mg, 0.31mmol）及び1,4-ジオキサン（4mL）を混合した後、水（800 μL ）、炭酸セシウム（206mg, 0.632mmol）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（11.2mg, 0.0158mmol）を加え、 100°C で18時間攪拌した。放冷し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物35（収量60.3mg）を得た。

工程7

参考合成例化合物35（60.3mg, 0.123mmol）とメタノール（1.5mL）を混合した後、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（3mL, 12mmol）を加え、 60°C で4時間攪拌した。放冷し、2mol/L塩酸を加えた後、酢酸エチル/メタノール（10/1）で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、参考合成例化合物36（収量41.0mg）を得た。

工程8

参考合成例化合物36（10mg, 0.021mmol）とアセトニトリル（500 μL

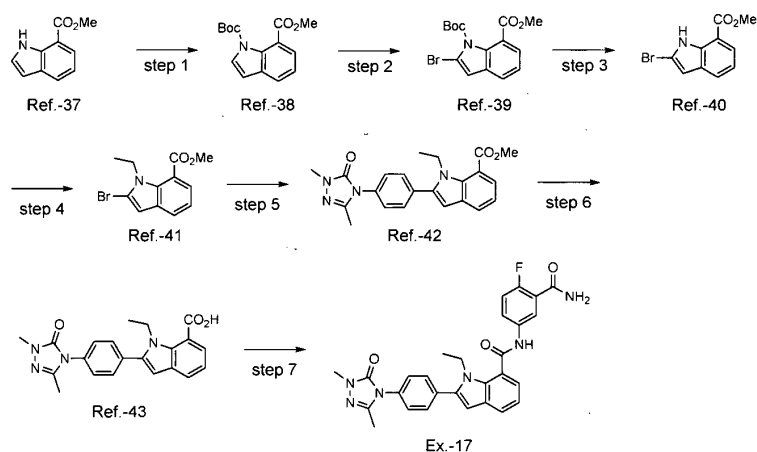
L)を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (6.5 mg, 0.042 mmol)、1-メチルイミダゾール (7 μ L, 0.09 mmol) 及びTCFH (11.8 mg, 0.0421 mmol)を順次加え、室温で15時間攪拌した。2 mol/L塩酸で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物16 (収量8.9 mg)を得た。

[0269]

実施例17

[0270]

[化58]



[0271]

工程1

参考合成例化合物37 (5.4 g, 31 mmol)とTHF (100 mL)を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (1.59 g, 39.8 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (9.1 mL, 40 mmol)を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物38 (収量7.11 g)を得た。

工程2

ジイソプロピルアミン (10.8 mL, 77.5 mmol) と THF (103 mL) を混合した後、 -78°C に冷却し、2.56 mol/L ノルマルブチルリチウム/ノルマルヘキサン溶液 (20.2 mL, 51.7 mmol) を加え、 0°C に昇温して15分間攪拌した。反応液を -78°C に冷却し、参考合成例化合物38 (7.11 g, 25.8 mmol) を加えて1時間攪拌した。四臭化炭素 (8.7 g, 26 mmol) の THF (5.5 mL) 溶液を滴下し、室温に昇温して3時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴下した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物39 (収量7.7 g) を得た。

工程3

参考合成例化合物39 (7.7 g, 22 mmol) とジクロロメタン (25 mL) を混合した後、4 mol/L 塩化水素/酢酸エチル溶液 (72 mL, 288 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物40 (収量2.6 g) を得た。

工程4

参考合成例化合物40 (1.1 g, 4.3 mmol) と DMF (8.8 mL) を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (0.35 g, 8.8 mmol) を加え10分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (0.7 mL, 9 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を滴下し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物41 (収量1.0 g) を得た。

工程5

参考合成例化合物41 (180 mg, 0.38 mmol)、参考合成例化合物25 (300 mg, 0.952 mmol) 及び1,4-ジオキサン (6.4 mL) を混合した後、炭酸セシウム (416 mg, 1.28 mmol) 及びA Phos-Pd-G3 (20 mg, 0.031 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、 140°C で1時間攪拌した。放

冷し、水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物42（収量198mg）を得た。

工程6

参考合成例化合物42（198mg, 0.507mmol）、THF（0.9mL）及びメタノール（3.2mL）を混合した後、氷冷下、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（2.5mL, 10mmol）を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を中和した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物43（収量139mg）を得た。

工程7

参考合成例化合物43（68mg, 0.18mmol）、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（42mg, 0.27mmol）及びアセトニトリル（2mL）を混合し、1-メチルイミダゾール（0.043mL, 0.54mmol）及びTCFH（81mg, 0.29mmol）を加え、室温で4時間攪拌した。水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物17（収量71.6mg）を得た。

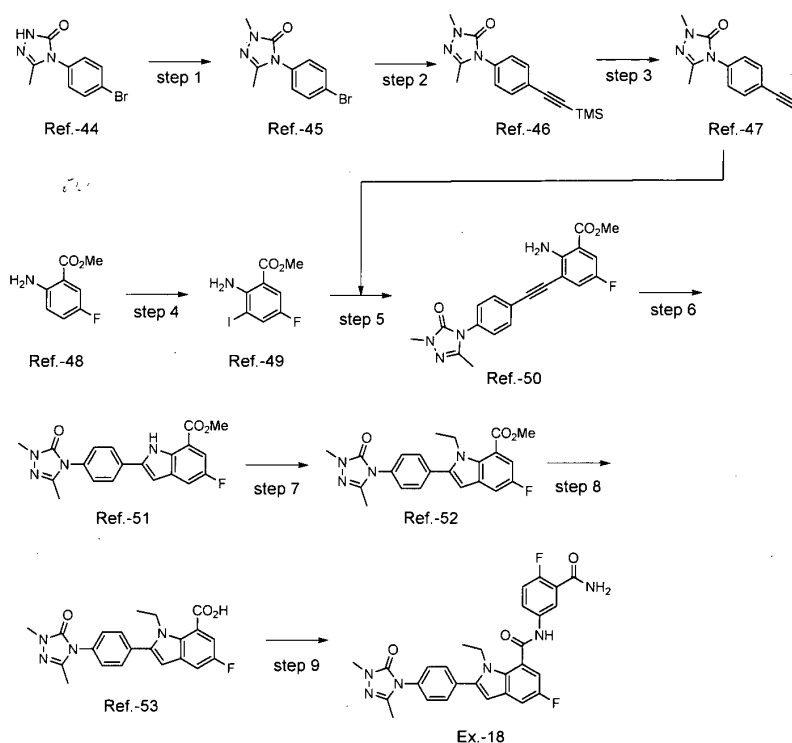
[0272]

実施例18

[0273]

[化59]

100



[0274]

工程 1

参考合成例化合物 44 (10 g, 39 mmol) と DMF (196 mL) を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (2.4 g, 60 mmol) 及びヨウ化メチル (7.4 mL, 120 mmol) を順次加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣に MTBE を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取することにより参考合成例化合物 45 (収量 7.78 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 45 (4.47 g, 16.7 mmol)、THF (0.080 L) 及びトリエチルアミン (7.0 mL, 50 mmol) を混合した後、脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1.22 g, 1.67 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.318 g, 1.67 mmol) 及びトリメチルシリルア

セチレン (3.0 mL, 21 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、75℃で1.5時間攪拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと水を加えて攪拌した後、セライト (登録商標) を濾過し、ろ液の有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 46 (収量 4.76 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 46 (4.76 g, 16.7 mmol) と THF (0.067 L) を混合した後、1 mol/L の TBAF/THF 溶液 (0.028 L, 28 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 47 (収量 2.83 g) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 48 (2.00 g, 11.8 mmol) と酢酸 (40 mL) を混合した後、NIS (2.9 g, 13 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて攪拌し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 49 (収量 3.4 g) を得た。

工程 5

参考合成例化合物 49 (1.0 g, 3.4 mmol) とアセトニトリル (10 mL) を混合した後、炭酸カリウム (1.4 g, 10 mmol)、酢酸パラジウム (II) (38 mg, 0.17 mmol)、1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (144 mg, 0.338 mmol) 及び参考合成例化合物 47 (882 mg, 4.14 mmol) を加え、反応容器をアルゴン置換し、密封した後、反応混合物をマイクロウェーブ照射下、140℃で 1 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 50 (収量 284 mg) を得た。

工程 6

参考合成例化合物 50 (284 mg, 0.746 mmol) とアセトニトリル (6 mL)

L)を混合した後、脱気し、反応容器をアルゴン置換し、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)(212mg, 0.817mmol)を加えて100℃で2時間攪拌した。放冷した後、セライト(登録商標)濾過した。ろ液に酢酸エチル、水及び少量の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、有機層を分取した。有機層を水及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物51(収量144mg)を得た。

工程7

参考合成例化合物51(144mg, 0.378mmol)とDMF(1mL)を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム(60% in oil)(30mg, 0.75mmol)を加え10分間攪拌した。ヨウ化エチル(0.061mL, 0.76mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を滴下した後、水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。有機層にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物52(収量70.7mg)を得た。

工程8

参考合成例化合物52(70mg, 0.17mmol)、メタノール(1.6mL)及びTHF(0.3mL)を混合した後、氷冷下、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.86mL, 3.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、減圧下で濃縮することにより参考合成例化合物53を塩化ナトリウムとの混合物(収量0.27g)として得た。

工程9

工程8に記載の方法で得られた参考合成例化合物53の塩化ナトリウム混合物(0.13g)に5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(19mg, 0.12mmol)、DMF(1mL)、DIPEA(0.043mL, 0.25mmol)及びHATU(47mg, 0.12mmol)を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシ

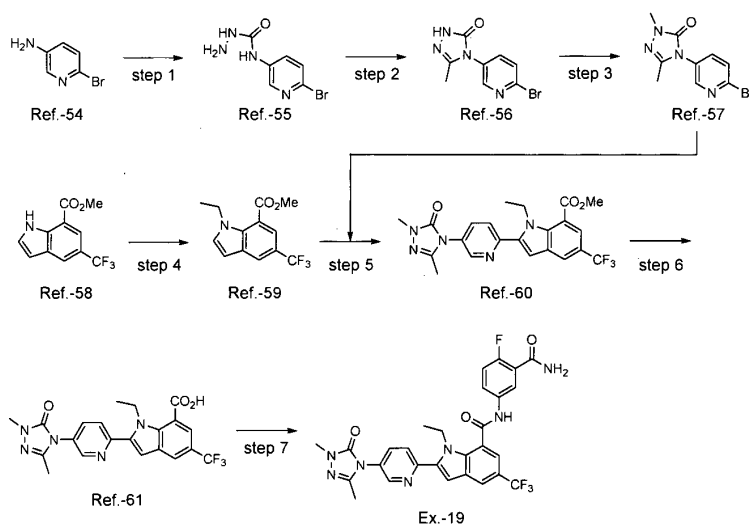
リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物 18（収量 12.2 mg）を得た。

[0275]

実施例 19

[0276]

[化60]



[0277]

工程 1

参考合成例化合物 54（10.0 g, 57.8 mmol）と THF（289 mL）を混合した後、氷冷下、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（11.7 g, 58.0 mmol）及びピリジン（7.0 mL, 87 mmol）を加え、室温で 4 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣に 1,4-ジオキサン（289 mL）を加えて懸濁液とした後、ヒドラジン-水和物（8.4 mL, 170 mmol）を加え、70℃で 2 時間攪拌した。反応液を放冷した後、水を加えて攪拌し、沈殿物をろ取することにより参考合成例化合物 55（収量 11.7 g）を得た。

工程 2

参考合成例化合物 55（9.00 g, 39.0 mmol）とエタノール（97 mL）を混合した後、オルト酢酸トリエチル（8.6 mL, 47 mmol）及び p-トルエンスル

ホン酸一水和物 (741 mg, 3.90 mmol) を加え、還流下で16時間攪拌した。反応液を放冷し、水を加えて攪拌した。沈殿物をろ取することにより参考合成例化合物56 (収量3.48 g) を得た。

工程3

参考合成例化合物56 (3.00 g, 11.8 mmol) とDMF (30 mL) を混合した後、氷冷下、カリウム-tert-ブトキシド (1.98 g, 17.7 mmol) 及びヨウ化メチル (2.2 mL, 35 mmol) を順次加え、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物57 (収量1.85 g) を得た。

工程4

参考合成例化合物58 (10.0 g, 41.1 mmol) とDMF (164 mL) を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (2.14 g, 53.5 mmol) を加え、20分間攪拌した。ヨウ化エチル (4.9 mL, 61 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物59 (収量7.34 g) を得た。

工程5

参考合成例化合物59 (3.27 g, 12.1 mmol)、THF (13 mL) 及びホウ酸イソプロピル (3.1 mL, 13 mmol) を混合した後、氷冷下、1.09 mol/LのLDA in ノルマルヘキサン/THF溶液 (8.6 mL, 9.4 mmol) を加え、30分間攪拌した。リン酸三カリウム (2.13 g, 10.0 mmol) の水 (13 mL) 溶液、参考合成例化合物57 (1.80 g, 6.69 mmol) 及びクロロ (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (II) (267 mg, 0.669 mmol) のTHF (13 mL) 溶液を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を放冷し、水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物60（収量2.58g）を得た。

工程6

参考合成例化合物60（500mg, 1.09mmol）、THF（2.7mL）及びメタノール（2.7mL）を混合した後、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（2.7mL, 10.8mmol）を加え、50℃で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に1mol/L塩酸を加え、沈殿物をろ取することにより参考合成例化合物61（収量300mg）を得た。

工程7

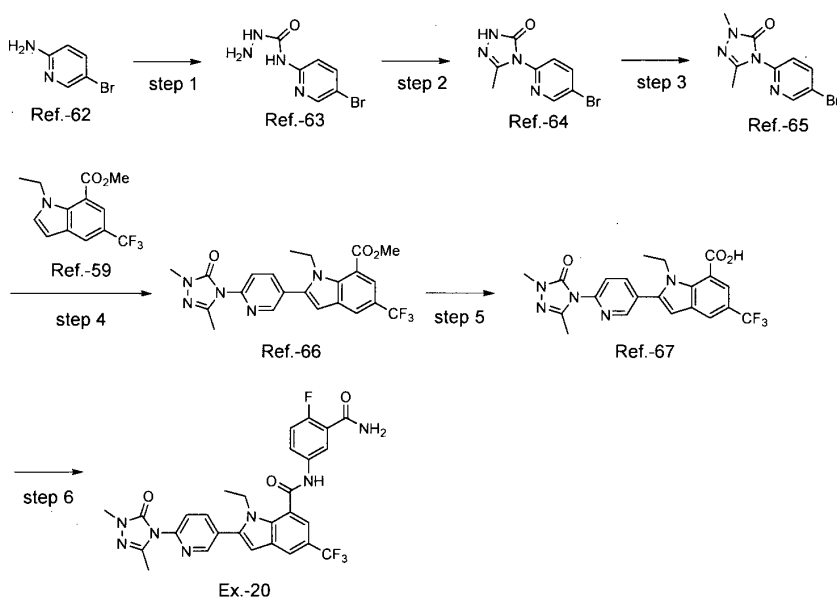
参考合成例化合物61（100mg, 0.225mmol）、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド（51.9mg, 0.337mmol）及びアセトニトリル（1.1mL）を混合した後、1-メチルイミダゾール（71μL, 0.90mmol）及びTCFH（126mg, 0.449mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、沈殿物をろ取することにより実施例化合物19（収量58.9mg）を得た。

[0278]

実施例20

[0279]

[化61]



[0 2 8 0]

工程 1

参考合成例化合物 6 2 (4. 0 0 g, 2 3. 1 mmol) と THF (1 1 6 mL) を混合した後、氷冷下、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (4. 6 6 g, 2 3. 1 mmol) 及びピリジン (2. 8 mL, 3 5 mmol) を加え、室温で 1 7 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣を 1, 4-ジオキサン (1 1 6 mL) に溶解させた後、ヒドラジン-水和物 (3. 3 7 mL, 6 9. 3 mmol) を加え、7 0 °C で 5 時間攪拌した。放冷した反応液を氷冷した水 (5 0 0 mL) に投入し、3 0 分間攪拌した。沈殿物をろ取して水で洗浄し、減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物 6 3 (収量 4. 4 3 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 6 3 (4. 4 3 g, 1 9. 2 mmol) とエタノール (4 8 mL) を混合した後、オルト酢酸トリエチル (5. 7 mL, 3 9 mmol) 及びパラトルエンスルホン酸-水和物 (3 6 5 mg, 1. 9 2 mmol) を加え、8 0 °C で 6 時間攪拌した。放冷した反応液を氷冷した水 (5 0 0 mL) に投入して 3 0 分間攪拌した。沈殿物をろ取して水で洗浄し、減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物 6 4 (収量 4. 6 1 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物64 (4.61 g, 18.1 mmol) とDMF (60 mL) を混合した後、氷冷下、リン酸三カリウム (5.75 g, 27.1 mmol) を加えて10分間攪拌した。ヨウ化メチル (1.69 mL, 27.1 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。氷冷した水 (500 mL) に反応液を投入し、30分間攪拌した。沈殿物をろ取り、水で洗浄することにより参考合成例化合物65 (収量3.33 g) を得た。

工程4

参考合成例化合物59 (1.09 g, 4.02 mmol)、THF (4.5 mL) 及びホウ酸イソプロピル (1.03 mL, 4.46 mmol) を混合し、脱気した後、氷冷下、1.09 mol/L のLDA in ノルマルヘキサン/THF 溶液 (2.86 mL, 3.12 mmol) を加え、30分間攪拌した。リン酸三カリウム (710 mg, 3.34 mmol) の水 (4.5 mL) 溶液、参考合成例化合物65 (600 mg, 2.23 mmol) 及びクロロ (クロチル) (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (II) (80.9 mg, 0.203 mmol) のTHF (11 mL) 溶液を順次加え、40℃で2.5時間攪拌した。反応液を放冷した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物66 (収量664 mg) を得た。

工程5

参考合成例化合物66 (945 mg, 2.06 mmol)、メタノール (5.1 mL) 及びTHF (5.1 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.57 mL, 10.3 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、反応液に6 mol/L 塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム/メタノール (4/1) 混合液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物67 (収量1.06 g) を溶媒混合物として得た。

工程6

工程5に記載の方法で得られた参考合成例化合物67の溶媒混合物 (1.06 g) とアセトニトリル (21 mL) を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (634 mg, 4.11 mmol)、TCFH (1.15 g, 4.10 mmol) 及び1-メチル

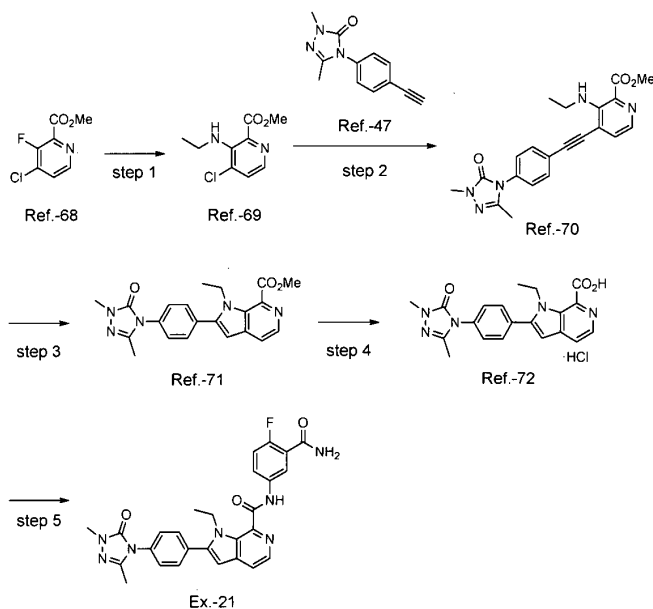
イミダゾール（649 μ L, 8.22 mmol）を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣に2-プロパノール（30 mL）を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取して減圧下で乾燥することにより実施例化合物20（収量1.24 g）を得た。

[0281]

実施例21

[0282]

[化62]



[0283]

工程1

参考合成例化合物68（694 mg, 3.66 mmol）とDMSO（10 mL）を混合した後、DIPEA（1.89 mL, 11.0 mmol）及び2.0 mol/Lエチルアミン/THF溶液（2.2 mL, 4.4 mmol）を加え、50℃で3時間攪拌し、室温で16時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した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した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物69（収量694 mg）を得た。

工程 2

参考合成例化合物 69 (300 mg, 1.40 mmol) とアセトニトリル (5 mL) を混合した後、炭酸カリウム (580 mg, 4.20 mmol)、酢酸パラジウム (II) (15.7 mg, 0.0699 mmol)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン (60.0 mg, 0.141 mmol) 及び参考合成例化合物 47 (447 mg, 2.10 mmol) を加えた。反応容器をアルゴン置換し、密封した後、反応混合物をマイクロウェーブ照射下、140℃で1.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 70 (収量 244 mg) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 70 (5.81 g, 14.8 mmol) とメタノール (0.037 L) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ(トリフェニルホスフィン)金 (I) (1.47 g, 2.97 mmol) 及びビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド銀 (1.15 g, 2.96 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。放冷した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 71 (収量 5.38 g) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 71 (23.3 mg, 0.0595 mmol)、メタノール (0.5 mL) 及び THF (0.5 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (150 µL, 0.6 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸 (0.5 mL) を加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより、参考合成例化合物 72 を塩化ナトリウム混合物 (収量 62.3 mg) として得た。

工程 5

工程 4 に記載の方法で得られた参考合成例化合物 72 の塩化ナトリウム混合物 (30 mg) とアセトニトリル (1 mL) を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (9.2 mg, 0.060 mmol)、1-メチルイミダゾール (14 µL, 0.18 mmol) 及び TCFH (16.9 mg, 0.0602 mmol) を順次加えて40℃で15

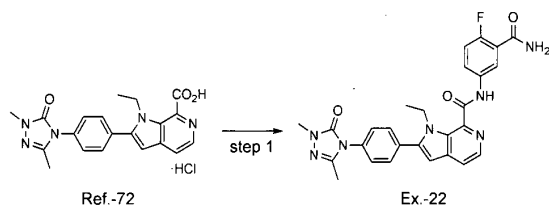
時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサン／酢酸エチル（3／1）混合液でスラリー洗浄し、固体をろ取して減圧下で乾燥することにより実施例化合物21（収量9.2mg）を得た。

[0284]

実施例22

[0285]

[化63]



[0286]

工程1

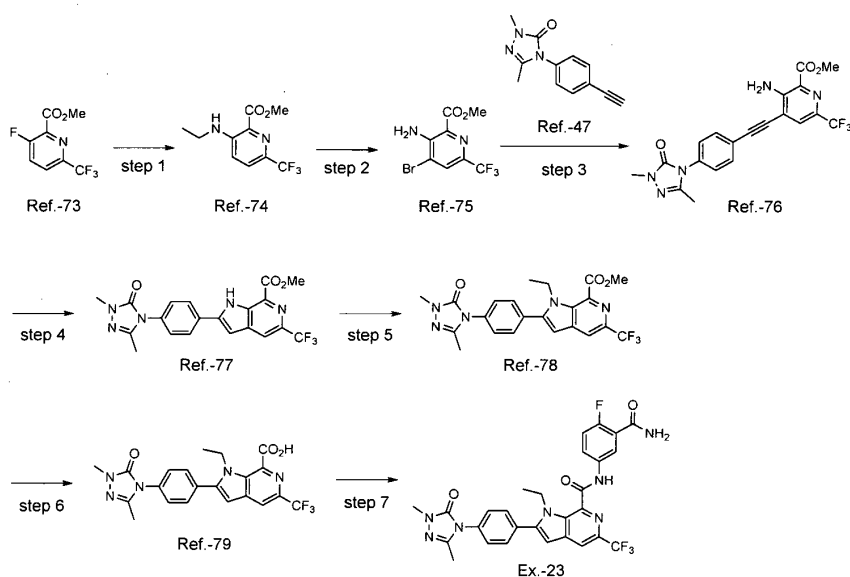
実施例21の工程4に記載の方法で得られた参考合成例化合物72の塩化ナトリウム混合物（30mg）とアセトニトリル（1mL）を混合した後、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド（9.2mg, 0.060mmol）、1-メチルイミダゾール（14μL, 0.18mmol）及びTCFH（16.9mg, 0.0602mmol）を順次加えて40℃で15時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物22（収量9.3mg）を得た。

[0287]

実施例23

[0288]

[化64]



[0 2 8 9]

工程 1

参考合成例化合物 73 (509 mg, 2.28 mmol) と THF (8 mL) を混合した後、炭酸カリウム (619 mg, 4.48 mmol) 及び 2.0 mol/L エチルアミン/THF 溶液 (1.3 mL, 2.6 mmol) を加え、70℃で3時間攪拌した。放冷した反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した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した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 74 を、一部不純物を含む状態 (収量 610 mg) で得た。

工程 2

工程 1 に記載の方法により得られた不純物混じりの参考合成例化合物 74 (300 mg) とアセトニトリル (10 mL) を混合した後、NBS (323 mg, 1.81 mmol) 及び酢酸 (69 μ L, 1.21 mmol) を加え、85℃で17時間攪拌した。放冷した反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水を順次加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 75 (収量 118 mg) を得た。本工程では、想定外なアミノ基の脱エチル化も同時に生じた。

工程 3

参考合成例化合物 75 (116 mg, 0.388 mmol) と THF (5 mL) を混合した後、参考合成例化合物 47 (165 mg, 0.774 mmol)、トリエチルアミン (162 μ L, 1.17 mmol)、ヨウ化銅 (I) (3.7 mg, 0.019 mmol) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (14.2 mg, 0.0194 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 76 (収量 104 mg) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 76 (103 mg, 0.238 mmol) とエタノール (1.5 mL) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) 金 (I) (30.6 mg, 0.0476 mmol) 及びビス (トリフルオロメタンスルホニル) イミド銀 (18.4 mg, 0.0474 mmol) を加え、100℃で3時間攪拌した。室温で反応液を放冷後、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 77 (収量 98 mg) を得た。

工程 5

参考合成例化合物 77 (50 mg, 0.12 mmol) と DMF (1 mL) を混合した後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil) (7.0 mg, 0.18 mmol) を加え 10 分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (46 μ L, 0.58 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を滴下した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 78 (収量 32.0 mg) を得た。

工程 6

参考合成例化合物 78 (32 mg, 0.070 mmol)、メタノール (1 mL) 及び THF (0.5 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (174 μ L,

0.696 mmol) を加え、40℃で5時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸 (0.5 mL) 及び水を順次加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物79の塩化ナトリウム混合物 (収量74.3 mg) を得た。

工程7

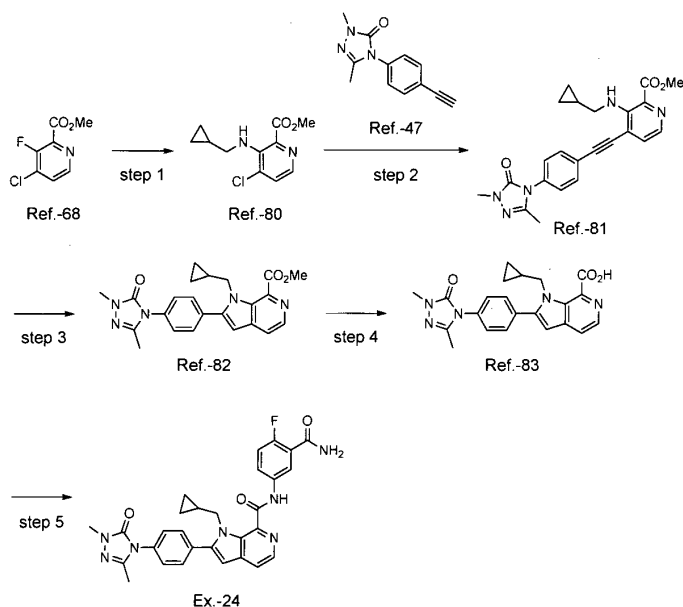
工程6に記載の方法で得られた参考合成例化合物79の塩化ナトリウム混合物 (37 mg) とアセトニトリル (1 mL) を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (8.0 mg, 0.052 mmol)、1-メチルイミダゾール (17 μ L, 0.22 mmol) 及びTCFH (19.5 mg, 0.0695 mmol) を加えて40℃で15時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、ノルマルヘキサン/酢酸エチル (3/1) 混合溶媒でスラリー洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧下で乾燥することにより実施例化合物23 (収量9.7 mg) を得た。

[0290]

実施例24

[0291]

[化65]



[0 2 9 2]

工程 1

参考合成例化合物 68 (3.00 g, 15.8 mmol) と DMSO (40 mL) を混合した後、DIPEA (8.2 mL, 48 mmol) 及びシクロプロピルメチルアミン (1.7 mL, 20 mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 80 (収量 2.83 g) を得た。

工程 2

酢酸パラジウム (II) (113 mg, 0.499 mmol)、XPhos (476 mg, 0.999 mmol) 及びアセトニトリル (25 mL) を混合し、脱気した後、アルゴン雰囲気下、室温で5時間攪拌した。参考合成例化合物 47 (2.66 g, 12.5 mmol)、炭酸セシウム (6.50 g, 19.9 mmol) 及び参考合成例化合物 80 (2.40 g, 9.97 mmol) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 81 (収量 3.05 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 81 (3.00 g, 7.19 mmol) とメタノール (18 mL) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ (トリフェニルホスフィン) 金 (I) (711 mg, 1.44 mmol) 及びビス (トリフルオロメタンスルホニル) イミド銀 (558 mg, 1.44 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。放冷した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 82 (収量 2.89 g) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 82 (2.89 g, 6.92 mmol)、THF (17 mL) 及びメタノール (17 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8.7 mL, 35 mmol) を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加えて酸性にした後、減圧下で有機溶媒を留去した。残留物にエタノール (2 mL) を加えて、氷冷下で1時間攪拌した後、沈殿物をろ取することにより参考合成例化合物 83 (収量 1.37 g) を得た。

工程 5

参考合成例化合物 83 (1.00 g, 2.48 mmol)、5-アミノ-2-フルオロペンズアミド (573 mg, 3.72 mmol) 及びアセトニトリル (12 mL) を混合した後、1-メチルイミダゾール (783 μ L, 9.92 mmol) 及びTCFH (1.39 g, 4.95 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、沈殿物をろ取した。ろ取した固体を、減圧下で乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することにより実施例化合物 24 (収量 808 mg) を得た。

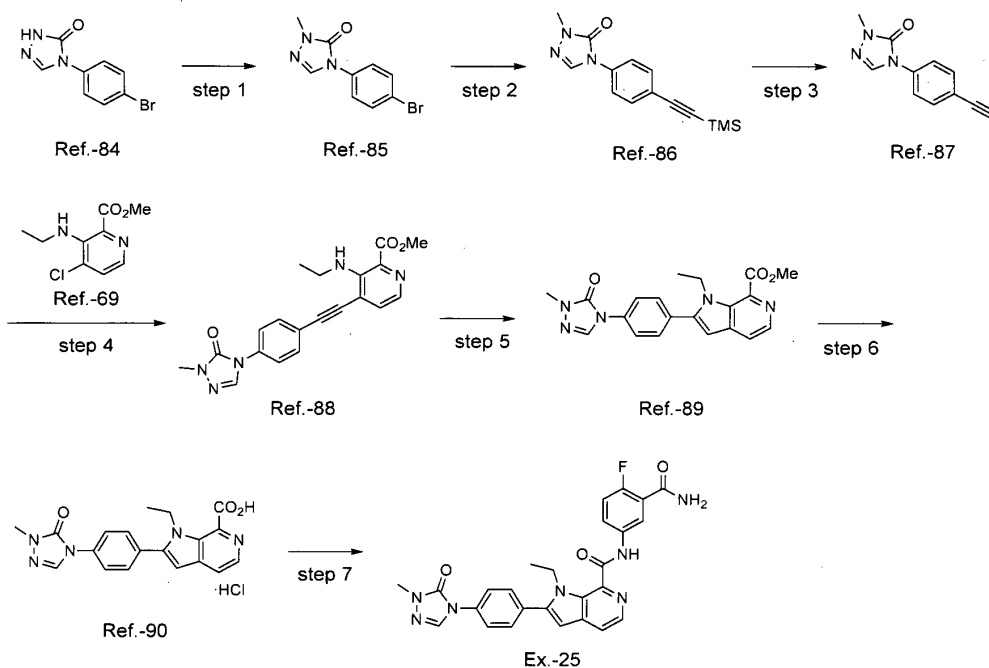
[0293]

実施例 25

[0294]

[化66]

116



[0295]

工程 1

参考合成例化合物 84 (10.0 g, 41.7 mmol) と DMF (0.10 L) を混合した後、水素化ナトリウム (60% in oil) (2.50 g, 62.5 mmol) を加えて室温で 10 分間攪拌した。ヨウ化メチル (7.9 mL, 130 mmol) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。水素化ナトリウム (60% in oil) (1.50 g, 37.5 mmol) を追加して室温で 30 分間攪拌した。水 (200 mL) を加えて攪拌し、析出した固体をろ取した。ろ取した固体を減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物 85 (収量 10.6 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 85 (3.00 g, 11.8 mmol)、THF (0.060 L) 及びトリエチルアミン (4.92 mL, 35.4 mmol) を混合した後、脱気し、アルゴン置換した。[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.864 g, 1.18 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.225 g, 1.18 mmol) 及びトリメチルシリルアセチレン (2.1 mL, 15 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、50℃で 4 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標)

濾過した。減圧下でろ液中の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物86（収量2.71g）を得た。

工程3

参考合成例化合物86（2.71g, 9.99mmol）及びTHF（0.038L）を混合した後、1mol/LのTBAF/THF溶液（0.016L, 16mmol）を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物87（収量1.74g）を得た。

工程4

XPhos（0.289g, 0.606mmol）、酢酸パラジウム（II）（68.6mg, 0.303mmol）及びアセトニトリル（0.015L）を混合した後、参考合成例化合物87（1.51g, 7.58mmol）、炭酸セシウム（3.95g, 12.1mmol）及び参考合成例化合物69（1.30g, 6.06mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、95℃で1.5時間攪拌した。放冷し、クロロホルム及び水で希釈した後、セライト（登録商標）ろ過した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサン/酢酸エチル（1/1）混合液（25mL）でスラリー洗浄した。固体をろ取り、減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物88（収量1.40g）を得た。

工程5

参考合成例化合物88（1.40g, 3.71mmol）及びメタノール（9.3mL）を混合した後、脱気し、反応容器をアルゴン置換し、クロロ（トリフェニルホスフィン）金（I）（0.367g, 0.742mmol）及びビス（トリフルオロメタンスルホン）イミド銀（0.288g, 0.742mmol）を加え、80℃で2時間攪拌した。放冷した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物89（収量1.23g）を得た。

工程6

参考合成例化合物89（1.20g, 3.18mmol）及びTHF（0.012L）を混合した後、メタノール（0.012L）及び4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（3.2mL, 13mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。2mol/L塩酸（10

mL) を反応液に滴下した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に約 10 mL のトルエンを加えて減圧下で溶媒を留去し、この操作を 2 回繰り返した後、減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物 90 を塩化ナトリウム混合物 (収量 2.01 g) として得た。

工程 7

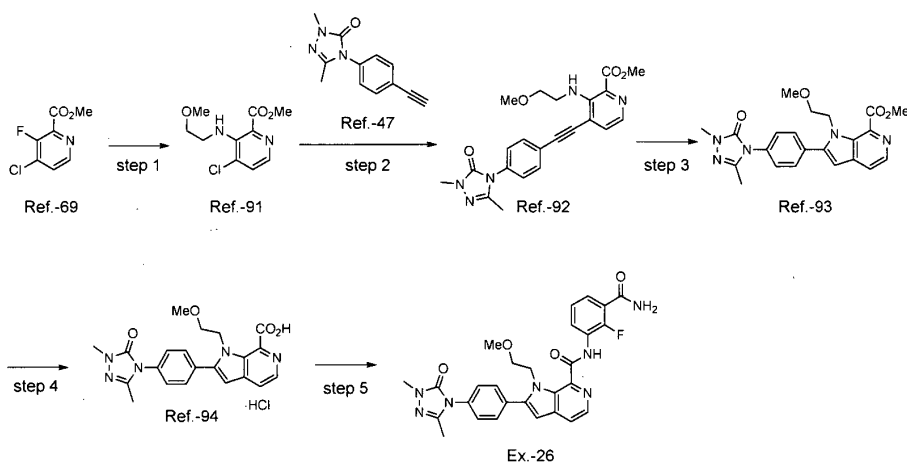
工程 6 に記載の方法で得られた参考合成例化合物 90 の塩化ナトリウム混合物 (1.20 g) 及びアセトニトリル (0.019 L) を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (0.584 g, 3.79 mmol)、1-メチルイミダゾール (0.75 mL, 9.5 mmol) 及び TCFH (1.06 g, 3.78 mmol) を加えて、室温で 15 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、水及びクロロホルムで希釈した後、ろ過した。ろ液をクロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、エタノール (15 mL) を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取して減圧下で乾燥することにより実施例化合物 25 (収量 0.727 g) を得た。

[0296]

実施例 26

[0297]

[化67]



[0298]

工程 1

参考合成例化合物 69 (500 mg, 2.63 mmol) と DMSO (6.6 mL) を混合した後、DIPEA (1.36 mL, 7.91 mmol) 及び 2-メトキシメチルアミン (396 mg, 5.27 mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより参考合成例化合物 91 (収量 566 mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 91 (197 mg, 0.805 mmol) とアセトニトリル (2 mL) を混合した後、酢酸パラジウム (II) (9.2 mg, 0.041 mmol)、XPhos (39.0 mg, 0.041 mmol)、参考合成例化合物 47 (180 mg, 0.844 mmol) 及び炭酸セシウム (799 mg, 2.45 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3.5時間攪拌した。放冷し、水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、ろ過した。ろ液の有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 92 (収量 99.9 mg) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 92 (99.9 mg, 0.237 mmol) とエタノール (3 mL) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ(トリフェニルホスフィン)金 (I) (30.5 mg, 0.0474 mmol) 及びビス(トリフルオロメタンスルホンル)イミド銀 (18.4 mg, 0.0474 mmol) を加え、100℃で16時間攪拌した。放冷後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 93 (収量 80.1 mg) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 93 (77.7 mg, 0.184 mmol)、メタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (460 μ L, 1.84 mmol) を加え、40℃で3時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 (1.5 mL) を加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより、参考合成例化合物 94 を塩化ナトリウム混合物 (収量 194 mg) として得た。

工程 5

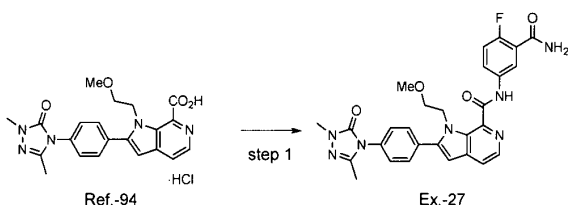
工程 4 に記載の方法で得られた参考合成例化合物 94 の塩化ナトリウム混合物 (40 mg) にアセトニトリル (1 mL)、3-アミノ-2-フルオロベンズアミド (12.0 mg, 0.0779 mmol)、1-メチルイミダゾール (19 μ L, 0.241 mmol) 及び TCFH (21.8 mg, 0.0777 mmol) を順次加え、40℃で15時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサン/酢酸エチル (3/1) 混合液を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取した。ろ取した固体を減圧下で乾燥することにより実施例化合物 26 (収量 11.0 mg) を得た。

[0299]

実施例 27

[0300]

[化68]



[0301]

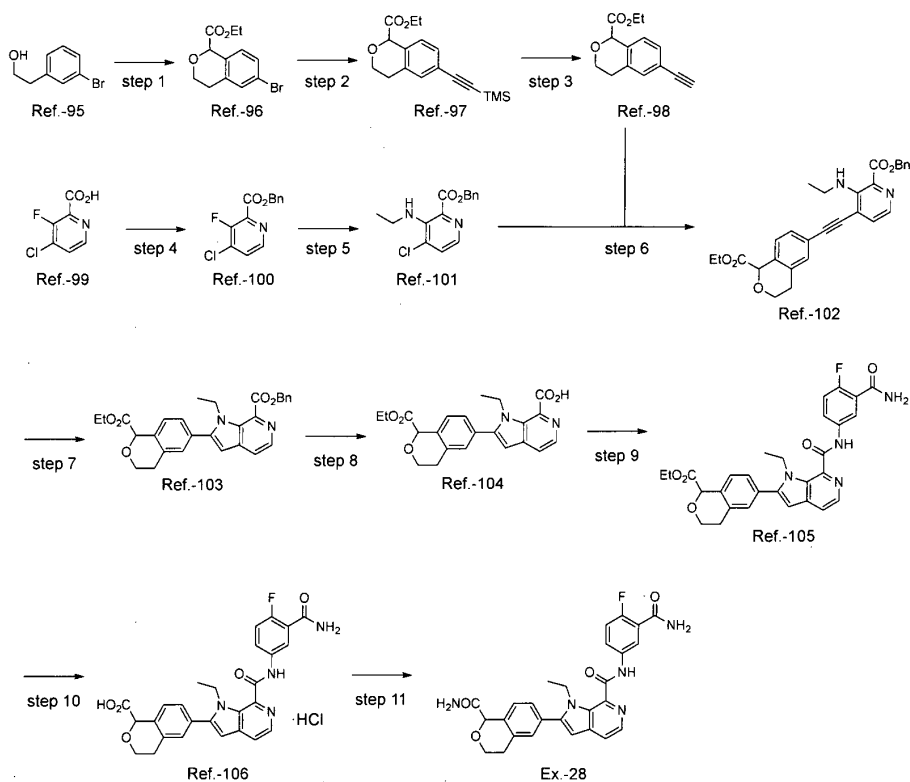
実施例 26 の工程 4 に記載の方法で得られた参考合成例化合物 94 の塩化ナトリウム混合物 (40 mg) にアセトニトリル (1 mL)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (12.0 mg, 0.0779 mmol)、1-メチルイミダゾール (19 μ L, 0.241 mmol) 及び TCFH (21.8 mg, 0.0777 mmol) を順次加え、40℃で15時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサン/酢酸エチル (3/1) 混合液を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取した。ろ取した固体を減圧下で乾燥することにより実施例化合物 27 (収量 11.2 mg) を得た。

[0302]

実施例28

[0303]

[化69]



[0304]

工程 1

参考合成例化合物95 (2.4 g, 12 mmol) にニトロメタン (20 mL) 及び2, 2-ジエトキシ酢酸エチル (2.52 g, 14.3 mmol) を加えた後に氷冷し、塩化チタン (IV) (4.38 mL, 39.9 mmol) を滴下し、室温で20時間攪拌した。水及び酢酸エチルを順次加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物96 (収量2.71 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物96 (1.5 g, 5.3 mmol) にTHF (25 mL) 及びトリエ

チルアミン (2.2 mL, 16 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.43 g, 0.53 mmol)、ヨウ化銅 (I) (100 mg, 0.525 mmol) 及びトリメチルアセチレン (1.1 mL, 7.8 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、75℃で1.5時間攪拌した。放冷し、反応液をクロロホルムで希釈した後、セライト (登録商標) をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物97 (収量1.64 g) を得た。

工程3

参考合成例化合物97 (1.64 g, 5.42 mmol) にTHF (25 mL) 及び1 mol/LのTBAF/THF溶液 (10.8 mL, 10.8 mmol) を順次加えて、室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物98を得た。

工程4

参考合成例化合物99 (1.05 g, 5.98 mmol) とDMSO (30 mL) を混合した後、氷冷下、炭酸カリウム (1.24 g, 8.97 mmol) を加えて10分間攪拌した。ベンジルブロミド (853 μ L, 7.18 mmol) を加え、室温で21時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物100 (収量1.01 g) を得た。

工程5

参考合成例化合物100 (1.01 g, 3.80 mmol) にDMSO (10 mL)、DIPEA (1.96 mL, 11.4 mmol) 及び2.0 mol/Lエチルアミン/THF溶液 (2.3 mL, 4.6 mmol) を順次加え、80℃で4時間攪拌した。水冷下、酢酸エチル及び水を加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物101 (収量980 mg) を得た。

工程6

酢酸パラジウム (II) (23.7 mg, 0.105 mmol)、XPhos (99.8 mg, 0.209 mmol) と脱気したアセトニトリル (10 mL) を混合した後、参考合成例化合物 98 (0.482 g, 2.09 mmol)、炭酸セシウム (1.36 g, 4.17 mmol) 及び参考合成例化合物 101 (0.980 g, 3.37 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、95℃で1.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 102 (収量 0.554 g) を得た。

工程 7

参考合成例化合物 102 (554 mg, 1.14 mmol) とエタノール (10 mL) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) 金 (I) (73.5 mg, 0.114 mmol) 及びビス (トリフルオロメタンスルホニル) イミド銀 (44.3 mg, 0.114 mmol) を加え、100℃で3時間攪拌した。放冷後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 103 (収量 272 mg) を得た。

工程 8

参考合成例化合物 103 (270 mg, 0.557 mmol) に THF (5 mL) 及び 10% パラジウム/炭素 (40 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 104 (収量 135 mg) を得た。

工程 9

参考合成例化合物 104 (25 mg, 0.063 mmol) にアセトニトリル (1 mL)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (20 mg, 0.13 mmol)、1-メチルイミダゾール (30 µL, 0.38 mmol) 及び TCFH (35.6 mg, 0.127 mmol) を順次加えて40℃で15時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサ

ン／酢酸エチル（3／1）混合液を加えてスラリー洗浄し、固体をろ取することにより参考合成例化合物105を、一部不純物を含む状態（収量43mg）で得た。

工程10

工程9に記載の方法により得られた不純物混じりの参考合成例化合物105（43mg）をメタノール（500 μ L）及びTHF（500 μ L）と混合し、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（203 μ L）を加えて、40℃で2時間攪拌した。反応液に塩酸を加えて中和した後、減圧下で濃縮乾固することにより、参考合成例化合物106を塩化ナトリウム混合物（収量91mg）として得た。

工程11

工程10に記載の方法により得られた参考合成例化合物106の塩化ナトリウム混合物（91mg）に塩化アンモニウム（145mg, 2.71mmol）、DMF（3mL）、DIPEA（467 μ L, 2.72mmol）及びHATU（138mg, 0.363mmol）を順次加えて室温で18時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、酢酸エチル／ノルマルヘキサン（1／3）混合液でスラリー洗浄し、固体をろ取することにより実施例化合物28（収量19.8mg）を得た。

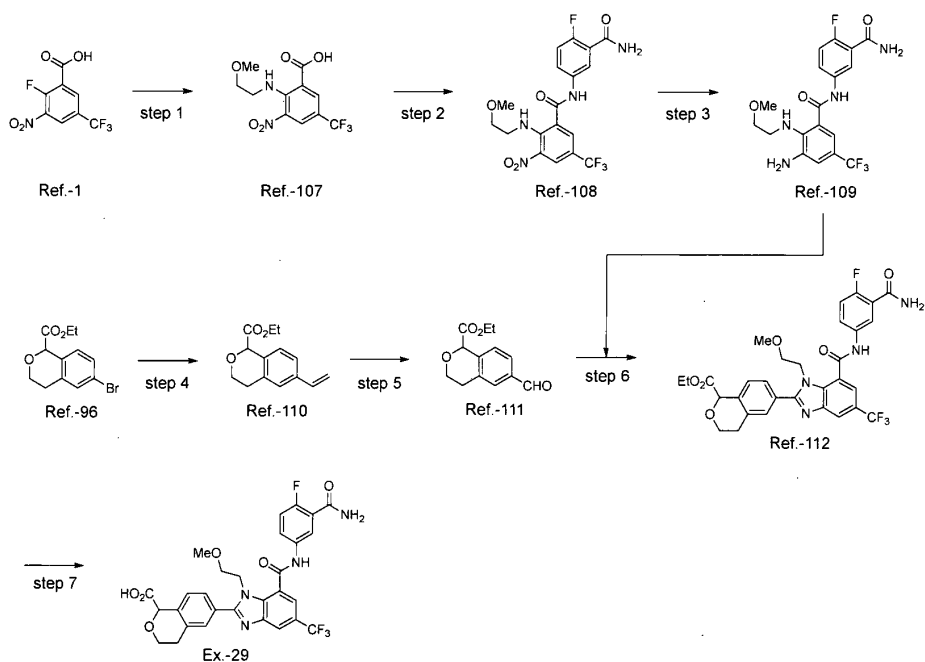
[0305]

実施例29

[0306]

[化70]

125



[0307]

工程 1～3

実施例 1 の工程 1～3 と同様の方法により、参考合成例化合物 1 から参考合成例化合物 109 を得た。

工程 4

参考合成例化合物 96 (300 mg, 1.05 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (281 mg, 2.10 mmol)、炭酸セシウム (686 mg, 2.11 mmol) の 1,4-ジオキサン/水 (5/1) 混合液 (4 mL) 懸濁液を脱気し、ビス(ジ tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (38 mg, 0.054 mmol) を加えてアルゴン雰囲気下 90℃ で 5 時間撹拌した。反応液を放冷した後、ろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 110 (収量 213 mg) を得た。

工程 5

参考合成例化合物 110 (212 mg, 0.913 mmol) と 1,4-ジオキサン

(9 mL) を混合した後、水 (3 mL)、2, 6-ジメチルピリジン ($212 \mu\text{L}$, 1.83 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム (781 mg, 3.65 mmol) 及び四酸化オスミウムの *tert*-ブチルアルコール溶液 (2.5 w/v%) ($460 \mu\text{L}$, 0.045 mmol) を順次加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分取した。分取した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した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 111 (収量 187 mg) を得た。

工程 6

参考合成例化合物 109 (100 mg, 0.252 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、参考合成例化合物 111 (71 mg, 0.30 mmol) 及び酢酸 ($86 \mu\text{L}$, 1.50 mmol) を加え、酸素雰囲気下 80°C で17時間攪拌した。反応液を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて攪拌した後、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 112 (収量 135 mg) を得た。

工程 7

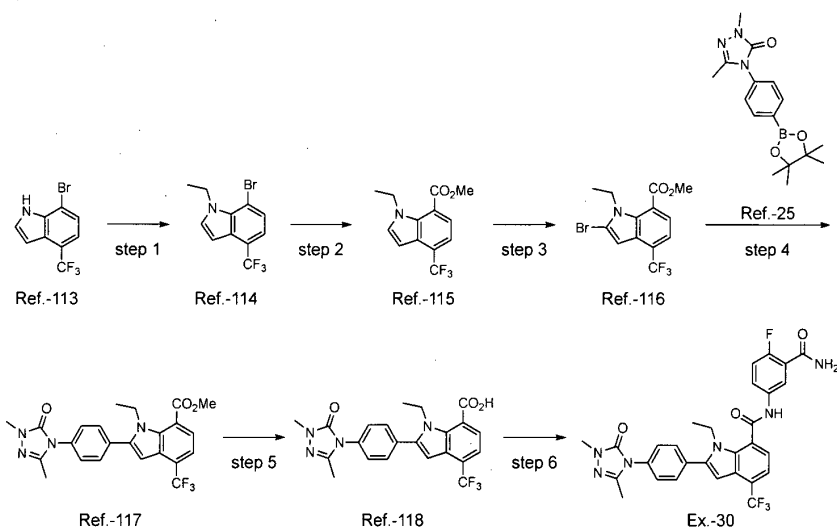
参考合成例化合物 112 (122 mg, 0.200 mmol) とメタノール (2 mL) を混合した後、 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 ($300 \mu\text{L}$) を加え、 50°C で3時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 ($600 \mu\text{L}$) を加えた後、水で希釈し、析出した固体をろ取した。ろ取した固体を減圧下で乾燥することにより実施例化合物 29 (収量 74.5 mg) を得た。

[0308]

実施例 30

[0309]

[化 71]



[0310]

工程 1

参考合成例化合物 113 (500 mg) と DMF (3.8 mL) を混合した後、氷冷し、水素化ナトリウム (60% in oil) (98.4 mg, 2.46 mmol) を加え 10 分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (0.21 mL, 2.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を滴下した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 114 (収量 356 mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 114 (356 mg, 1.22 mmol) と MTBE (4 mL) を混合した後、 -78°C に冷却し、2.56 mmol/L のノルマルブチルリチウム/ノルマルヘキサン溶液 (0.72 mL) を加え、1 時間攪拌した。クロロギ酸メチル (230 mg, 2.43 mmol) の MTBE 溶液を滴下し、室温に昇温して 3 時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴下した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 115 (収量 254 mg) を得た。

g)を得た。

工程 3

N, N-ジイソプロピルアミン (0.39 mL, 2.8 mmol) の THF (3.7 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、2.56 mol/L の ノルマルブチルリチウム/ノルマルヘキサン溶液 (0.73 mL) を加え、0℃ に昇温して 15 分間攪拌した。 -78℃ に冷却し、参考合成例化合物 115 (254 mg, 0.935 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後、四臭化炭素 (0.3 g, 0.9 mmol) の THF (368 μL) 溶液を滴下し、室温に昇温して 3 時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴下した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 116 (収量 176 mg) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 116 (174 mg, 0.496 mmol)、参考合成例化合物 25 (234 mg, 0.742 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (5 mL) を混合した後、炭酸セシウム (323 mg, 0.991 mmol)、A Phos-Pd-G3 (15.8 mg, 0.0249 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、140℃ で 1 時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸で中和した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 117 (収量 22.3 mg) を得た。

工程 5

参考合成例化合物 117 (22.3 mg, 0.0486 mmol)、メタノール (2.4 mL) 及び THF (0.6 mL) を混合した後、氷冷下、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.24 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を中和した後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 118 を塩化ナトリウム混合物 (収量 78.5 mg) として得た。

工程 6

工程 5 に記載の方法によって得られた参考合成例化合物 118 の塩化ナトリウム混合物

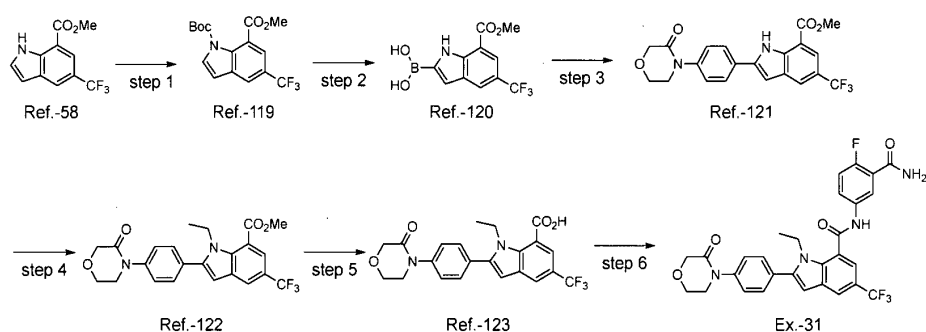
(3.9 mg)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (5.6 mg, 0.036 mmol) 及びアセトニトリル (0.2 mL) を混合した後、1-メチルイミダゾール (5.9 μ L, 0.074 mmol) 及びTCFH (10.8 mg, 0.0385 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び分取用TLCで順次精製することにより実施例化合物30 (収量4.2 mg) を得た。

[0311]

実施例31

[0312]

[化72]



[0313]

工程1

参考合成例化合物58 (1.00 g, 4.11 mmol) とTHF (21 mL) を混合した後、DMAP (50.3 mg, 0.412 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (1.17 g, 5.36 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物119 (収量1.16 g) を得た。

工程2

氷冷下、参考合成例化合物119 (600 mg, 1.75 mmol) 及びほう酸トリイソプロピル (0.64 mL, 2.8 mmol) THF (1.2 mL) 溶液に、1.8 mol/LのLDA/ノルマルヘキサン-THF溶液 (1.2 mL) を加え、0℃で1時間攪

拌した。反応液に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物120（収量317mg）を得た。

工程3

参考合成例化合物120（134mg, 0.467mmol）、4-（4-ブロモフェニル）モルホリン-3-オン（80.0mg, 0.312mmol）、1,4-ジオキサン（1.6mL）及び水（0.63mL）を混合した後、炭酸セシウム（15.3mg, 0.470mmol）、XPhos（14.9mg, 0.0313mmol）及びXPhos-パラジウム（クロチル）クロリド（21.1mg, 0.0313mmol）を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物121（収量129mg）を得た。

工程4

氷冷した参考合成例化合物121（129mg, 0.308mmol）とDMF（3.1mL）を混合した後、水素化ナトリウム（60% in oil）（16.0mg, 0.400mmol）を加え、0℃で30分間攪拌した。ヨウ化エチル（74μL, 0.93mmol）を加え、室温で2時間攪拌した後、50℃に昇温して3時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物122を、一部不純物を含む状態（収量108mg）で得た。

工程5

工程4に記載の方法により得られた不純物混じりの参考合成例化合物122（129mg）、メタノール（1.4mL）及びTHF（1.4mL）を混合した後、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液（0.72mL）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に6mol/L塩酸（0.53mL）を加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物123を塩化ナトリウム混合物（収量284mg）として得た。

工程 6

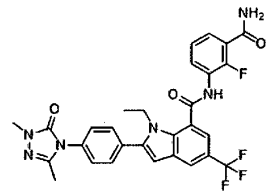
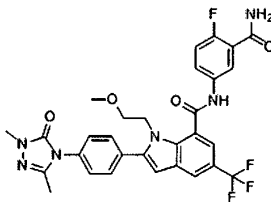
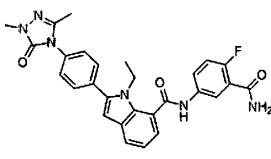
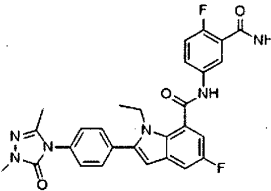
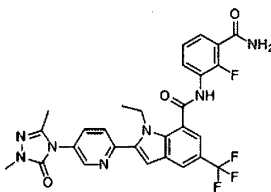
工程 5 に記載の方法により得られた参考合成例化合物 1 2 3 の塩化ナトリウム混合物 (40.0 mg)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (12.1 mg, 0.0785 mmol) 及びアセトニトリル (393 μ L) を混合した後、1-メチルイミダゾール (14 μ L, 0.18 mmol) 及び TCFH (24.3 mg, 0.0866 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物 3 1 (収量 9.6 mg) を得た。

[0314]

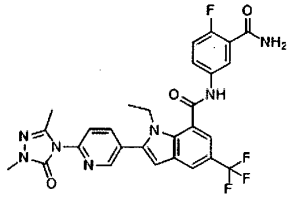
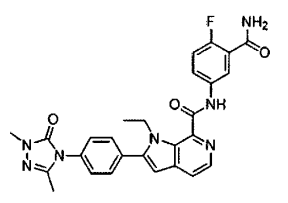
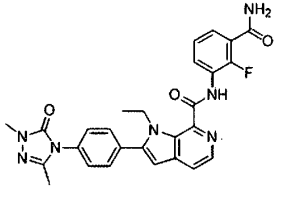
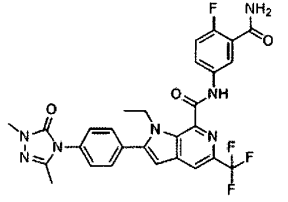
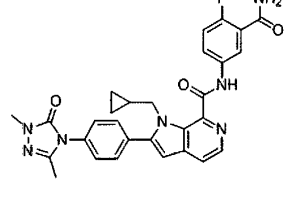
前述の実施例 1 5 ~ 3 1 に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物 1 5 ~ 1 2 8 を製造した。また、これら実施例化合物の ^1H -NMR データ及び/又は LC/MS データを表に示す。

[0 3 1 5]

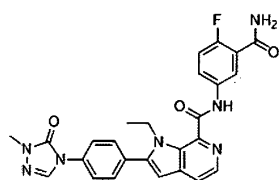
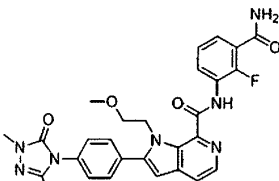
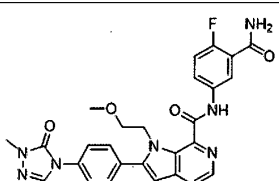
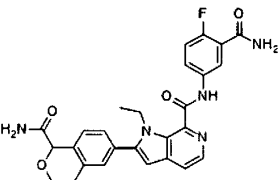
[表 2 - 1]

Ex.	Structure	Data
15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.52-6.54 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.91 (1H, dt, $J=1.7$, 7.7 Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.61 (1H, m). ESI-MS m/z : 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$
16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.15 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.35-3.37 (5H, m), 4.49 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.69-7.75 (5H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.20 (1H, s), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$
17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.69-7.78 (5H, m), 7.90 (1H, m), 8.10 (1H, m), 10.86 (1H, s). ESI-MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.20 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.10$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.20-7.29 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=2.5$, 8.9 Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.97 (1H, m), 8.16 (1H, dd, $J=2.8$, 6.5 Hz). ESI-MS m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$
19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.20 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.80 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 7.84 (1H, br s), 7.92 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 8.83 (1H, t, $J=1.6$ Hz), 10.9 (1H, br s). ESI-MS m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

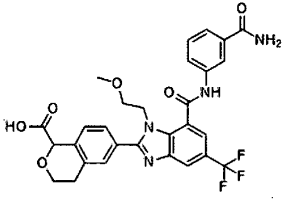
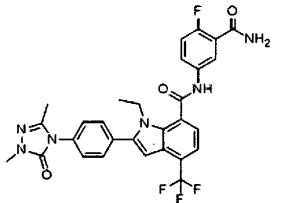
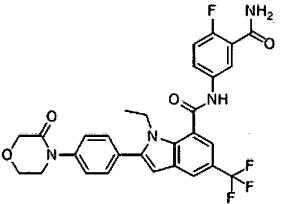
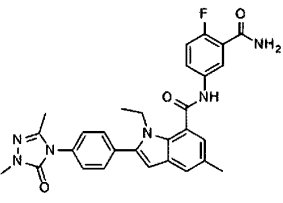
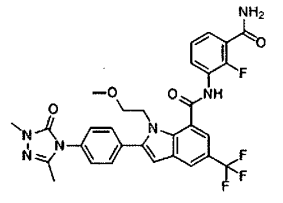
[表 2 - 2]

20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.39 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J=9.0, 10.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.72 (1H, br s), 7.74 (1H, br s), 7.89 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J=2.8, 6.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.77 (1H, dd, $J=0.7, 2.4$ Hz), 11.03 (1H, br s). ESI-MS m/z :582 $[\text{M}+\text{H}]^+$
21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.42-4.47 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.29-7.34 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (1H, br s), 7.75-7.82 (4H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z :514 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.52-4.58 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.69 (1H, br s), 7.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83-7.85 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.31-8.32 (1H, m), 10.70 (1H, s). ESI-MS m/z :514 $[\text{M}+\text{H}]^+$
23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.36-4.40 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71 (1H, br s), 7.77-7.80 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.31-8.34 (1H, m), 11.13 (1H, s). ESI-MS m/z :582 $[\text{M}+\text{H}]^+$
24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : -0.23--0.22 (2H, m), 0.12-0.15 (2H, m), 0.76 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.69 (1H, m), 7.75-7.77 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.95 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z :540 $[\text{M}+\text{H}]^+$

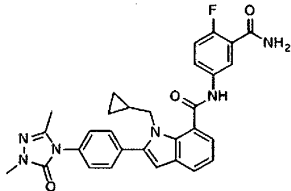
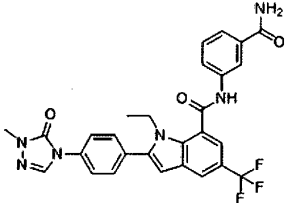
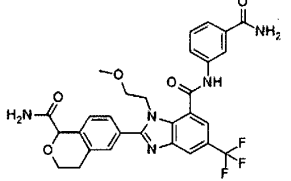
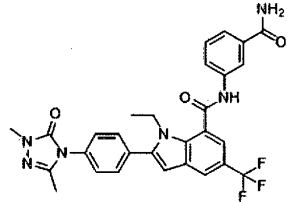
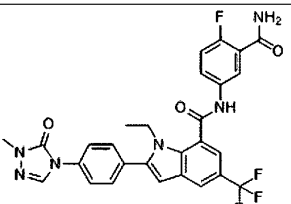
[表 2 - 3]

25		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.82 (1H, s), 7.32 (1H, t, J=9.5 Hz), 7.70 (1H, s), 7.74-7.76 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.18 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 8.29 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.59 (1H, s), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z:500 [M+H] ⁺
26		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.37-3.42 (5H, m), 4.76 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.87 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.46 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.83 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.05 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.68 (1H, s). ESI-MS m/z:544 [M+H] ⁺
27		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.33-3.37 (5H, m), 4.64-4.66 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=9.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.74-7.83 (4H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.98 (1H, s). ESI-MS m/z:544 [M+H] ⁺
28		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.81-2.86 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.29-7.41 (4H, m), 7.52 (1H, br s), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.99 (1H, s). ESI-MS m/z:502 [M+H] ⁺

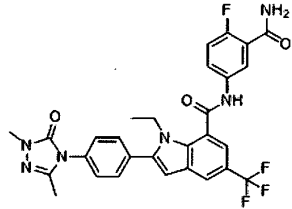
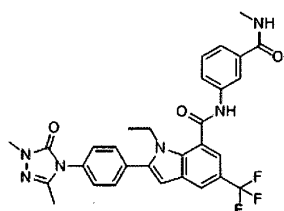
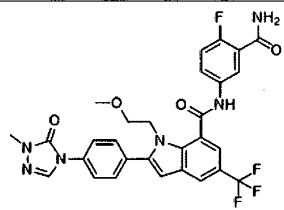
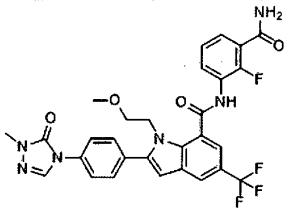
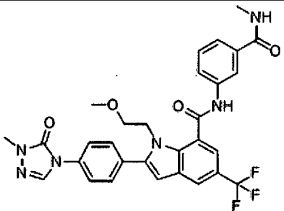
[表 2 - 4]

29		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.83-2.98 (5H, m), 3.42 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.96-4.01 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.61 (2H, t, J=4.9 Hz), 5.40 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.55-7.66 (4H, m), 7.86-7.87 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 7.99 (1H, br s), 8.24-8.25 (2H, m), 11.04 (1H, s), 13.17 (1H, br s). ESI-MS m/z: 583 [M+H] ⁺
30		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.82 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J=9.0, 10.5 Hz), 7.50-7.59 (4H, m), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz). ESI-MS m/z: 581 [M+H] ⁺
31		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.85-3.87 (2H, m), 4.06-4.09 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.80 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=9.0, 10.5 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.61-7.64 (3H, m), 7.97 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=2.8, 6.4 Hz). ESI-MS m/z: 569 [M+H] ⁺
32		ESI-MS m/z: 527 [M+H] ⁺
33		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.24 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.34 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.52 (3H, s), 4.61 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.82 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, dt, 1.8, 7.8 Hz), 8.08 (2H, br s), 8.57-8.62 (1H, m). ESI-MS m/z: 611 [M+H] ⁺

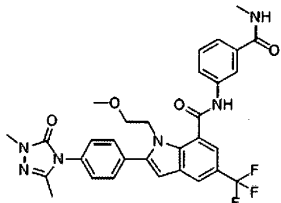
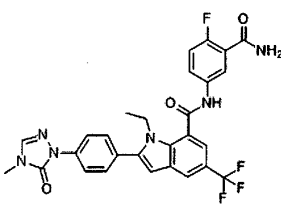
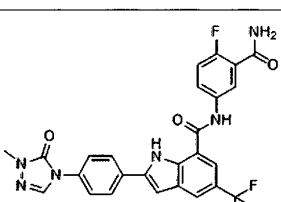
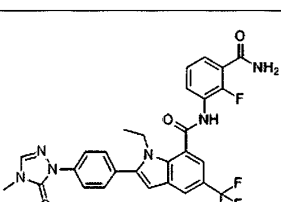
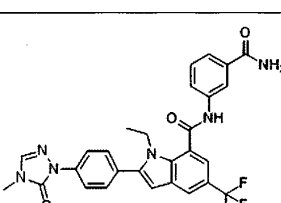
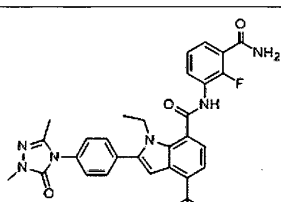
[表 2 - 5]

34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : -0.27--0.25 (2H, m), 0.08-0.12 (2H, m), 0.80 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=9.1, 9.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=1.1, 7.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.68-7.70 (3H, m), 7.73 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, $J=1.1, 7.9$ Hz), 7.89 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=2.7, 6.5$ Hz), 10.88 (1H, br s). ESI-MS m/z :539 $[\text{M}+\text{H}]^+$
35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.42 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 7.46 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.89-7.92 (3H, m), 7.99 (1H, br s), 8.17-8.18 (1H, m), 8.25-8.26 (1H, m), 8.58 (1H, s), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z :549 $[\text{M}+\text{H}]^+$
36		ESI-MS m/z :582 $[\text{M}+\text{H}]^+$
37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.30-4.36 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 7.45-7.48 (1H, m), 7.61-7.65 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.90-7.93 (1H, m), 7.98-8.00 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.25-8.26 (1H, m), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z :563 $[\text{M}+\text{H}]^+$
38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.42 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.70-7.73 (4H, m), 7.87-7.91 (3H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 11.01 (1H, s). ESI-MS m/z :567 $[\text{M}+\text{H}]^+$

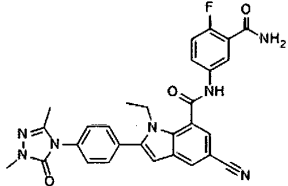
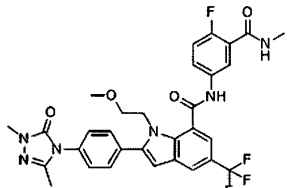
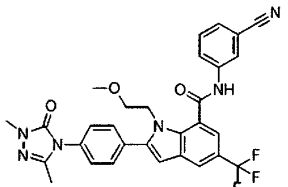
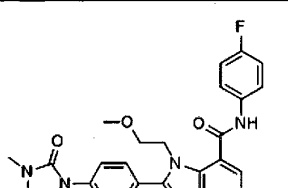
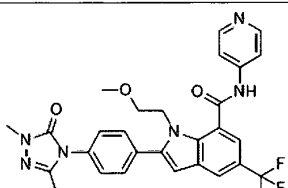
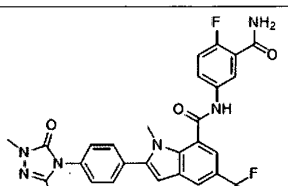
[表 2 - 6]

39		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.29-4.34 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.61-7.66 (3H, m), 7.71-7.74 (4H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.19-8.20 (1H, m), 11.02 (1H, s). ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺
40		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.16 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=4.5 Hz), 3.38 (3H, s), 4.30-4.35 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.45-7.49 (1H, m), 7.57-7.66 (4H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 8.22-8.23 (1H, m), 8.44-8.47 (1H, m), 11.02 (1H, s). ESI-MS m/z:577 [M+H] ⁺
41		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.85 (3H, s), 3.30-3.34 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.46-4.49 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.68-7.74 (5H, m), 7.87-7.90 (3H, m), 8.08 (1H, dd, J=2.7, 6.4 Hz), 8.18-8.19 (1H, m), 8.58 (1H, s), 10.99 (1H, s). ESI-MS m/z:597 [M+H] ⁺
42		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.89 (3H, s), 3.40-3.43 (5H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.70-7.74 (4H, m), 7.82-7.90 (4H, m), 8.20-8.21 (1H, m), 8.58 (1H, s), 10.80 (1H, s). ESI-MS m/z:597 [M+H] ⁺
43		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.79 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.84 (3H, s), 3.30-3.35 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.47-4.49 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.45-7.48 (1H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.87-7.91 (3H, m), 8.19-8.24 (2H, m), 8.43-8.46 (1H, m), 8.58 (1H, s), 10.99 (1H, s). ESI-MS m/z:593 [M+H] ⁺

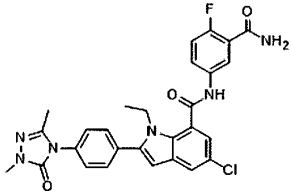
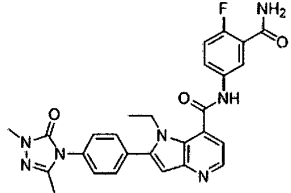
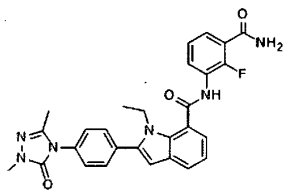
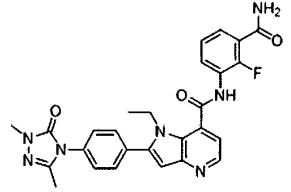
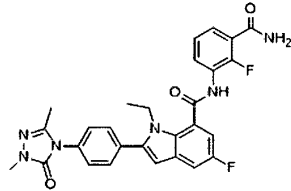
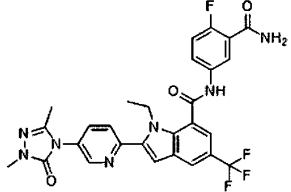
[表 2 - 7]

44		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.14 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.83 (3H, s), 3.35-3.38 (5H, m), 4.49-4.51 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.45-7.49 (1H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 7.67-7.68 (1H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.19-8.23 (2H, m), 8.43-8.47 (1H, m), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z:607 [M+H] ⁺
45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.41 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.94 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.71 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 11.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.02-8.04 (3H, m), 8.28 (1H, m), 8.62 (1H, m), 9.86 (1H, s). ESI-MS m/z:567 [M+H] ⁺
46		ESI-MS m/z:539 [M+H] ⁺
47		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.05 (3H, m), 3.29 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=6.7 Hz), 6.88 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, m), 7.65-7.52 (4H, m), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, m), 8.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.82 (1H, s). ESI-MS m/z:567 [M+H] ⁺
48		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.87 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.62-7.68 (4H, m), 7.91 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.25 (1H, m), 8.26 (1H, s), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z:549 [M+H] ⁺
49		ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺

[表 2 - 8]

50		ESI-MS m/z:538 [M+H] ⁺
51		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.15 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.84 (3H, s), 3.35-3.37 (5H, m), 4.49 (2H, t, J=5.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.87 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.7, 6.5 Hz), 8.20 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.28 (1H, m), 11.01 (1H, s). ESI-MS m/z:625 [M+H] ⁺
52		ESI-MS m/z:575 [M+H] ⁺
53		ESI-MS m/z:568 [M+H] ⁺
54		ESI-MS m/z:551 [M+H] ⁺
55		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.74 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, t, J=9.5 Hz), 7.61-7.79 (7H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.19-8.20 (1H, m), 10.98 (1H, s). ESI-MS m/z:567 [M+H] ⁺

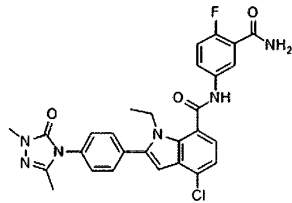
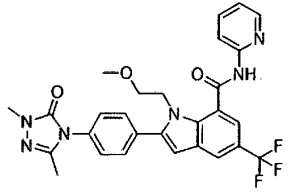
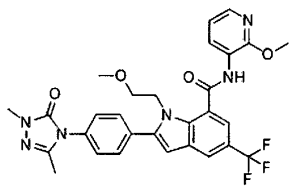
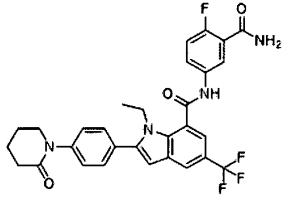
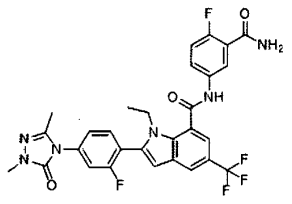
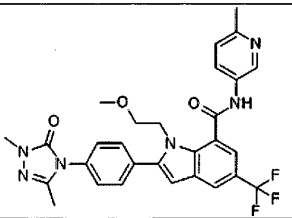
[表 2 - 9]

56		ESI-MS m/z:545 [M-H] ⁻
57		ESI-MS m/z:514 [M+H] ⁺
58		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.72 (1H, s), 7.22 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 8.05 (1H, m). ESI-MS m/z:513 [M+H] ⁺
59		ESI-MS m/z:514 [M+H] ⁺
60		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.71 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=2.5, 9.3 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.04 (1H, m). ESI-MS m/z:531 [M+H] ⁺
61		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.73 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.31-7.35 (2H, m), 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.89 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 8.10-8.11 (2H, m), 8.23 (1H, m), 8.82 (1H, t, J=1.6 Hz), 11.05 (1H, br s). ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺

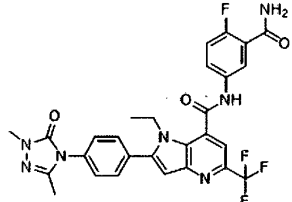
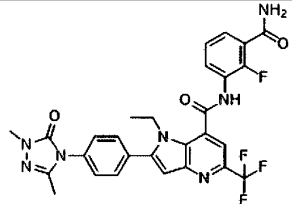
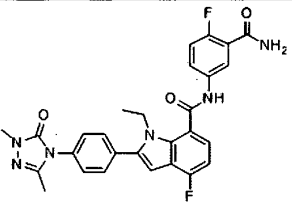
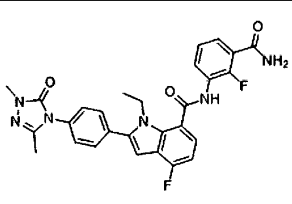
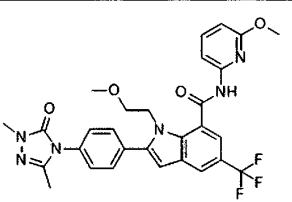
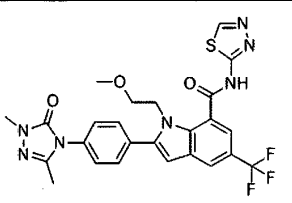
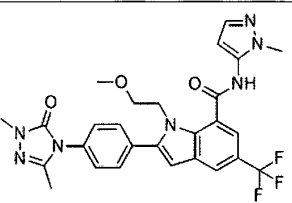
[表 2 - 1 0]

62		ESI-MS m/z:619 [M+H] ⁺
63		ESI-MS m/z:629 [M+H] ⁺
64		ESI-MS m/z:568 [M+H] ⁺
65		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 4.78 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 7.92 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 8.65 (1H, s), 9.09 (1H, m), 10.86 (1H, br s). ESI-MS m/z:568 [M+H] ⁺
66		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.82-3.85 (2H, m), 4.00-4.03 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.35 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.87 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, m), 7.61-7.70 (6H, m), 7.83 (1H, br s), 7.88 (1H, m), 8.18 (1H, m), 10.82 (1H, br s). ESI-MS m/z:569 [M+H] ⁺
67		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: -0.26--0.24 (2H, m), 0.12-0.16 (2H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.97 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.60-7.74 (7H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z:607 [M+H] ⁺

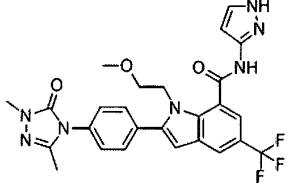
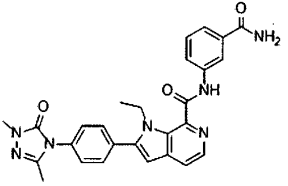
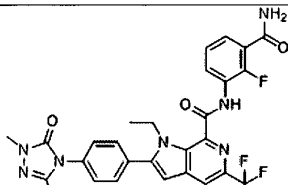
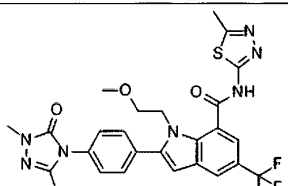
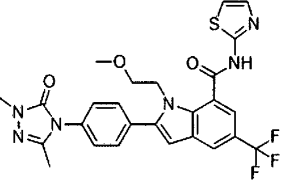
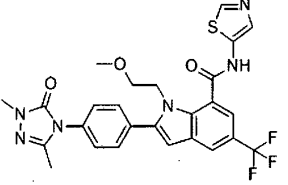
[表 2 - 1 1]

68		ESI-MS m/z:547 [M+H] ⁺
69		ESI-MS m/z:551 [M+H] ⁺
70		ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺
71		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.86-1.92 (4H, m), 2.43 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.69 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.86 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 10.0 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.71 (1H, br s), 7.74 (1H, br s), 7.89 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.8, 6.4 Hz), 8.17 (1H, m), 11.01 (1H, br s). ESI-MS m/z:567 [M+H] ⁺
72		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.20 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=9.1, 9.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.9, 8.2 Hz), 7.65-7.77 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 8.23 (1H, m), 11.03 (1H, br s). ESI-MS m/z:599 [M+H] ⁺
73		ESI-MS m/z:565 [M+H] ⁺

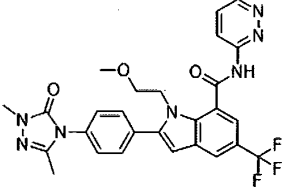
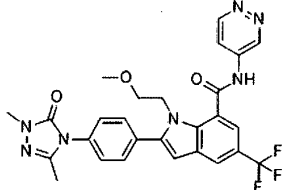
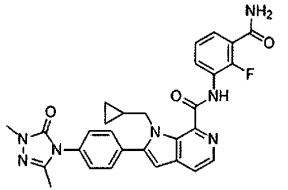
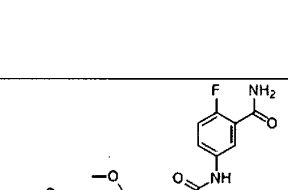
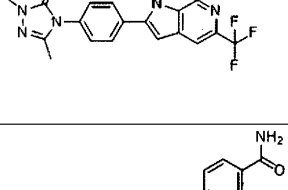
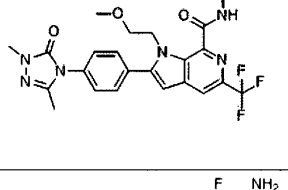
[表 2 - 1 2]

74		ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
75		ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
76		ESI-MS m/z:531 [M+H] ⁺
77		ESI-MS m/z:531 [M+H] ⁺
78		ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺
79		ESI-MS m/z:558 [M+H] ⁺
80		ESI-MS m/z:554 [M+H] ⁺

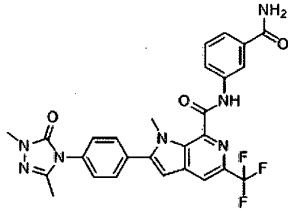
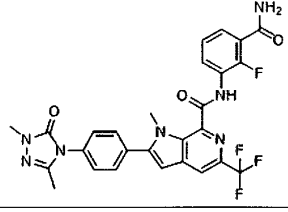
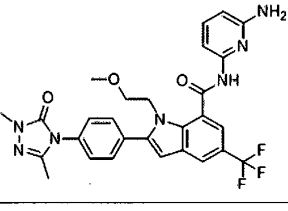
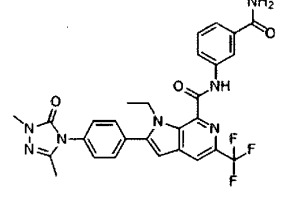
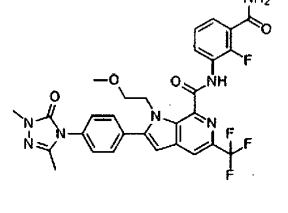
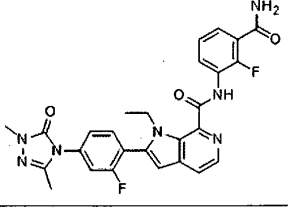
[表 2 - 1 3]

81		ESI-MS m/z:540 [M+H] ⁺
82		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.57 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.82 (1H, s), 7.50 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1H, m), 7.77-7.80 (3H, m), 8.00 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.28 (1H, t, J=1.8 Hz). ESI-MS m/z:496 [M+H] ⁺
83		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.13 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.45-4.50 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.65-7.69 (3H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.85 (1H, br s), 8.02-8.06 (1H, m), 8.35 (1H, s), 10.86 (1H, s). ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
84		ESI-MS m/z:572 [M+H] ⁺
85		ESI-MS m/z:557 [M+H] ⁺
86		ESI-MS m/z:557 [M+H] ⁺

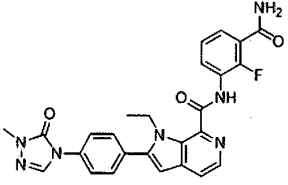
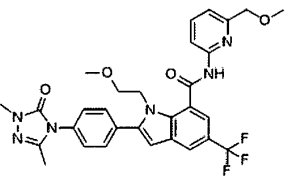
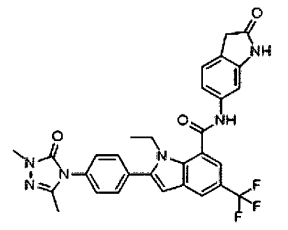
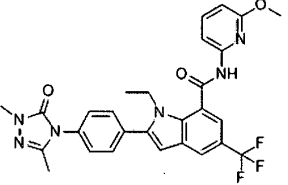
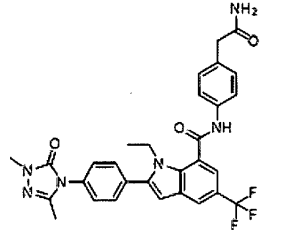
[表 2 - 1 4]

87		ESI-MS m/z:552 [M+H] ⁺
88		ESI-MS m/z:552 [M+H] ⁺
89		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: -0.19--0.15 (2H, m), 0.14-0.19 (2H, m), 0.81 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.92 (1H, s), 7.33 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.47 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.05 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.73 (1H, s). ESI-MS m/z:540 [M+H] ⁺
90		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.17 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.37-3.42 (5H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, br s), 7.76-7.82 (3H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.35 (1H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z:612 [M+H] ⁺
91		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.37-3.41 (5H, m), 4.59-4.61 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.41 (1H, br s), 7.46-7.50 (1H, m), 7.63-7.66 (3H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.28-8.29 (1H, m), 8.34 (1H, s), 11.01 (1H, s). ESI-MS m/z:594 [M+H] ⁺
92		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.32-7.37 (1H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, br s), 7.77 (1H, br s), 7.84-7.86 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.33 (1H, s), 11.08 (1H, s). ESI-MS m/z:568 [M+H] ⁺

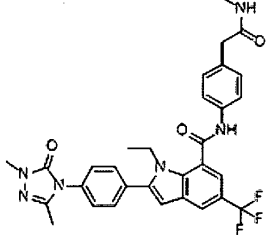
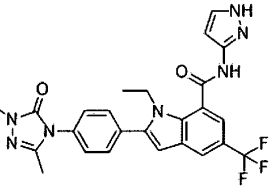
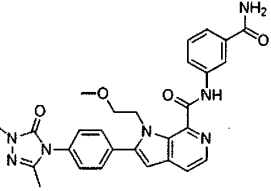
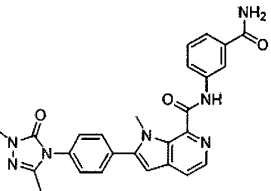
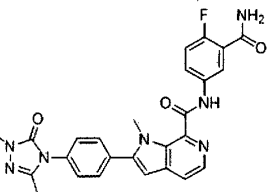
[表 2 - 1 5]

93		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 7.49 (1H, t, d=7.9 Hz), 7.65-7.67 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.29-8.30 (1H, m), 8.33 (1H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS m/z:550 [M+H] ⁺
94		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.65-7.69 (3H, m), 7.85-7.87 (3H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.34 (1H, s), 10.78 (1H, s). ESI-MS m/z:568 [M+H] ⁺
95		ESI-MS m/z:566 [M+H] ⁺
96		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.10 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.37-4.43 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.41 (1H, br s), 7.47-7.51 (1H, m), 7.65-7.67 (3H, m), 7.78-7.80 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, s), 11.09 (1H, s). ESI-MS m/z:564 [M+H] ⁺
97		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.37 (3H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.79-7.81 (2H, m), 7.85 (1H, br s), 8.00-8.05 (1H, m), 8.37 (1H, s), 10.75 (1H, s). ESI-MS m/z:612 [M+H] ⁺
98		ESI-MS m/z:532 [M+H] ⁺

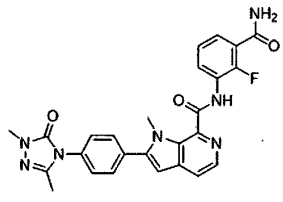
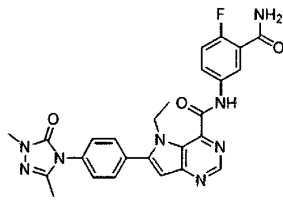
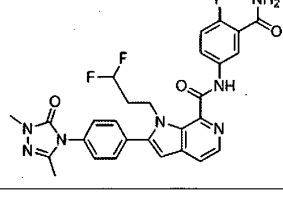
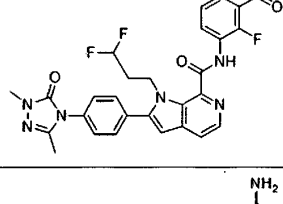
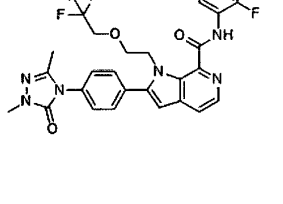
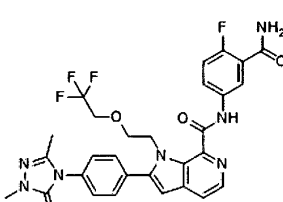
[表 2 - 1 6]

99		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.43 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.03 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.58 (1H, s), 10.70 (1H, s): ESI-MS m/z :500 $[\text{M}+\text{H}]^+$
100		ESI-MS m/z :595 $[\text{M}+\text{H}]^+$
101		ESI-MS m/z :575 $[\text{M}+\text{H}]^+$
102		ESI-MS m/z :551 $[\text{M}+\text{H}]^+$
103		ESI-MS m/z :577 $[\text{M}+\text{H}]^+$

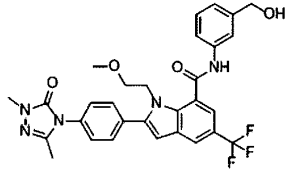
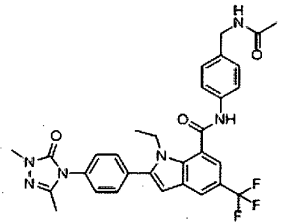
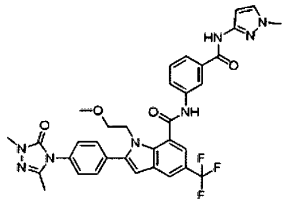
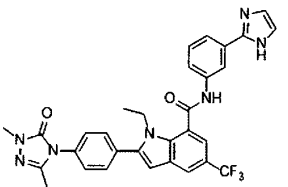
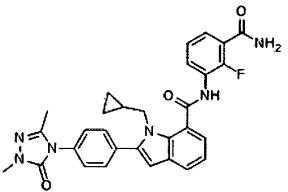
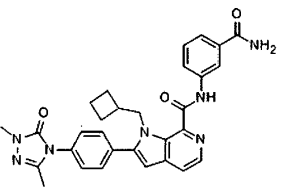
[表 2 - 1 7]

104		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.03 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.16 (3H, s), 2.58 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.37 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.92 (1H, s), 7.25-7.27 (2H, m), 7.60-7.62 (3H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=0.8 Hz), 10.82 (1H, s). ESI-MS m/z:591 [M+H] ⁺
105		ESI-MS m/z:510 [M+H] ⁺
106		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.35-3.37 (5H, m), 4.65-4.68 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.39 (1H, br s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.61-7.63 (3H, m), 7.69 (1H, br s), 7.76-7.78 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m), 7.94-7.97 (2H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 8.35-8.36 (1H, m), 10.93 (1H, s). ESI-MS m/z:526 [M+H] ⁺
107		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.39 (1H, br s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.60-7.65 (3H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.37-8.38 (1H, m), 10.91 (1H, s). ESI-MS m/z:482 [M+H] ⁺
108		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.28-7.33 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.74 (1H, br s), 7.80-7.83 (3H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.98 (1H, s). ESI-MS m/z:500 [M+H] ⁺

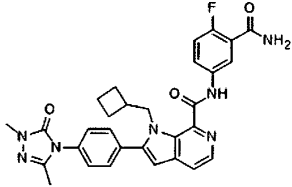
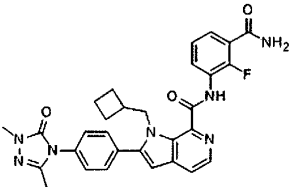
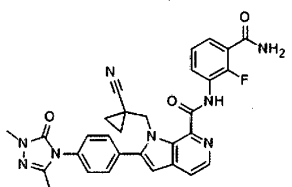
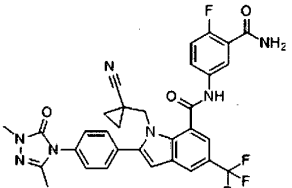
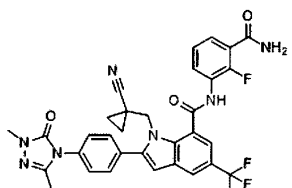
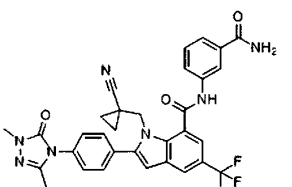
[表 2 - 18]

109		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.30-7.34 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.63-7.69 (3H, m), 7.82-7.85 (4H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.30-8.31 (1H, m), 10.65 (1H, s). ESI-MS m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$
110		ESI-MS m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$
111		ESI-MS m/z : 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$
112		ESI-MS m/z : 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$
113		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.21 (3H, s), 3.45-3.54 (5H, m), 3.63 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.83-4.87 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J=9.0, 10.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.00 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J=2.8, 6.5$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=5.3$ Hz). ESI-MS m/z : 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$
114		ESI-MS m/z : 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$

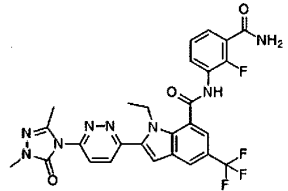
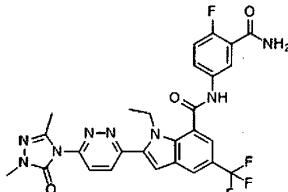
[表 2 - 1 9]

115		ESI-MS m/z:580 [M+H] ⁺
116		ESI-MS m/z:591 [M+H] ⁺
117		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.26 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.35 (2H, t, J= 5.2 Hz), 3.49 (3H,s), 3.80 (3H,s), 4.57 (2H, t, J= 5.0Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.48-7.72 (5H, m), 7.99-8.05 (2H, m), 8.19(1H, s), 8.66 (1H,br s), 8.75 (1H, br s). ESI-MS m/z:673 [M+H] ⁺
118		ESI-MS m/z:586 [M+H] ⁺
119		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: -0.21--0.18 (2H, m), 0.13-0.18 (2H, m), 0.85 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.80 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65-7.71 (3H, m), 7.77-7.81 (3H, m), 10.61 (1H, br s). ESI-MS m/z:539 [M+H] ⁺
120		ESI-MS m/z:536 [M+H] ⁺

[表 2 - 2 0]

121		ESI-MS m/z:554 [M+H] ⁺
122		ESI-MS m/z:554 [M+H] ⁺
123		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.76-0.79 (2H, m), 0.97-1.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.53 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.35 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.88 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.69 (1H, dt, J=1.7, 11.8 Hz), 10.85 (1H, m). ESI-MS m/z:565 [M+H] ⁺
124		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.52-0.56 (2H, m), 0.95-0.98 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.38-8.42 (2H, m), 9.54 (1H, s). ESI-MS m/z:632 [M+H] ⁺
125		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.50-0.54 (2H, m), 0.98-1.01 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.59 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.95 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.52 (1H, m). ESI-MS m/z:632 [M+H] ⁺
126		ESI-MS m/z:614 [M+H] ⁺

[表 2-21]

127		ESI-MS m/z:583 [M+H] ⁺
128		ESI-MS m/z:583 [M+H] ⁺

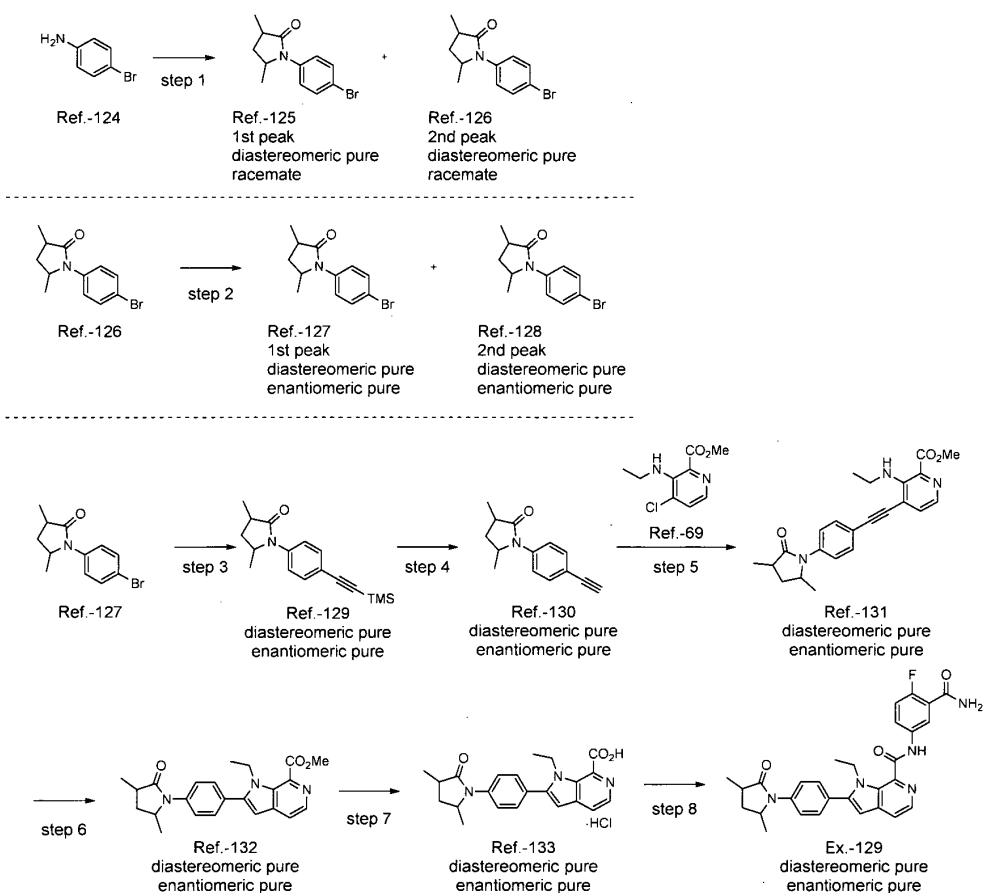
[0316]

实施例 129

[0317]

[化 73]

153



[0 3 1 8]

工程 1

参考合成例化合物 124 (1.32 g, 7.7 mmol)、2-メチル-オキシペンタン酸 (1.0 g, 7.7 mmol) 及びフェニルシラン (831 mg, 7.7 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に酢酸インジウム (III) (22.5 mg, 0.07 mmol) を加え、窒素雰囲気下、110℃で20時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。以上の反応操作を15回実施し、得られた粗生成物をあわせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=30/1) で精製すると同時にジアステレオマーを分割することにより参考合成例化合物 125 (第一ピークのジアステレオマー) (収量15 g) 及び参考合成例化合物 126 (第二ピークのジアステレオマー) (収量7.0 g) を得た。

工程 2

分取LCシステム (LC-Forte/R、株式会社ワイエムシィ製) に分取用キラルカラム (CHIRALART Cellulose-SB、株式会社ワイエムシィ製) を取り付け、ノルマルヘプタン/2-プロパノール (9/1) 混合液を、室温、流速 2 mL/min で通液して平衡化した。参考合成例化合物 126 (3.55 g) に 2-プロパノールを加えて溶解させ、50 mg/mL の溶液を調製し、この溶液にノルマルヘプタンを加え、濃度 5 mg/mL の参考合成例化合物 126 の溶液 (溶液 A) を調製した。溶液 A を約 30 mL 注入し、UV 検出器 (検出波長: 250 nm) を観察しながら第一ピーク (保持時間約 14.5 分) 及び第二ピーク (保持時間約 18.8 分) を分取した (本操作を、溶液 A 全量を注入するまで繰り返し実施した)。それぞれのフラクションに含まれる溶媒を減圧下で留去することより、第一ピークに由来するフラクションから参考合成例化合物 127 (収量 1.72 g, 光学純度 > 99.9% ee)、第二ピークに由来するフラクションから参考合成例化合物 128 (収量 1.69 g, 光学純度 99.4% ee) をそれぞれ得た。

工程 3

参考合成例化合物 127 (1.40 g, 5.22 mmol) と THF (0.026 L) を混合した後、トリエチルアミン (2.2 mL)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.426 g, 0.522 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.099 g, 0.52 mmol) 及びトリメチルシリルアセチレン (0.93 mL, 6.6 mmol) を順次加え、アルゴン雰囲気下、75℃で 1.5 時間攪拌した。放冷後、反応液をクロロホルムで希釈し、セライト (登録商標) をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 129 (収量 1.38 g) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 129 (1.39 g, 4.87 mmol) と THF (20.0 mL) を混合した後、1 mol/L の TBAF/THF 溶液 (7.8 mL, 7.8 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 130 (収量 0.348 g) を得

た。

工程 5

酢酸パラジウム (II) (18.3 mg, 0.0808 mmol) 及び XPhos (77.1 mg, 0.162 mmol) を脱気したアセトニトリル (4.0 mL) に懸濁させ、参考合成例化合物 130 (0.345 g, 1.62 mmol)、炭酸セシウム (1.05 g, 3.22 mmol) 及び参考合成例化合物 69 (0.694 g, 3.23 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、95℃で1.5時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 131 (収量 0.370 g) を得た。

工程 6

参考合成例化合物 131 (0.365 g, 0.932 mmol) とメタノール (2.3 mL) を混合し、脱気し、反応容器をアルゴン置換した後、クロロ(トリフェニルホスフィン)金 (I) (92.2 mg, 0.186 mmol) 及びビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド銀 (72.3 mg, 0.186 mmol) を加えて、80℃で2時間攪拌した。放冷した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 132 (収量 0.332 g) を得た。

工程 7

参考合成例化合物 132 (0.330 g, 0.843 mmol)、THF (2.0 mL) 及びメタノール (2.0 mL) を混合した後、氷冷下、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.42 mL, 1.7 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、2 mol/L 塩酸 (1.5 mL) を反応液に滴下した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトルエンを加えて攪拌し、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 133 を塩化ナトリウム混合物 (収量 0.447 g) として得た。

工程 8

工程 7 に記載の方法により得られた参考合成例化合物 133 の塩化ナトリウム混合物 (30.0 mg) とアセトニトリル (0.57 mL) を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (17.4 mg, 0.113 mmol)、1-メチルイミダゾール (2

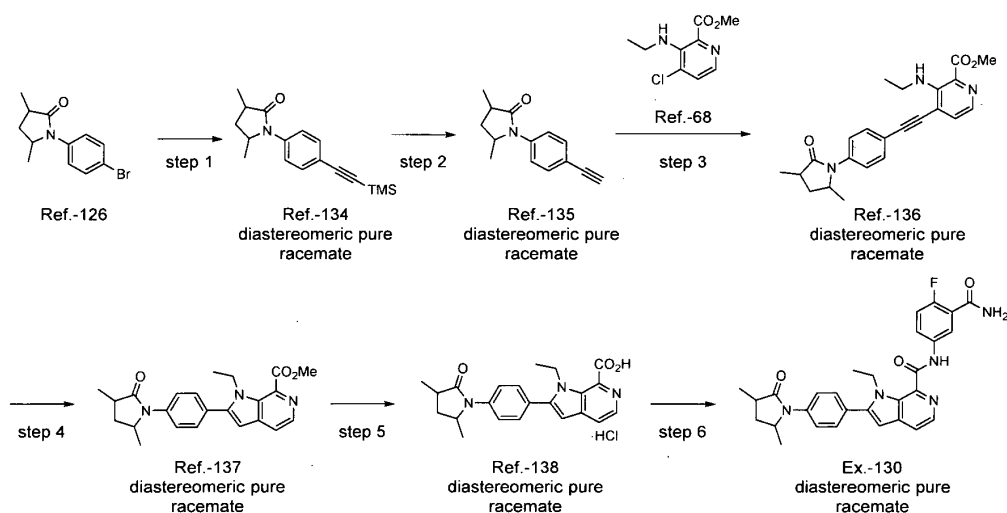
2. 3 μ L, 0.282 mmol) 及びTCFH (31.7 mg, 0.113 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、エタノール (600 μ L) を加えてスラリー洗浄した。固体をろ取り、減圧下で乾燥することにより実施例化合物129 (収量18.0 mg) を得た。

[0319]

実施例130

[0320]

[化74]



[0321]

工程1～6

実施例129の工程3～8と同様な方法により、参考合成例化合物126から実施例化合物130 (収量11.3 mg) を得た。

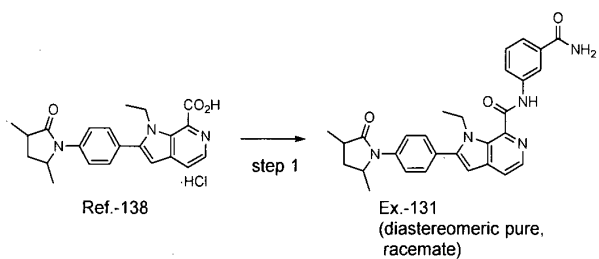
[0322]

実施例131

[0323]

[化75]

157



[0324]

工程 1

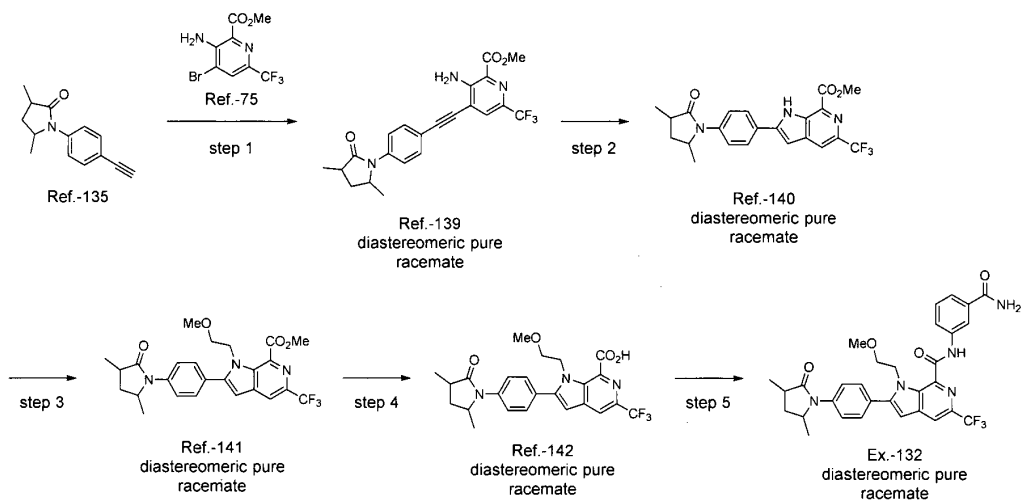
実施例 129 の工程 8 と同様な方法により、参考合成例化合物 138 から実施例化合物 131 (収量 5.0 mg) を得た。

[0325]

実施例 132

[0326]

[化 76]



[0327]

工程 1 ~ 5

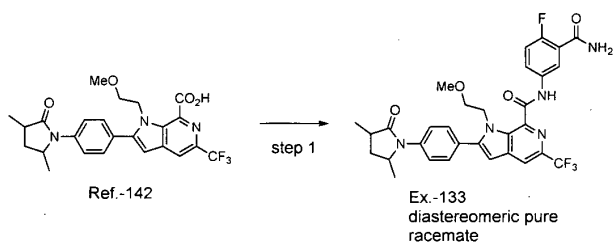
実施例 23 の工程 3 ~ 7 と同様な方法により参考合成例化合物 135 及び参考合成例化合物 75 から実施例化合物 132 (収量 16.6 mg) を得た。

[0328]

実施例 133

[0329]

[化77]



[0330]

工程 1

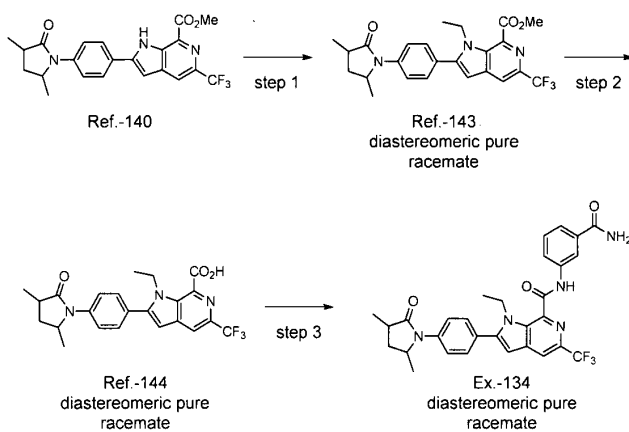
実施例 23 の工程 7 と同様な方法により参考合成例化合物 142 から実施例化合物 13 (収量 18.4 mg) を得た。

[0331]

実施例 134

[0332]

[化78]



[0333]

工程 1 ~ 3

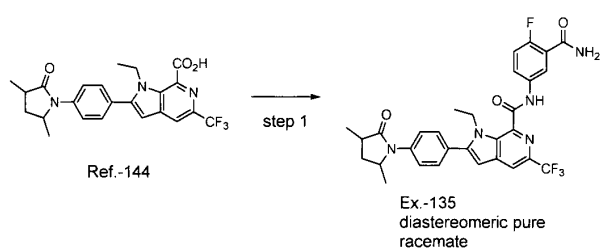
実施例 23 の工程 5 ~ 7 と同様な方法により参考合成例化合物 140 から実施例化合物 134 (収量 23.3 mg) を得た。

[0334]

実施例 135

[0335]

[化79]



[0336]

工程 1

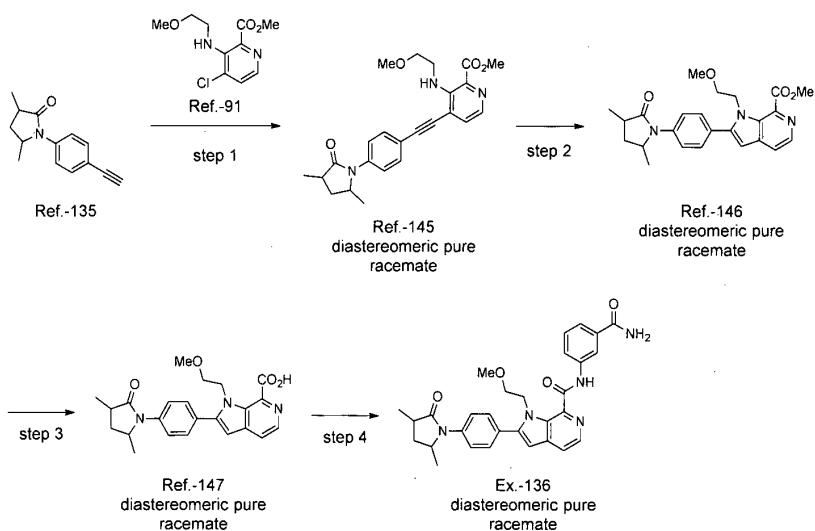
実施例 23 の工程 7 と同様な方法により参考合成例化合物 144 から実施例化合物 135 (収量 18.4 mg) を得た。

[0337]

実施例 136

[0338]

[化80]



[0339]

工程 1 ~ 4

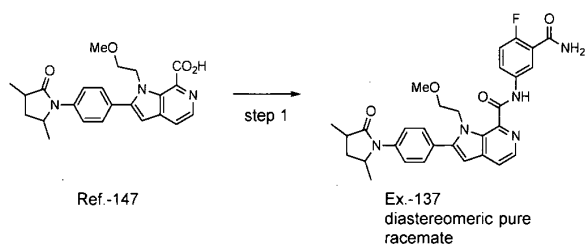
実施例 26 の工程 2 ～ 5 と同様な方法により参考合成例化合物 135 及び参考合成例化合物 91 から実施例化合物 136 (収量 8.6 mg) を得た。

[0340]

実施例 137

[0341]

[化 81]



[0342]

工程 1

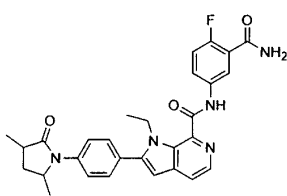
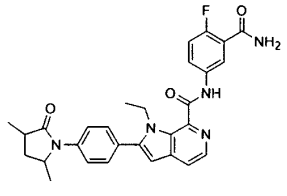
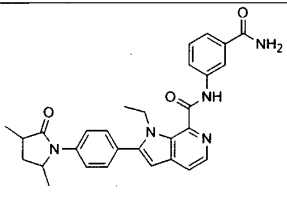
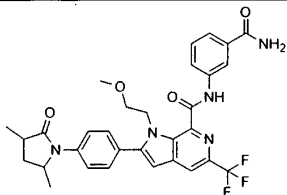
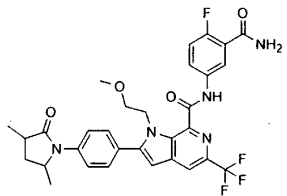
実施例 26 の工程 5 と同様な方法により参考合成例化合物 147 から実施例化合物 137 (収量 9.5 mg) を得た。

[0343]

前述の実施例 129 ～ 137 に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物 129 ～ 137 を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMR データ及び／又は LC/MS データを表に示す。

[0 3 4 4]

[表 3 - 1]

Ex.	Structure	Data
129	 (diastereomeric pure, enantiomeric pure)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.96 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.36 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.39-1.47 (1H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 4.85 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.81 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.47-7.59 (4H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.26-8.27 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 10.33 (1H, s). ESI-MS m/z:514 [M+H] ⁺
130	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96-1.00 (3H, m), 1.15-1.35 (7H, m), 1.90-2.04 (1H, m), 2.55-2.86 (1H, m), 4.30-4.55 (3H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.55-7.83 (7H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 10.98 (1H, s). ESI-MS m/z:514 [M+H] ⁺
131	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.98-1.01 (3H, m), 1.15-1.35 (7H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.55-2.84 (1H, m), 4.32-4.52 (3H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.38 (1H, br s), 7.43-7.47 (1H, m), 7.54-7.63 (4H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m), 10.92 (1H, s). ESI-MS m/z:496 [M+H] ⁺
132	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.15-1.21 (6H, m), 1.26-2.73 (3H, m), 2.83 (3H, s), 3.36-3.40 (2H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, br s), 7.47-7.51 (1H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.00 (1H, br s), 8.27-8.31 (2H, m), 11.00 (1H, s). ESI-MS m/z:594 [M+H] ⁺
133	 (diastereomeric pure, racemate)	ESI-MS m/z:612 [M+H] ⁺

[表 3-2]

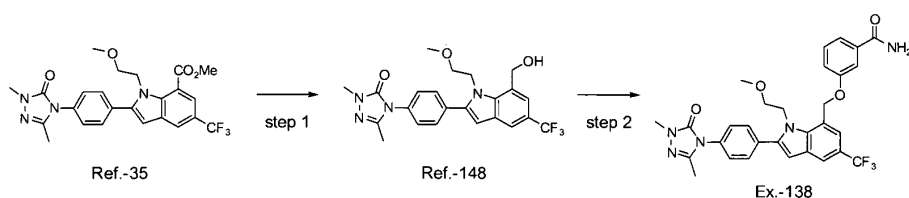
134	(diastereomeric pure, racemate)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.06-1.10 (3H, m), 1.17-1.22 (6H, m), 1.30-2.62 (3H, m), 4.32-4.41 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 7.45-7.51 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.25-8.27 (1H, m), 8.28-8.31 (1H, m), 11.08 (1H, s). ESI-MS m/z : 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$
135	(diastereomeric pure, racemate)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05-1.09 (3H, m), 1.20-1.23 (6H, m), 1.31-2.63 (3H, m), 4.33-4.39 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.32-38 (1H, m), 7.58-7.67 (4H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.30 (1H, s), 11.11 (1H, s). ESI-MS m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$
136	(diastereomeric pure, racemate)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.13-1.21 (6H, m), 1.29-2.62 (3H, m), 2.82 (3H, s), 3.35 (2H, m), 4.32-4.38 (1H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.38 (1H, br s), 7.43-7.48 (1H, m), 7.55-7.81 (6H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.28-8.30 (1H, m), 8.34 (1H, s), 10.90 (1H, s). ESI-MS m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$
137	(diastereomeric pure, racemate)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05-1.09 (3H, m), 1.20-1.23 (6H, m), 1.31-2.63 (3H, m), 4.33-4.39 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.32-38 (1H, m), 7.58-7.67 (4H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.30 (1H, s), 11.11 (1H, s). ESI-MS m/z : 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

 $[0 \ 3 \ 4 \ 5]$

实施例 138

 $[0\ 3\ 4\ 6]$

[化 8 2]



[0347]

工程 1

参考合成例化合物 35 (500 mg, 1.02 mmol) と THF (10 mL) を混合した後、4 mol/L の水素化ホウ素リチウム/THF 溶液 (1 mL) を加え、60℃で 4.5 時間攪拌した。放冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル/ノルマルヘキサン (1/5) 混合溶媒でスラリー洗浄し、固体をろ取することにより参考合成例化合物 148 (収量 405 mg) を得た。

工程 2

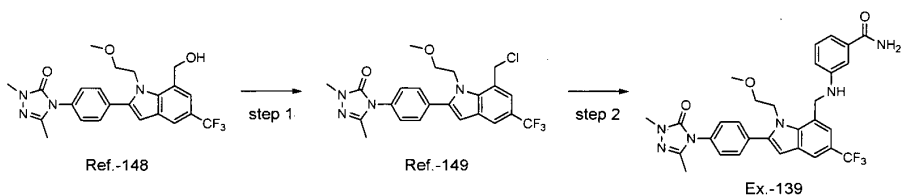
参考合成例化合物 148 (20.0 mg, 0.0434 mmol) と THF (220 μ L) を混合した後、3-ヒドロキシベンズアミド (7.2 mg, 0.053 mmol)、トリフェニルホスフィン (13.7 mg, 0.0522 mmol) 及び 1.9 mol/L の DIAD/トルエン溶液 (27 μ L) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル/ノルマルヘキサン (1/3) でスラリー洗浄し、析出した固体をろ取することにより実施例化合物 138 (収量 18.3 mg) を得た。

[0348]

実施例 139

[0349]

[化 83]



工程 1

参考合成例化合物 148 (150 mg, 0.326 mmol) とジクロロメタン (3.3 mL) を混合した後、氷冷し、トリエチルアミン (181 μ L, 1.30 mmol) 及

びメタンスルホニルクロリド (50.7 μ L, 0.652 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物149を、一部不純物を含む状態 (収量165 mg) で得た。

工程2

工程1に記載の方法により得られた一部不純物を含む状態の参考合成例化合物149 (15 mg) とDMF (313 μ L) を混合した後、トリエチルアミン (13.1 μ L, 0.0942 mmol) 及び3-アミノベンズアミド (8.5 mg, 0.062 mmol) を加え、80℃で16時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル／ノルマルヘキサン (1／3) でスラリー洗浄し、固体をろ取することにより実施例化合物139 (収量6.2 mg) を得た。

[0350]

前述の実施例138～139に示した方法に従って、以下の表中の実施例化合物138～139を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMRデータ及びLC/MSデータを表に示す。

[0351]

[表4]

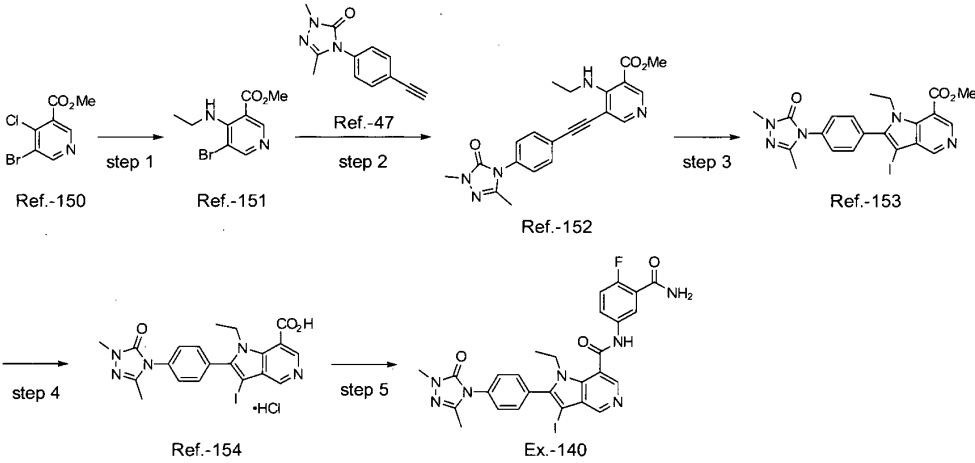
Ex.	Structure	Data
138		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.23 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.35 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.51 (3H, s), 4.50 (2H, t, J=5.7 Hz), 5.51 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.40-7.45 (4H, m), 7.50 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (1H, s). ESI-MS m/z:580 [M+H]⁺
139		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.23 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.34 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.51 (3H, s), 4.31 (1H, s), 4.52 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.71 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.08 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J=1.8, 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.42-7.44 (3H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, s). ESI-MS m/z:579 [M+H]⁺

[0 3 5 2]

実施例 1 4 0

[0 3 5 3]

[化 8 4]



[0 3 5 4]

工程 1

参考合成例化合物150 (300 mg, 1.20 mmol) とDMSO (5 mL) を混合した後、DIPEA (618 μ L, 3.60 mmol) 及び2.0 mol/Lのエチルアミン-THF溶液 (900 μ L) を加え、70℃で3時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物151を、一部不純物を含む状態 (収量319 mg) で得た。

工程2

工程1に記載の方法により得られた不純物を含んだ参考合成例化合物151 (150 mg) とTHF (2.5 mL) を混合した後、参考合成例化合物47 (183 mg, 0.858 mmol)、トリエチルアミン (241 μ L, 1.73 mmol)、ヨウ化銅 (I) (11 mg, 0.058 mmol) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (21.2 mg, 0.029 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で18時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物152 (収量224 mg) を得た。

工程3

参考合成例化合物152 (50.0 mg, 0.128 mmol) とDMF (1 mL) を混合した後、ヨウ化銅 (I) (15 mg, 0.079 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、110℃で18時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物153 (収量38 mg) を得た。

工程4

参考合成例化合物153 (34.0 mg, 0.0657 mmol)、メタノール (0.5 mL) 及びTHF (0.5 mL) を混合した後、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (164 μ L) を加え、60℃で4時間攪拌した。放冷した反応液に2 mol/L塩酸及び水を加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物154を塩化ナト

リウムとの混合物（収量 72 mg）として得た。

工程 5

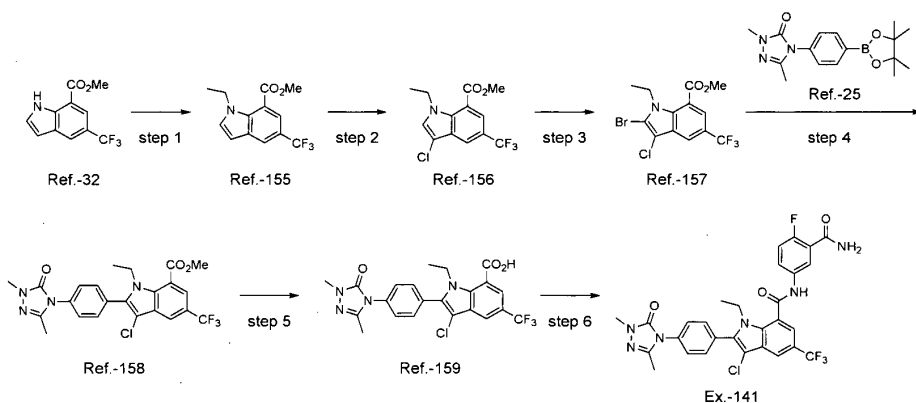
工程 4 に記載の方法により得られた参考合成例化合物 154 と塩化ナトリウムの混合物（72 mg）とアセトニトリル（1 mL）を混合した後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（14.8 mg, 0.0960 mmol）、1-メチルイミダゾール（30.3 μ L, 0.384 mmol）及びTCFH（35.9 mg, 0.128 mmol）を順次加え、40℃で1.5時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ノルマルヘキサン／酢酸エチル（3／1）混合溶媒でスラリー洗浄することにより実施例化合物 140（収量 30.1 mg）を得た。

[0355]

実施例 141

[0356]

[化 85]



[0357]

工程 1

参考合成例化合物 32（255 mg, 1.05 mmol）とDMF（5 mL）を混合した後、氷冷し、水素化ナトリウム（60% in oil）（54.5 mg, 1.36 mmol）を加え10分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル（118 μ L, 1.475 mmol）

1) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に滴下し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液にノルマルヘキサンを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物155 (収量214mg) を得た。

工程2

参考合成例化合物155 (212mg, 0.782mmol) とジクロロメタン (5mL) を混合した後、氷冷し、NCS (135mg, 1.01mmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。DMF (5mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。放冷した反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物156 (収量170mg) を得た。

工程3

参考合成例化合物156 (168mg, 0.550mmol) と四塩化炭素 (5mL) を混合した後、氷冷し、NBS (118mg, 0.663mmol) を加えて60℃で13時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物157 (収量117mg) を得た。

工程4～6

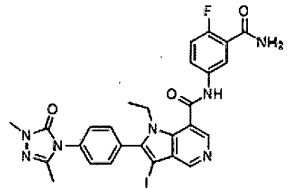
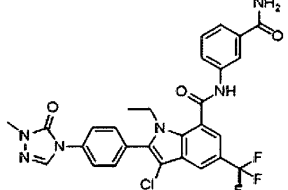
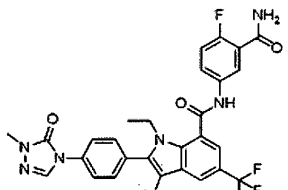
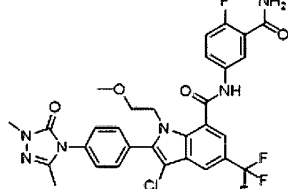
実施例17の工程5～7と同様な方法により参考合成例化合物157 (115mg, 0.300mmol) から実施例化合物141 (収量10.2mg) を得た。

[0358]

前述の実施例140～141に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物140～143を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMRデータ及び/又はLC/MSデータを表に示す。

[0359]

[表 5]

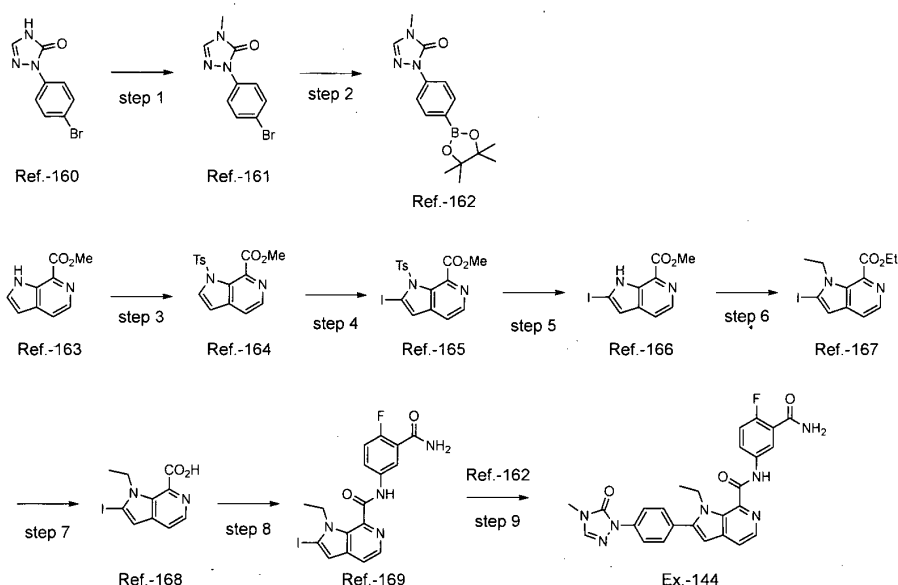
Ex.	Structure	Data
140		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.03 (3H, m), 2.18 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.19-4.24 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.68-7.74 (6H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.77 (1H, s), 11.05 (1H, s). ESI-MS m/z :640 $[\text{M}+\text{H}]^+$
141		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.42 (3H, s), 4.20-4.24 (2H, m), 7.40 (1H, br s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.79-7.80 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 7.95-7.99 (3H, m), 8.05 (1H, br s), 8.23-8.24 (1H, m), 8.61 (1H, s), 11.06 (1H, s). ESI-MS m/z :583 $[\text{M}+\text{H}]^+$
142		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.43 (3H, s), 4.19-4.23 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.72-7.74 (4H, m), 7.80-7.81 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.06-8.07 (2H, m), 8.61 (1H, s), 11.07 (1H, s). ESI-MS m/z :601 $[\text{M}+\text{H}]^+$
143		ESI-MS m/z :645 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0 3 6 0]

実施例 1 4 4

[0 3 6 1]

[化 8 6]



[0 3 6 2]

工程 1 ~ 2

実施例 15 の工程 1 ~ 2 と同様な方法により参考合成例化合物 160 から参考合成例化合物 162 を得た。

工程 3

参考合成例化合物 163 (3.00 g, 17.0 mmol) と DMF (85 mL) を混合した後、氷冷し、水素化ナトリウム (60% in oil) (885 mg, 22.1 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にパラトルエンスルホンクロリド (4.87 g, 25.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 164 (収量 2.36 g) を得た。

工程 4

参考合成例化合物 164 (2.36 g, 7.14 mmol) と THF (36 mL) を混合した後、 -78°C に冷却し、LDA/ノルマルヘキサン-THF 溶液 (1.09 mmol/L, 9.2 mL) を加え、 -78°C で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ素 (2.72

g, 10.7 mmol) を加え、 -78°C で30分間攪拌した後、室温に昇温して1時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物165 (収量1.53 g) を得た。

工程 5

参考合成例化合物165 (1.20 g, 2.63 mmol) とTHF (13 mL) を混合した後、氷冷し、ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (5 mol/L, 2.6 mL) を加えて氷冷下で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物166 (収量429 mg) を得た。

工程 6

参考合成例化合物166 (429 mg) とDMF (14 mL) を混合した後、氷冷し、水素化ナトリウム (60% in oil) (85.2 mg, 2.13 mmol) を加え、氷冷下で20分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (341 μL , 4.26 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物167 (収量168 mg) を得た。

工程 7

参考合成例化合物167 (168 mg, 0.488 mmol)、メタノール (1.2 mL) 及びTHF (1.2 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (610 μL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に10% クエン酸水溶液を加えて攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に少量のエタノールと水を加え、析出物をろ取することにより参考合成例化合物168 (収量112 mg) を得た。

工程 8

参考合成例化合物168 (100 mg, 0.316 mmol)、5-アミノ-2-フルオ

ロベンズアミド (73.1 mg, 0.474 mmol) 及びアセトニトリル (1.6 mL) を混合した後、1-メチルイミダゾール (100 μ L, 1.27 mmol) 及びTCFH (178 mg, 0.634 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取することにより参考合成例化合物169 (収量97.3 mg) を得た。

工程9

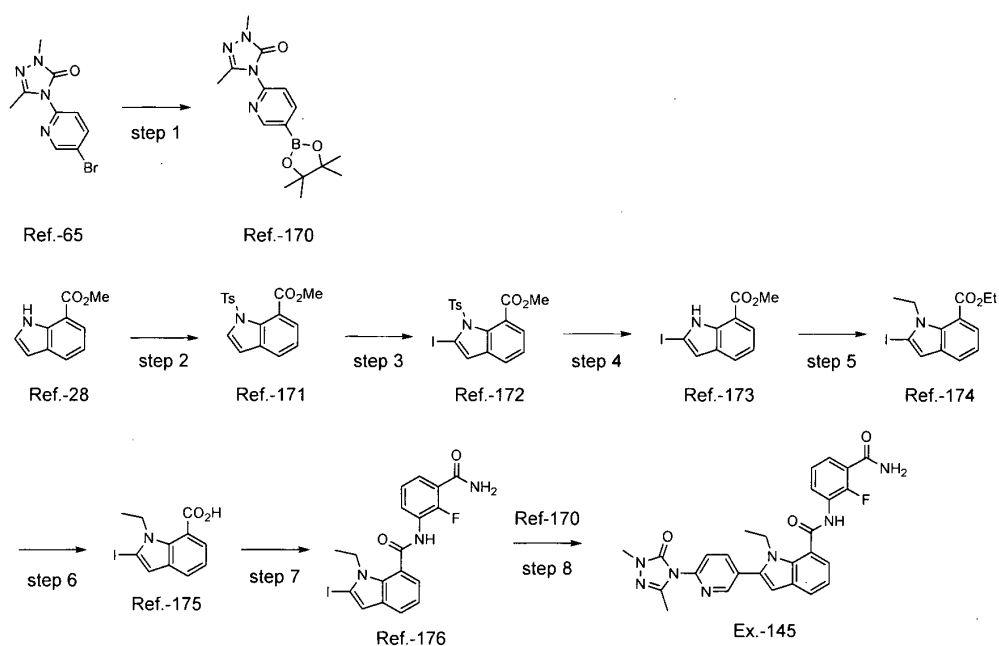
参考合成例化合物169 (20.0 mg, 0.0442 mmol)、1,4-ジオキサン (442 μ L) 及び水 (58 μ L) を混合した後、参考合成例化合物162 (20.0 mg, 0.0663 mmol)、炭酸セシウム (21.6 mg, 0.0663 mmol)、XPhos (1.1 mg, 0.0023 mmol) 及びXPhos-パラジウム (クロチル) クロリド (1.5 mg, 0.0022 mmol) を加え、90℃で2時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物144 (収量13.6 mg) を得た。

[0363]

実施例145

[0364]

[化87]



[0 3 6 5]

工程 1

実施例 1 5 の工程 2 と同様な方法により参考合成例化合物 6 5 (1 0 0 m g , 0 . 3 7 2 m m o l) から参考合成例化合物 1 7 0 (収量 1 1 0 m g) を得た。

工程 2 ～ 8

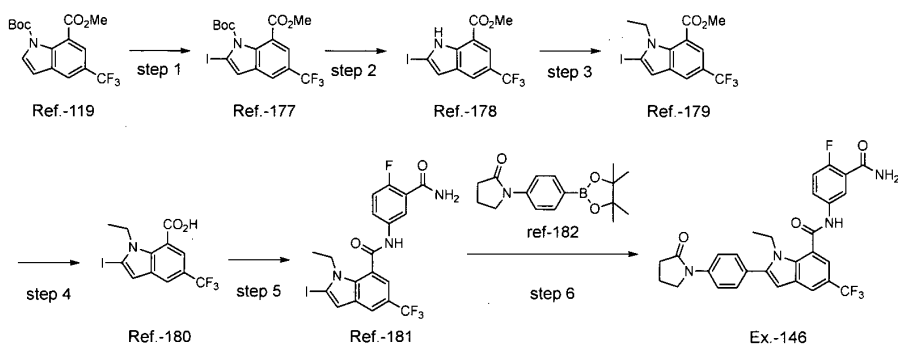
実施例 1 4 4 の工程 3 ～ 9 と同様な方法により参考合成例化合物 2 8 から実施例化合物 1 4 5 (収量 1 5 . 6 m g) を得た。

[0 3 6 6]

実施例 1 4 6

[0 3 6 7]

[化 8 8]



[0 3 6 8]

工程 1

参考合成例化合物 119 (10.0 g, 29.1 mmol) と THF (290 mL) を混合した後、 -20°C に冷却し、LDA/ノルマルヘキサン-THF 溶液 (1.09 mol/L) (29 mL) を加え、 -20°C で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ素 (8.87 g, 34.9 mmol) を加え、 -20°C で 1 時間攪拌した後、室温に昇温して 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 177 (収量 7.41 g) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 177 (7.41 g, 15.8 mmol) と 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (34 mL) を混合し、マイクロウェーブ照射下、 150°C で 30 分間攪拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 178 (収量 5.43 g) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 178 (5.00 g, 13.5 mmol) と DMF (68 mL) を混合した後、氷冷し、水素化ナトリウム (60% in oil) (813 mg, 20.3 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (5.4 mL, 68 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 179 (収量 4.62 g) を得た。

工程 4～6

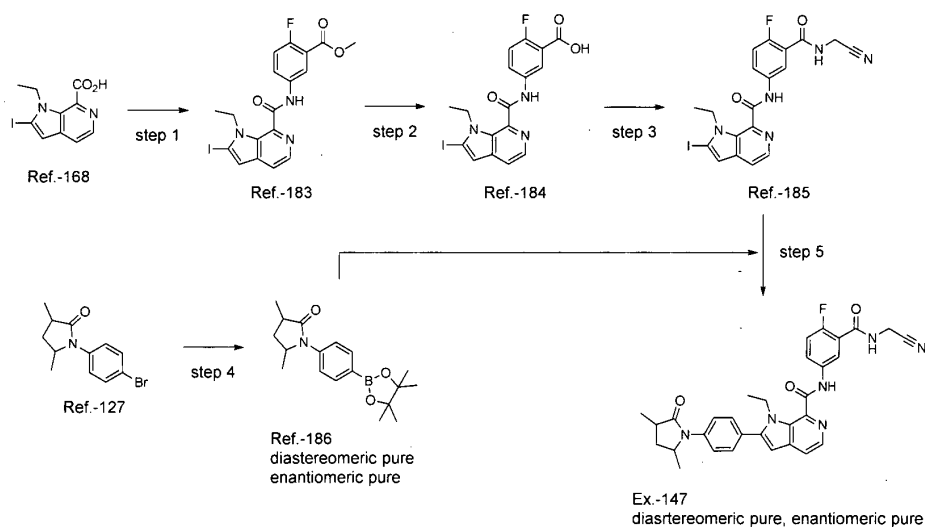
実施例 144 の工程 7～9 と同様な方法により参考合成例化合物 179 から実施例化合物 146 (収量 29.5 mg) を得た。

[0369]

実施例 147

[0370]

[化 89]



[0371]

工程 1

実施例 144 の工程 8 と同様な方法によって、参考合成例化合物 168 及び 5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチルより参考合成例化合物 183 (収量 142 mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 183 (142 mg, 0.304 mmol)、メタノール (1.5 mL) 及び THF (1.5 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (380 μ L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 (1.2 mL) を加えた後、減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 184 を塩化ナトリウム

混合物（収量 254 mg）として得た。

工程 3

工程 2 の方法によって得られた参考合成例化合物 184 の塩化ナトリウム混合物（254 mg）をアセトニトリル（5.0 mL）と混合し、2-アミノアセトニトリル塩酸塩（33.8 mg, 0.365 mmol）、TCFH（171 mg, 0.609 mmol）及び1-メチルイミダゾール（120 μ L, 1.52 mmol）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 185（収量 114 mg）を得た。

工程 4

実施例 144 の工程 2 と同様な方法によって、参考合成例化合物 127（100 mg, 0.373 mmol）より参考合成例化合物 186（収量 103 mg）を得た。

工程 5

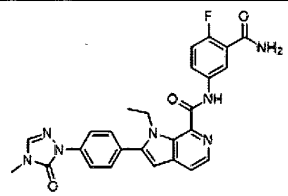
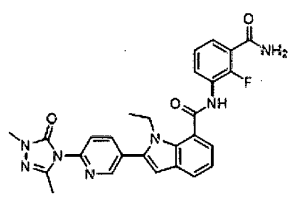
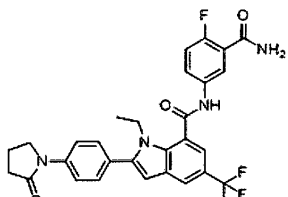
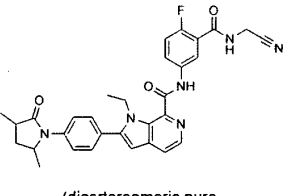
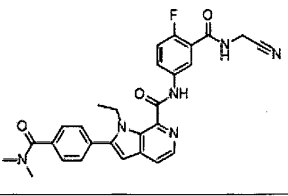
参考合成例化合物 185（15.0 mg, 0.0305 mmol）、1,4-ジオキサン（2.0 mL）及び水（400 μ L）を混合し、脱気した後、参考合成例化合物 186（19.2 mg, 0.0609 mmol）、炭酸セシウム（19.9 mg, 0.0611 mmol）及び [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム (II)（4.5 mg, 0.0062 mmol）を加え、90℃で2時間撹拌した。放冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 147（収量 12.1 mg）を得た。

[0372]

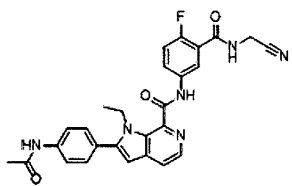
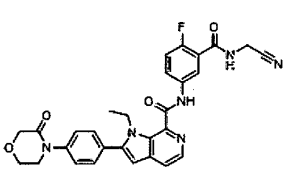
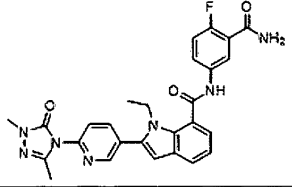
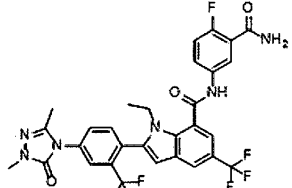
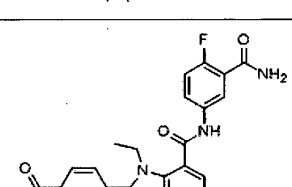
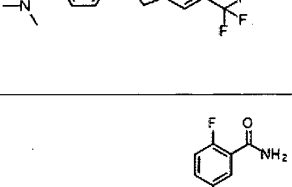
前述の実施例 144～147 に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物 144～156 を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMR データ及び／又は LC/MS データを表に示す。

[0373]

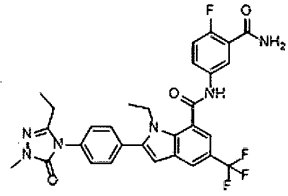
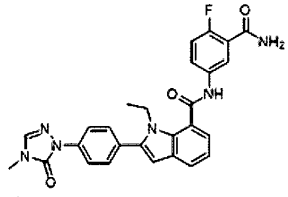
[表 6 - 1]

Ex.	Structure	Data
144		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.29 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=9.1, 9.9$ Hz), 7.69-7.71 (3H, m), 7.75 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.93 (1H, m), 8.10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=2.8, 6.4$ Hz), 8.27-8.28 (2H, m), 10.99 (1H, br s). ESI-MS m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$
145		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 2.39 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, br s), 7.80-7.84 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.75 (1H, m), 10.60 (1H, br s). ESI-MS m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$
146		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.06-2.13 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=9.1, 10.0$ Hz), 7.56-7.58 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.70 (1H, br s), 7.73 (1H, br s), 7.83-7.90 (3H, m), 8.07 (1H, dd, $J=2.8, 6.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 11.00 (1H, br s). ESI-MS m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$
147	 (diastereomeric pure, enantiomeric pure)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.40-1.47 (1H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 4.44 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 4.85 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.14-7.25 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.24-8.30 (3H, m), 10.37 (1H, s). ESI-MS m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$
148		ESI-MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[表 6 - 2]

149		ESI-MS m/z:499 [M+H] ⁺
150		ESI-MS m/z:541 [M+H] ⁺
151		ESI-MS m/z:514 [M+H] ⁺
152		ESI-MS m/z:649 [M+H] ⁺
153		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.97-3.02 (6H, m), 4.29 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 10.0 Hz), 7.56-7.58 (2H, m), 7.62-7.65 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 7.73 (1H, br s), 7.89 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.7, 6.5 Hz), 8.18 (1H, m), 11.01 (1H, br s). ESI-MS m/z:541 [M+H] ⁺
154		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.48 (3H, s), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.95-7.21 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 10.0 Hz), 7.63-7.77 (7H, m), 7.89 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.8, 6.4 Hz), 8.20 (1H, m), 11.02 (1H, br s). ESI-MS m/z:617 [M+H] ⁺

[表 6 - 3]

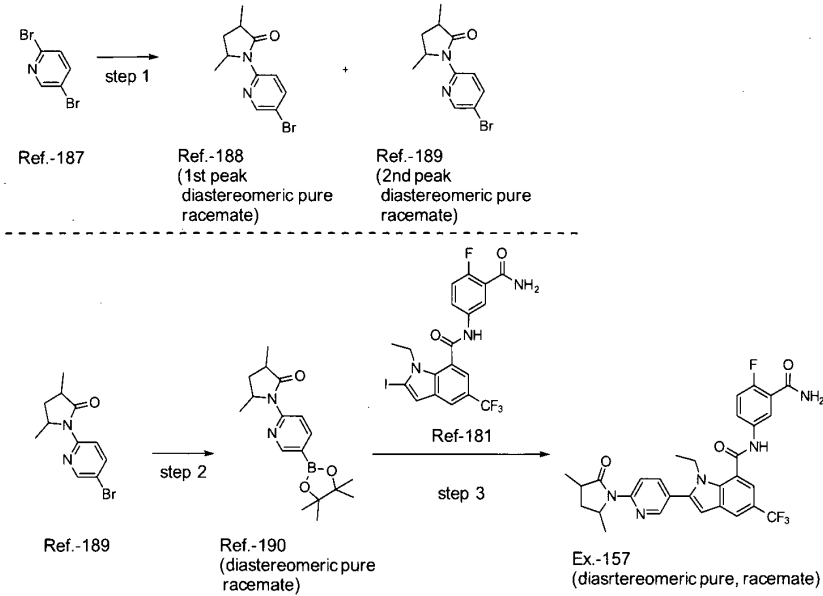
155		ESI-MS m/z:595 [M+H] ⁺
156		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.95 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 7.75 (1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 7.88 (1H, m), 8.05-8.07 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 8.25 (1H, s), 10.85 (1H, br s). ESI-MS m/z:499 [M+H] ⁺

[0 3 7 4]

実施例 1 5 7

[0 3 7 5]

[化 9 0]



[0 3 7 6]

工程 1

参考合成例化合物 187 (200 mg, 0.844 mmol) と 1,4-ジオキサン (2.8 mL) を混合した後、3,5-ジメチルピロリジン-2-オン (105 mg, 0.928 mmol)、リン酸三カリウム (269 mg, 1.27 mmol) 及び Xantphos-PD-G3 (68.0 mg, 0.0845 mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると同時にジアステレオマーを分割することにより、参考合成例化合物 188 (収量 86.3 mg) 及び参考合成例化合物 189 (79.5 mg) をそれぞれ得た。

工程 2

参考合成例化合物 189 (50.0 mg, 0.186 mmol) と 1,4-ジオキサン (1.9 mL) を混合した後、ビス(ピナコラート)ジボロン (70.8 mg, 0.279 mmol)、酢酸カリウム (36.5 mg, 0.372 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (13.6 mg, 0.0186 mmol) を加え、100℃で3時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 190 (収量 53.6 mg) を得た。

工程 3

参考合成例化合物 181 (30.0 mg, 0.0578 mmol)、1,4-ジオキサン (578 μ L) 及び水 (58 μ L) を混合した後、参考合成例化合物 190 (27.4 mg, 0.0867 mmol)、炭酸セシウム (28.2 mg, 0.0866 mmol)、XPhos (1.4 mg, 0.0029 mmol) 及び XPhos-パラジウム(クロチル)クロリド (2.0 mg, 0.0030 mmol) を加え、90℃で2時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 157 (収量 22.5 mg) を

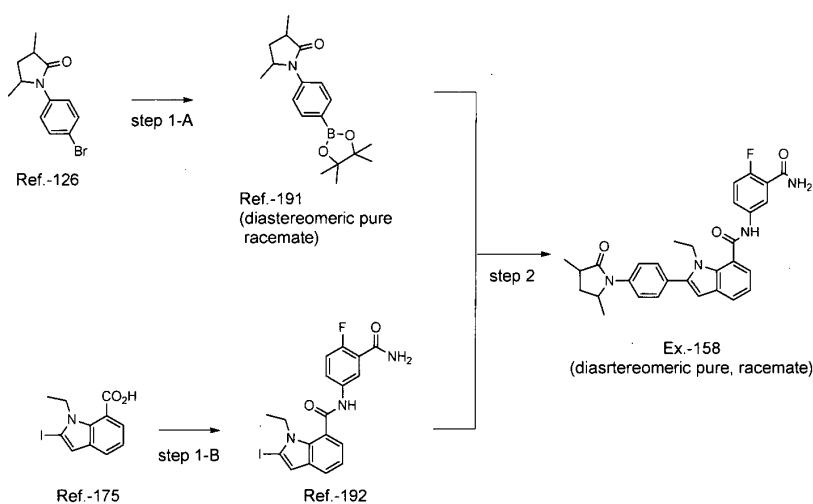
得た。

[0377]

実施例158

[0378]

[化91]



[0379]

工程1-A

実施例157の工程2と同様な方法により参考合成例化合物126 (1.00g, 3.73mmol) から参考合成例化合物191 (収量1.42g) を得た。

工程1-B

実施例145の工程7と同様な方法により参考合成例化合物175 (50.0mg, 0.159mmol) から参考合成例化合物192 (収量38.8mg) を得た。

工程2

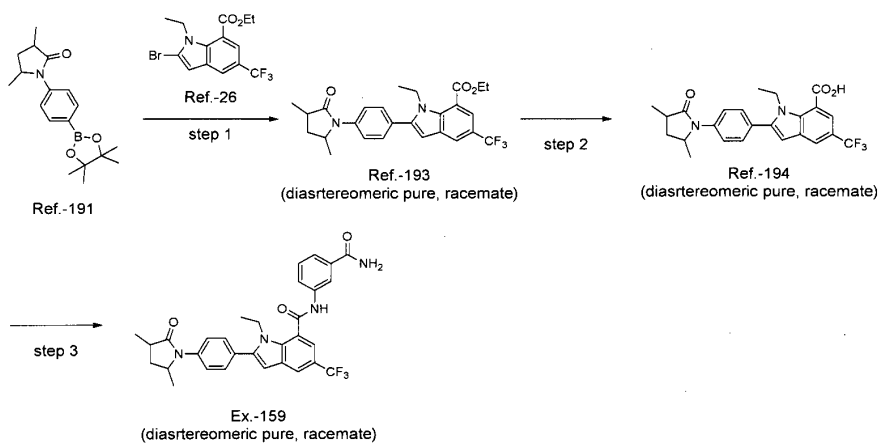
実施例157の工程3と同様な方法により参考合成例化合物191 (31.4mg, 0.0996mmol) 及び参考合成例化合物192 (30.0mg, 0.0665mmol) から実施例化合物158 (収量18.9mg) を得た。

[0380]

実施例159

[0381]

[化 9 2]



[0 3 8 2]

工程 1 ～ 3

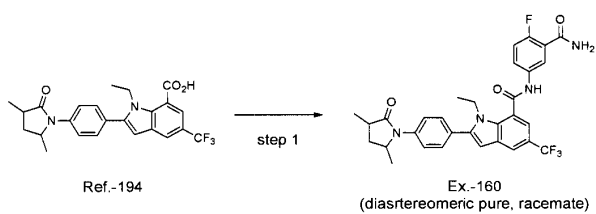
実施例 15 の工程 3 ～ 5 と同様な方法により参考合成例化合物 191 から実施例化合物 159 (収量 10.6 mg) を得た。

[0 3 8 3]

実施例 160

[0 3 8 4]

[化 9 3]



[0 3 8 5]

工程 1

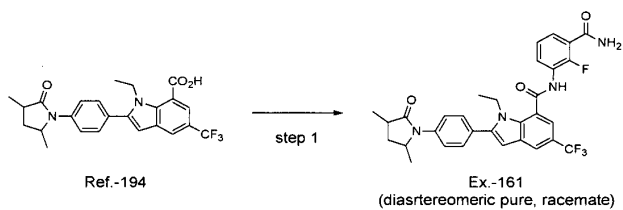
実施例 15 の工程 5 と同様な方法により参考合成例化合物 194 (22 mg, 0.05 mmol) から実施例化合物 160 (収量 17.2 mg) を得た。

[0 3 8 6]

実施例 161

[0 3 8 7]

[化 9 4]



[0 3 8 8]

工程 1

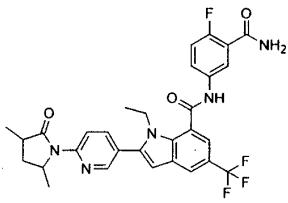
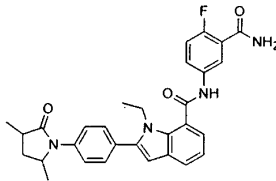
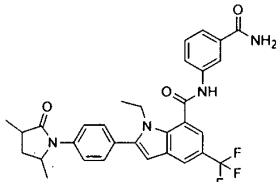
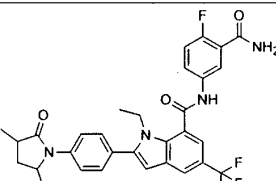
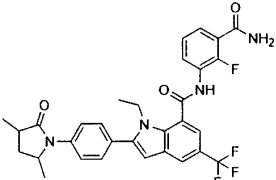
実施例 1 5 の工程 5 と同様な方法により参考合成例化合物 1 9 4 (2 2 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) から実施例化合物 1 6 1 (収量 5 . 4 m g) を得た。

[0 3 8 9]

前述の実施例 1 5 7 ~ 1 6 1 に示した方法に従って、以下の表中の実施例化合物 1 5 7 ~ 1 6 1 を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMRデータ及びLC/MSデータを表に示す。

[0 3 9 0]

[表 7]

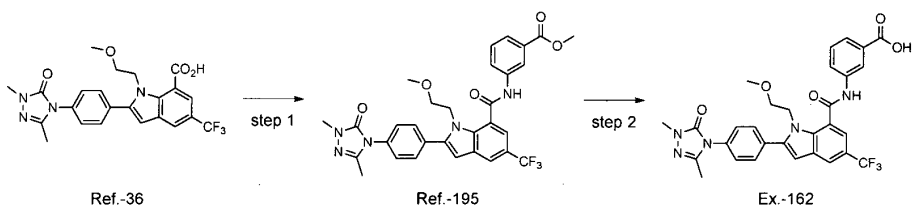
Ex.	Structure	Data
157	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.24 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.34-1.41 (4H, m), 2.54-2.74 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.57 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=9.1, 10.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.71 (1H, br s), 7.73 (1H, br s), 7.88 (1H, m), 8.04-8.08 (2H, m), 8.14 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.62 (1H, m), 11.01 (1H, br s). ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
158	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.17-1.36 (7H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 4.23-4.35 (3H, m), 6.68 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=9.1, 10.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.2, 7.3 Hz), 7.50-7.57 (4H, m), 7.69 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 7.75 (1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 7.88 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 10.84 (1H, br s). ESI-MS m/z:513 [M+H] ⁺
159	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.99-1.03 (3H, m), 1.14-1.35 (6H, m), 1.89-2.05 (1H, m), 2.54-2.83 (2H, m), 4.27-4.50 (3H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, br s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.63-7.82 (5H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 7.99 (1H, br s), 8.16 (1H, br s), 8.25-8.26 (1H, m), 10.99 (1H, s). ESI-MS m/z:563 [M+H] ⁺
160	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.98-1.02 (3H, m), 1.14-1.23 (6H, m), 1.28-2.61 (3H, m), 4.28-4.51 (3H, m), 6.85-6.86 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.63-7.81 (7H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 11.01 (1H, s). ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺
161	 (diastereomeric pure, racemate)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.04-1.07 (3H, m), 1.14-1.23 (6H, m), 1.28-2.63 (3H, m), 4.34-4.35 (2H, m), 5.24 (1H, m), 6.69-6.89 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.46-7.68 (6H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.17 (1H, br s), 10.81 (1H, s). ESI-MS m/z:581 [M+H] ⁺

[0391]

実施例162

[0392]

[化95]



[0393]

工程1

参考合成例化合物36 (1.50 g, 3.16 mmol) にアセトニトリル (0.032 L)、3-アミノ安息香酸メチル (0.717 g, 4.74 mmol)、1-メチルイミダゾール (1.0 mL, 13 mmol) 及びTCFH (1.33 g, 4.74 mmol) を順次加え、室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチル及び1 mol/L塩酸を加えて攪拌した後、有機層を分取した。分取した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した。減圧下で溶媒を留去し、残渣にクロロホルムを加えてろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル/ノルマルヘキサン (1/3) 混合液 (10 mL) でスラリー洗浄を行い、固体をろ取することで参考合成例化合物195 (収量1.56 g) を得た。

工程2

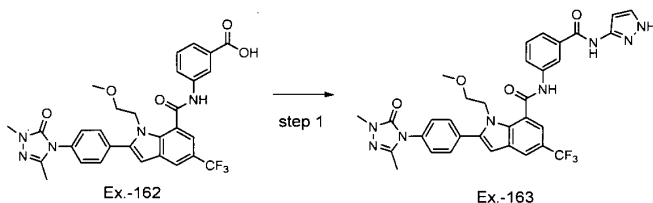
参考合成例化合物195 (407 mg, 0.670 mmol) にTHF (4.1 mL)、メタノール (4.1 mL) 及び4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL, 6.8 mmol) を順次加え、室温で5時間攪拌した。2 mol/L塩酸 (8 mL) を反応液に滴下して攪拌した後、水で希釈し、クロロホルム/メタノール (10/1) 混合液で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより実施例化合物162 (収量397 mg) を得た。

[0394]

実施例163

[0395]

[化96]



[0396]

工程 1

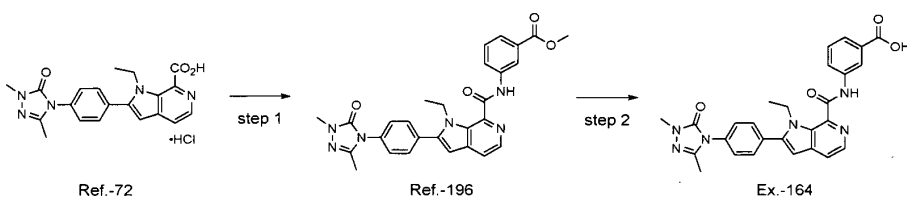
実施例化合物162 (10 mg, 0.017 mmol) にアセトニトリル (500 μ L) 及びTCFH (9.5 mL, 0.034 mmol) を加えて10分間攪拌した後、1H-ピラゾール-3-アミン (2.8 mg, 0.034 mmol) 及び1-メチルイミダゾール (5.3 μ L, 0.067 mmol) を加えて60℃で14時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーで順次精製することにより、実施例化合物163 (収量9.1 mg) を得た。

[0397]

実施例164

[0398]

[化97]



[0399]

工程 1

実施例21の工程4と同様な方法によって得られた参考合成例化合物72の塩化ナトリウム混合物 (50.0 mg) をアセトニトリル (0.77 mL) と混合した後、3-アミノ安息香酸メチル (23.3 mg, 0.154 mmol)、1-メチルイミダゾール

(30.5 μ L, 0.386 mmol) 及びTCFH (43.3 mg, 0.154 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルム及び水で希釈し、有機層を分取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 参考合成例化合物196 (収量39.4 mg) を得た。

工程2

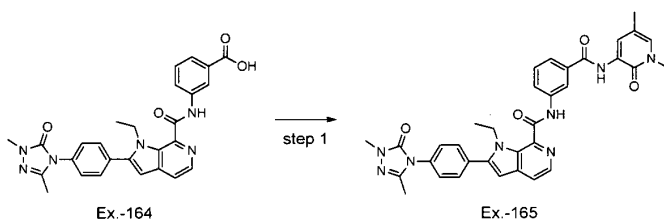
参考合成例化合物196 (0.340 g, 0.666 mmol) とTHF (1.7 mL) を混合した後、メタノール (1.7 mL) 及び4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.666 mL, 2.66 mmol) を加え、室温2時間攪拌した。2 mol/L 塩酸 (2.0 mL) を反応液に滴下した後、減圧下で溶媒を留去し、少量のトルエンを加えて共沸脱水した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物164 (収量0.298 g) を得た。

[0400]

実施例165

[0401]

[化98]



[0402]

工程1

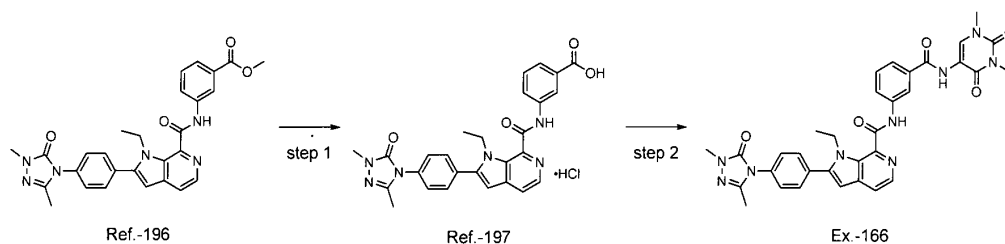
実施例化合物164 (13.0 mg, 0.0262 mmol) とアセトニトリル (0.26 mL) を混合した後、3-アミノ-1,5-ジメチルピリジン-2-オン (3.6 mg, 0.026 mmol)、1-メチルイミダゾール (10.3 μ L, 0.130 mmol) 及びTCFH (14.6 mg, 0.520 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルム及び水で希釈し、有機層を分取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物165 (収量10.2 mg) を得た。

[0403]

実施例166

[0404]

[化99]



[0405]

工程1

参考合成例化合物196 (38.0 mg, 0.0744 mmol) と THF (0.19 mL) を混合した後、メタノール (0.19 mL) 及び 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (74.4 μ L, 0.298 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。2 mol/L の塩酸 (0.25 mL) を反応液に滴下した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトルエンを加えて共沸脱水した後、減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物197を塩化ナトリウム混合物 (収量51.2 mg) として得た。

工程2

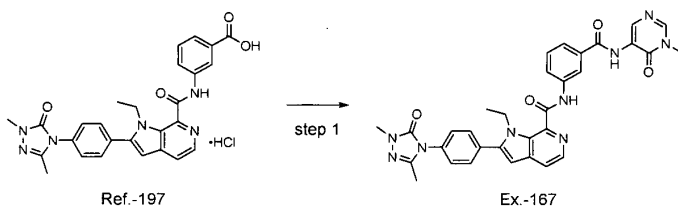
参考合成例化合物197の塩化ナトリウム混合物 (25.0 mg) とアセトニトリル (0.33 mL) を混合した後、5-アミノ-1,3-ジメチル-2,4-ジヒドロピリミジン-2,4-ジオン (5.6 mg, 0.036 mmol)、1-メチルイミダゾール (12.9 μ L, 0.163 mmol) 及び TCFH (18.3 mg, 0.0652 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルム及び水で希釈し、有機層を分取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物166 (収量18.8 mg) を得た。

[0406]

実施例167

[0407]

[化100]



[0408]

工程1

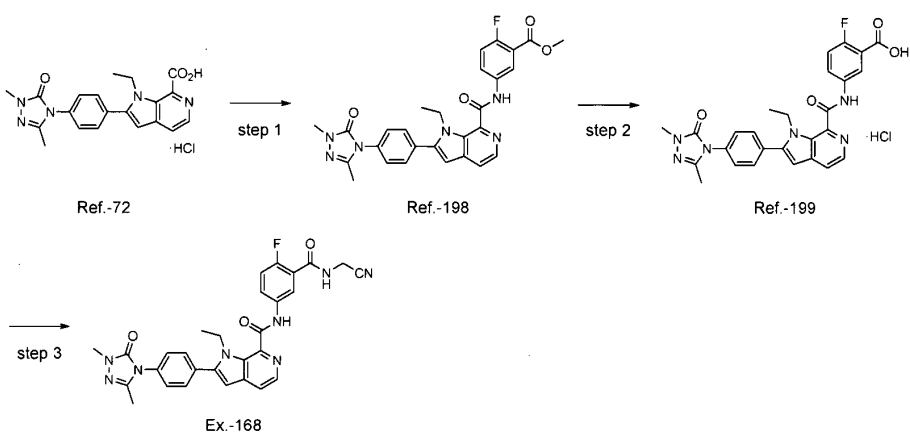
実施例166の工程2の方法によって得られた参考合成例化合物197の塩化ナトリウム混合物(20.0mg)とアセトニトリル(0.26mL)を混合した後、5-アミノ-3-メチル-ピリミジン-4-オン(3.9mg, 0.031mmol)、1-メチルイミダゾール(10.3 μ L, 0.130mmol)及びTCFH(14.6mg, 0.0520mmol)を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液をクロロホルム及び水で希釈し、有機層を分取した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより実施例化合物167(収量9.3mg)を得た。

[0409]

実施例168

[0410]

[化101]



[0411]

工程1

実施例 21 の工程 4 と同様な方法により得られた参考合成例化合物 72 の塩化ナトリウム混合物 (150 mg) にアセトニトリル (5 mL)、5-アミノ-2-フルオロ-安息香酸メチル (78.3 mg, 0.463 mmol)、1-メチルイミダゾール (183 μ L, 2.32 mmol) 及び TCFH (130 mg, 0.463 mmol) を順次加え、40℃で15時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 198 を、一部不純物を含む状態 (収量 127 mg) で得た。

工程 2

工程 1 の方法により得られた不純物混じりの参考合成例化合物 198 (122 mg)、メタノール (1.5 mL) 及び THF (1.5 mL) を混合した後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (346 μ L) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加えて中和した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固体を減圧下で乾燥することにより参考合成例化合物 199 の塩化ナトリウム混合物 (収量 210 mg) を得た。

工程 3

工程 2 の方法により得られた参考合成例化合物 199 の塩化ナトリウム混合物 (30 mg) に2-アミノアセトニトリル塩酸塩 (39.0 mg, 0.421 mmol)、DMF (1.5 mL)、DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol) 及び HATU (25.3 mg, 0.0665 mmol) を順次加え、55℃で4時間攪拌した後、室温で16時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、得られた固体をノルマルヘキサン/酢酸エチル (4/1) 混合液でスラリー洗浄し、固体をろ取することにより、実施例化合物 168 (収量 12.9 mg) を得た。

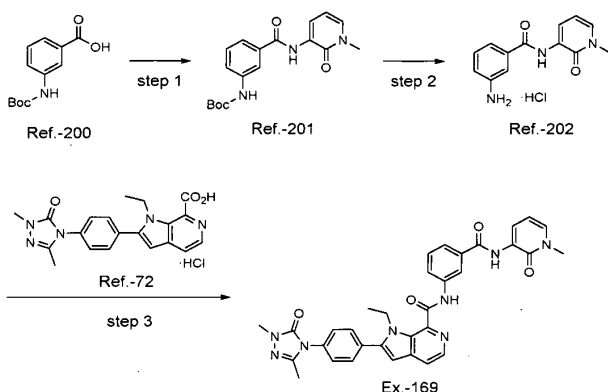
[0412]

実施例 169

[0413]

[化102]

191



[0 4 1 4]

工程 1

参考合成例化合物 200 (200 mg, 0.843 mmol) にアセトニトリル (500 μ L)、TCFH (355 mg, 1.27 mmol) 及び 1-メチルイミダゾール (200 μ L, 2.53 mmol) を順次加えて 10 分間攪拌した後、3-アミノ-1-メチル-ピリジン-2-オン (157 mg, 1.26 mmol) を加えて 40℃ で 2 時間攪拌した。酢酸エチル及び飽和食塩水を加えて攪拌し、有機層を分取した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、酢酸エチル/ノルマルヘキサン混合液でスラリー洗浄し、固体をろ取することにより参考合成例化合物 201 (収量 267 mg) を得た。

工程 2

氷冷下、参考合成例化合物 201 (419 mg, 1.22 mmol) に 4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (5 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより参考合成例化合物 202 (収量 267 mg) を得た。

工程 3

実施例 21 の工程 4 と同様な方法により得られた参考合成例化合物 72 の塩化ナトリウム混合物 (15 mg) にアセトニトリル (500 μ L)、TCFH (13 mg, 0.046 mmol) 及び 1-メチルイミダゾール (18.3 μ L, 0.232 mmol) を順次加え、10 分間攪拌した。参考合成例化合物 202 (13 mg, 0.046 mmol) を加え、50℃ で 14 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で精製した後、得られた固体をノルマルヘキサン/酢酸エチル

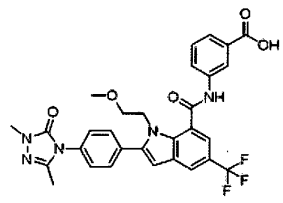
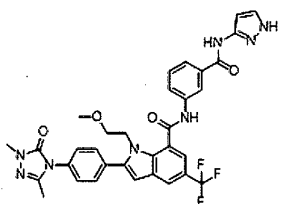
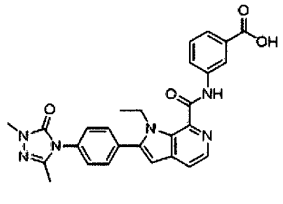
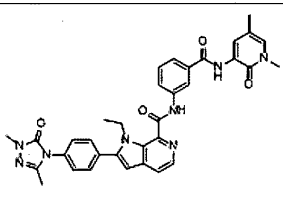
混合液でスラリー洗浄することにより実施例化合物 169（収量 3.1 mg）を得た。

[0415]

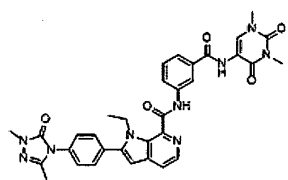
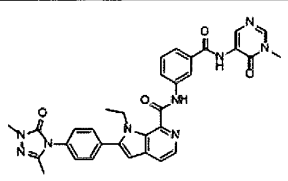
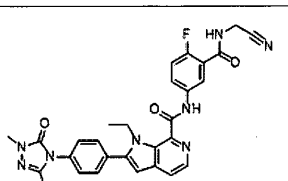
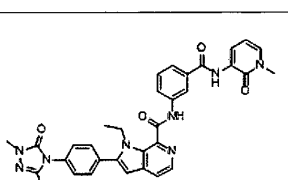
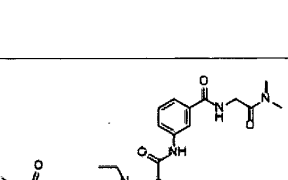
前述の実施例 162～169に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物 162～202を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMRデータ及び／又はLC/MSデータを表に示す。

[0416]

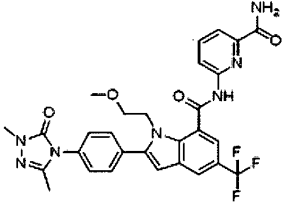
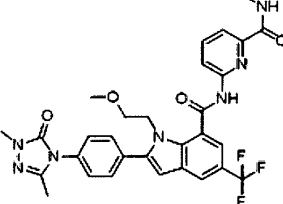
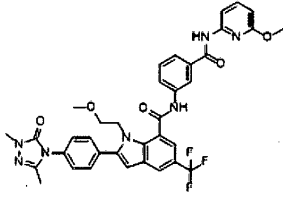
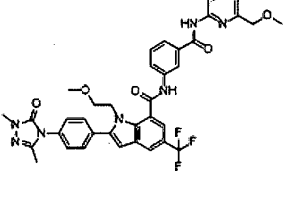
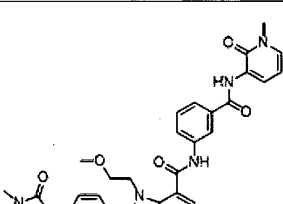
[表 8 - 1]

Ex.	Structure	Data
162		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.15 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.36-3.38 (5H, m), 4.50 (2H, t, J=5.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.52 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72-7.75 (4H, m), 7.99 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.43 (1H, t, J=1.8 Hz), 11.04 (1H, s), 13.05 (1H, s). ESI-MS m/z:594 [M+H] ⁺
163		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.30 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.42 (3H, s), 4.43-4.57 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.50 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.99 (1H, m), 8.18 (1H, m), 9.17 (1H, s), 10.24 (1H, s). ESI-MS m/z:659 [M+H] ⁺
164		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.85 (1H, s), 7.51 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.03 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.53 (1H, m), 11.03 (1H, s), 13.03 (1H, m). ESI-MS m/z:497 [M+H] ⁺
165		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.16 (3H, d, J=0.8 Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.89 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.69-7.72 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.16 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.29 (1H, s), 10.35 (1H, s). ESI-MS m/z:617 [M+H] ⁺

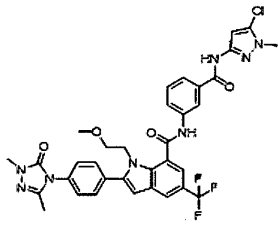
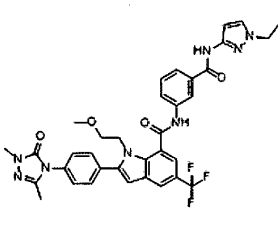
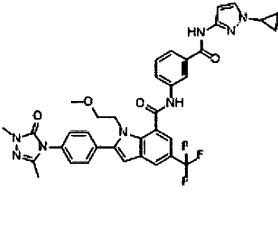
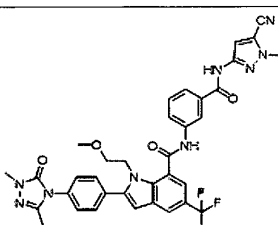
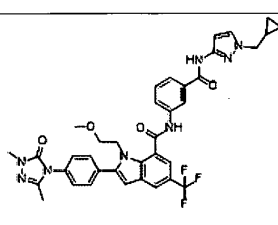
[表 8 - 2]

166		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.89 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.14 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.36 (1H, s). ESI-MS m/z : 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$
167		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.89 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.66-7.72 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.88 (1H, s), 9.21 (1H, s), 10.37 (1H, s). ESI-MS m/z : 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$
168		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.87 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.11-7.16 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 10.37 (1H, s). ESI-MS m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$
169		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.89 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.31 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=1.8, 6.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.71 (4H, m), 8.18 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J=7.4, 1.8$ Hz), 9.28 (1H, s), 10.35 (1H, s). ESI-MS m/z : 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$
170		ESI-MS m/z : 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[表 8-3]

171		ESI-MS m/z:594 [M+H] ⁺
172		ESI-MS m/z:608 [M+H] ⁺
173		ESI-MS m/z:700 [M+H] ⁺
174		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ:2.22 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.36 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.14 (3H, s), 3.51 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.58 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.74 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.64-7.73 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.08-8.19 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.78 (1H, br s). ESI-MS m/z:714 [M+H] ⁺
175		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ:2.22 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.37 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.51 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.52-4.62 (2H, m), 6.24 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.50-7.63 (3H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.43 (1H, m), 8.68 (1H, br s), 9.24 (1H, s). ESI-MS m/z:700 [M+H] ⁺

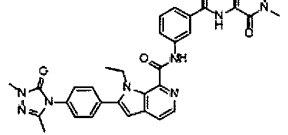
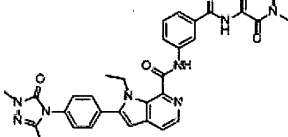
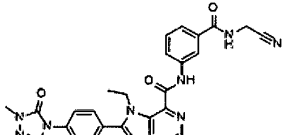
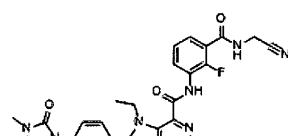
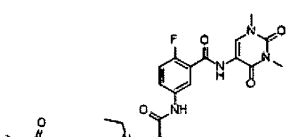
[表 8 - 4]

176		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.49-4.60 (2H, m), 6.70-6.77 (2H, m), 7.24-7.37 (2H, m), 7.46-7.59 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.98-8.09 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.69 (1H, br s), 8.81 (1H, br s). ESI-MS m/z : 706 $[\text{M-H}]^-$
177		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.50 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 6.70-6.77 (2H, m), 7.24-7.38 (3H, m), 7.46-7.61 (3H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.98-8.08 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.62-8.85 (2H, m). ESI-MS m/z : 687 $[\text{M+H}]^+$
178		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 1.03-1.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.44-3.54 (4H, m), 4.47-4.62 (2H, m), 6.68-6.77 (2H, m), 7.22-7.37 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 7.99-8.08 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.69-8.97 (2H, m). ESI-MS m/z : 699 $[\text{M+H}]^+$
179		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.59 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 6.75 (1H, s), 7.15-7.21 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.98-8.06 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.65-8.80 (2H, m). ESI-MS m/z : 696 $[\text{M-H}]^-$
180		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.32-0.38 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.25 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.48-4.63 (2H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.46-7.60 (3H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.63-8.88 (2H, m). ESI-MS m/z : 713 $[\text{M+H}]^+$

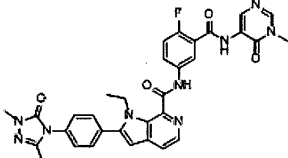
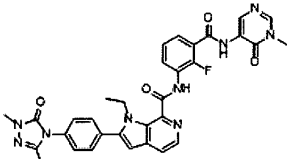
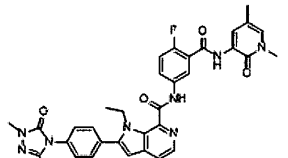
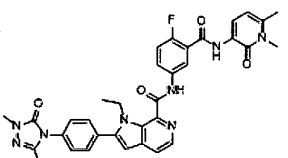
[表 8 - 5]

181		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.50-4.61 (2H, m), 4.80 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.87 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.51 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 7.97-8.06 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.63-8.81 (2H, m). ESI-MS m/z : 729 $[\text{M-H}]^-$
182		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.40-3.47 (2H, m), 3.49 (3H, s), 4.53-4.65 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.29-7.44 (3H, m), 7.48-7.63 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.99 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 9.64 (1H, br s). ESI-MS m/z : 685 $[\text{M+H}]^+$
183		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 4.55 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 4.95 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.97-8.05 (2H, m), 8.26 (1H, m), 8.82-8.90 (2H, m). ESI-MS m/z : 698 $[\text{M+H}]^+$
184		ESI-MS m/z : 595 $[\text{M+H}]^+$
185		ESI-MS m/z : 580 $[\text{M+H}]^+$
186		ESI-MS m/z : 639 $[\text{M+H}]^+$

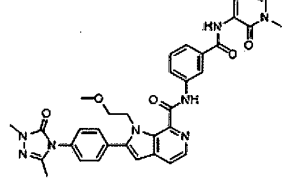
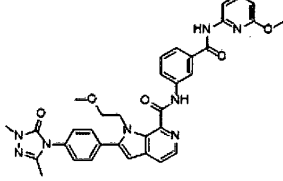
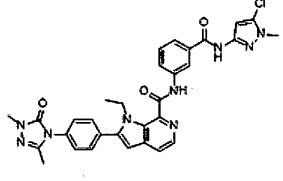
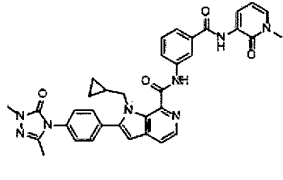
[表 8-6]

187		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.89 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.69-7.74 (4H, m), 8.16 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.20 (1H, s), 10.34 (1H, s). ESI-MS m/z : 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$
188		ESI-MS m/z : 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$
189		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 4.83 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.02 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.90 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.32 (1H, m), 10.46 (1H, s). ESI-MS m/z : 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$
190		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.45 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 4.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.85 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.75 (1H, dt, $J=1.7, 11.9$ Hz), 10.63 (1H, m). ESI-MS m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$
191		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.20 (1H, m), 8.30-8.33 (2H, m), 8.73 (1H, s), 9.19 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 10.35 (1H, s). ESI-MS m/z : 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$

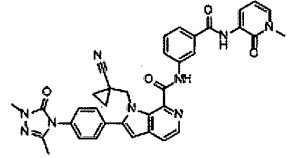
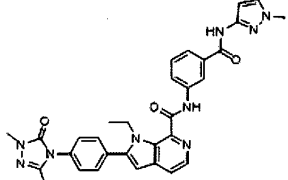
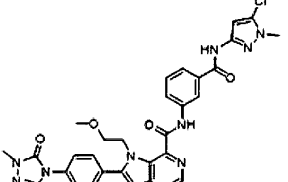
[表 8 - 7]

192		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.89 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.86 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.83 (1H, m), 9.22 (1H, s), 9.46 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 10.73 (1H, m). ESI-MS m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$
193		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.26-8.33 (3H, m), 9.22 (1H, s), 9.50 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 10.37 (1H, s). ESI-MS m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$
194		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.23 (1H, m), 8.29-8.31 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.84 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 10.32 (1H, s). ESI-MS m/z : 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$
195		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.23-8.31 (3H, m), 8.48 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.77 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 10.32 (1H, s). ESI-MS m/z : 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[表 8 - 8]

196		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.26 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.07 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.31 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.89 (1H, s), 7.04-7.06 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.75 (4H, m), 8.16-8.17 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.55-8.58 (1H, m), 8.28 (1H, s), 10.39 (1H, s). ESI-MS m/z:633 [M+H] ⁺
197		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.27 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.53 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.07 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.54 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.70 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.65-7.76 (5H, m), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.08-8.10 (1H, m), 8.31-8.36 (3H, m), 10.38 (1H, s). ESI-MS m/z:633 [M+H] ⁺
198		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.89 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.45-7.56 (3H, m), 7.63-7.76 (4H, m), 7.99 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.37 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.58 (1H, m), 10.37 (1H, s). ESI-MS m/z:610 [M+H] ⁺
199		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0.13--0.09 (2H, m), 0.14-0.19 (2H, m), 0.73 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.31 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.74 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=1.8, 6.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.69-7.73 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.7, 7.5 Hz), 9.29 (1H, s), 10.41 (1H, s). ESI-MS m/z:629 [M+H] ⁺

[表 8 - 9]

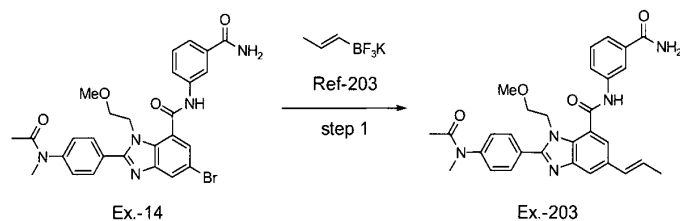
200		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84-0.90 (2H, m), 0.97-1.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.32 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=1.8, 6.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79-7.81 (3H, m), 8.15 (1H, m), 8.27 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J=1.8, 7.4$ Hz), 9.29 (1H, s), 10.64 (1H, s). ESI-MS m/z :654 $[\text{M}+\text{H}]^+$
201		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.89 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.46-7.54 (3H, m), 7.66-7.74 (4H, m), 7.89-8.00 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.38 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 8.61 (1H, br s), 10.35 (1H, s). ESI-MS m/z :576 $[\text{M}+\text{H}]^+$
202		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.07 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.45-7.47 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.72-7.75 (3H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.36-8.39 (2H, m), 10.40 (1H, s). ESI-MS m/z :640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0 4 1 7]

実施例 2 0 3

[0 4 1 8]

[化 1 0 3]



[0 4 1 9]

工程 1

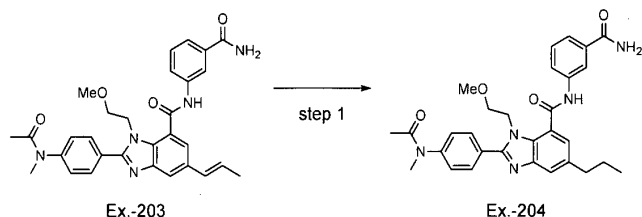
実施例化合物 14 (39.8 mg, 0.0705 mmol)、参考合成例化合物 203 (54.3 mg, 0.367 mmol)、1,4-ジオキサン (700 μ L) 及び水 (64 μ L) を混合した後、炭酸セシウム (33.2 mg, 0.102 mmol)、XPhos (3.9 mg, 0.0082 mmol) 及び XPhos-パラジウム (クロチル) クロリド (4.7 mg, 0.0070 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 203 (収量 33.6 mg) を得た。

[0420]

実施例 204

[0421]

[化104]



[0422]

工程 1

実施例化合物 203 (23.0 mg, 0.0438 mmol) とメタノール (1 mL) を混合した後、20%水酸化パラジウム／炭素 (4.8 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標) ろ過し、減圧下で溶媒を留去することにより実施例化合物 204 (収量 18.6 mg) を得た。

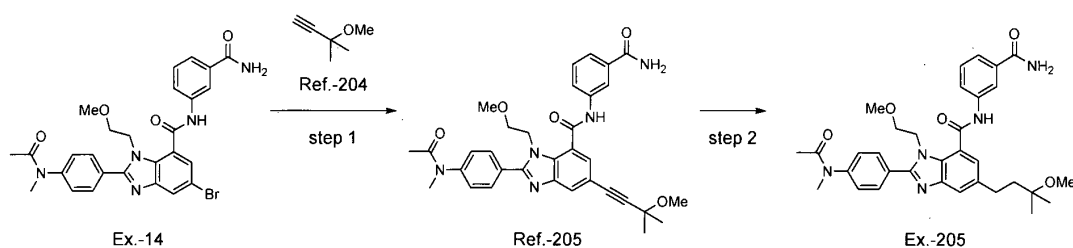
[0423]

実施例 205

[0424]

[化105]

203



[0 4 2 5]

工程 1

実施例化合物 14 (50.3 mg, 0.0891 mmol) と 1,4-ジオキサン (886 μ L) を混合した後、参考合成例化合物 204 (46.9 mg, 0.478 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (13.1 mg, 0.0179 mmol)、ヨウ化銅(I) (4.0 mg, 0.021 mmol)、トリエチルアミン (25 μ L, 0.179 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間撹拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 205 (収量 22.0 mg) を得た。

工程 2

参考合成例化合物 205 (18.0 mg, 0.0309 mmol) とメタノール (1 mL) を混合した後、20%水酸化パラジウム/炭素 (3.5 mg) を加え、水素雰囲気下 (常圧)、室温で17時間撹拌した。反応液をセライト (登録商標) をろ過し、減圧下で溶媒を留去することにより実施例化合物 205 (収量 18.2 mg) を得た。

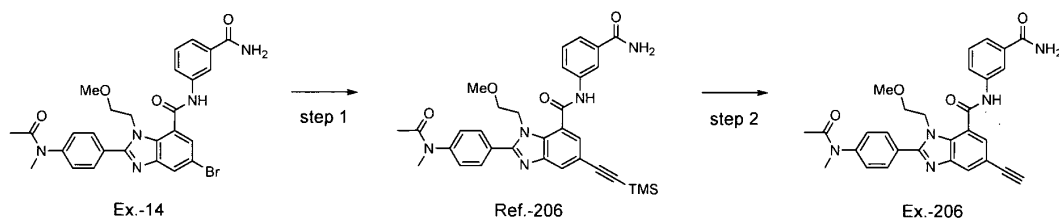
[0 4 2 6]

実施例 206

[0 4 2 7]

[化 106]

204



[0428]

工程 1

実施例化合物 14 (39.7 mg, 0.0703 mmol) と 1,4-ジオキサン (700 μ L) を混合した後、トリメチルシリルアセチレン (50 μ L, 0.35 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (5.8 mg, 0.0083 mmol)、ヨウ化銅 (I) (3.3 mg, 0.017 mmol) 及びトリエチルアミン (19.8 μ L, 0.142 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 206 (収量 11.3 mg) を得た。

工程 2

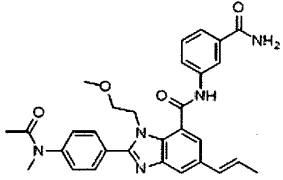
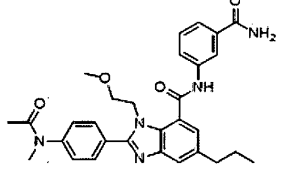
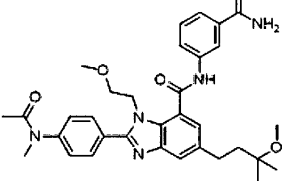
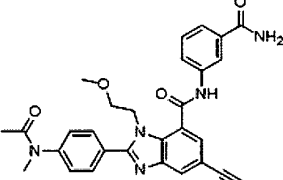
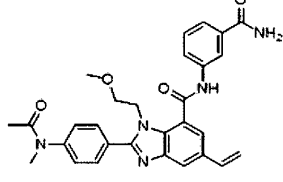
参考合成例化合物 206 (7.0 mg, 0.012 mmol) と THF (0.4 mL) を混合した後、TBAF/THF 溶液 (1.00 mmol/L) (24 μ L) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 206 (収量 6.0 mg) を得た。

[0429]

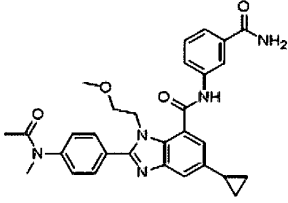
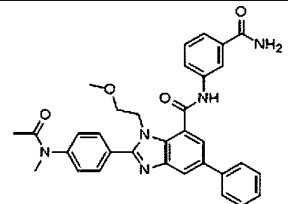
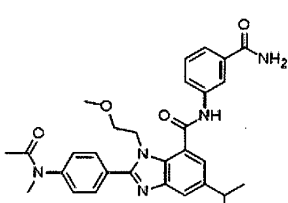
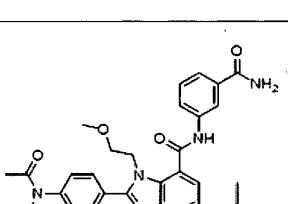
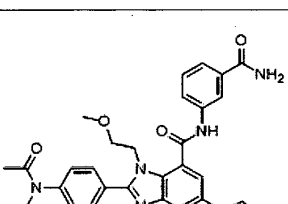
前述の実施例 203～206 に示した方法、又はそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例化合物 203～212 を製造した。また、これら実施例化合物の $^1\text{H-NMR}$ データ及び/又は LC/MS データを表に示す。

[0430]

[表 9 - 1]

Ex.	Structure	Data
203		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.89-1.90 (6H, m), 2.87 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.40-3.45 (2H, m), 4.52-4.59 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.39-7.62 (6H, m), 7.82-7.98 (5H, m), 8.27 (1H, m), 10.88 (1H, m). ESI-MS m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$
204		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.01 (3H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.69-2.78 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.47-3.53 (2H, m), 4.65-4.73 (2H, m), 5.45 (1H, m), 6.28 (1H, m), 7.34-7.35 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.82-7.83 (2H, m), 8.15-8.22 (2H, m), 9.07 (1H, m). ESI-MS m/z : 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$
205		ESI-MS m/z : 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$
206		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.90 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.40-3.45 (2H, m), 4.22 (1H, s), 4.54-4.61 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.55 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.83-7.91 (3H, m), 7.95-8.02 (2H, m), 8.25 (1H, m), 10.94 (1H, m). ESI-MS m/z : 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$
207		ESI-MS m/z : 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[表 9 - 2]

208		ESI-MS m/z:526 [M+H] ⁺
209		ESI-MS m/z:562 [M+H] ⁺
210		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.33 (6H, m), 1.97 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.09 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.48-3.56 (2H, m), 4.70-4.77 (2H, m), 5.50 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.36-7.53 (5H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 8.13-8.20 (2H, m), 9.07 (1H, m). ESI-MS m/z:528 [M+H] ⁺
211		ESI-MS m/z:542 [M+H] ⁺
212		ESI-MS m/z:554 [M+H] ⁺

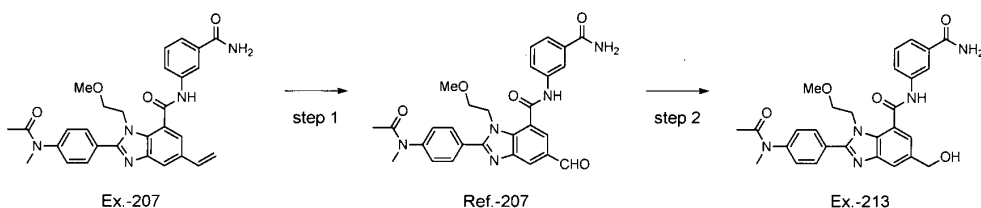
[0 4 3 1]

実施例 2 1 3

[0 4 3 2]

[化 1 0 7]

207



[0433]

工程 1

実施例化合物 207 (280 mg, 0.547 mmol) と 1,4-ジオキサン (5.5 mL) を混合した後、氷冷下、水 (1.8 mL)、2,6-ジメチルピリジン (127 μ L, 1.09 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム (470 mg, 2.20 mmol) 及び四酸化オスミウム／tert-ブチルアルコール (2.5 w/v%) (280 μ L) を順次加えて室温で 1.5 時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより参考合成例化合物 207 (収量 280 mg) を得た。

工程 2

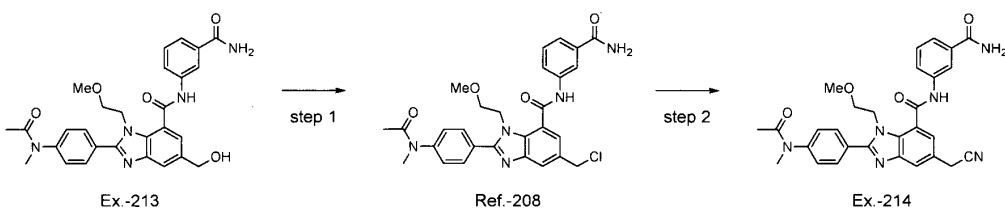
参考合成例化合物 207 (19.3 mg, 0.0376 mmol) とメタノール (390 μ L) を混合した後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (14.7 mg, 0.389 mmol) を加えて室温で 7 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 213 (収量 9.6 mg) を得た。

[0434]

実施例 214

[0435]

[化108]



[0436]

工程 1

実施例化合物 213 (73 mg, 0.14 mmol) とジクロロメタン (1.4 mL) を混合した後、氷冷し、トリエチルアミン (118 μ L, 0.849 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (44 μ L, 0.57 mmol) を加えて室温で 23 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、参考合成例化合物 208 (収量 38.5 mg) を得た。

工程 2

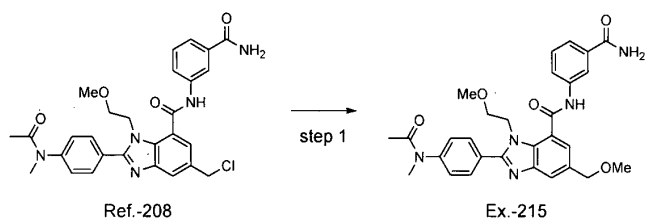
参考合成例化合物 208 (9.8 mg, 0.018 mmol) と DMSO (370 μ L) を混合した後、シアン化ナトリウム (5.1 mg, 0.10 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル／ノルマルヘキサン (1/4) 混合溶媒でスラリー洗浄することにより実施例化合物 214 (収量 4.1 mg) を得た。

[0437]

実施例 215

[0438]

[化109]



工程 1

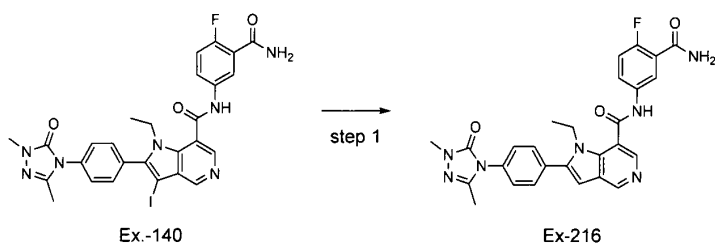
参考合成例化合物 208 (18.7 mg, 0.0350 mmol) とメタノール (700 μ L) を混合した後、ナトリウムメトキシド (5.9 mg, 0.11 mmol) を加えて室温で 48 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 215 (収量 2.1 mg) を得た。

[0439]

実施例216

[0440]

[化110]



[0441]

工程1

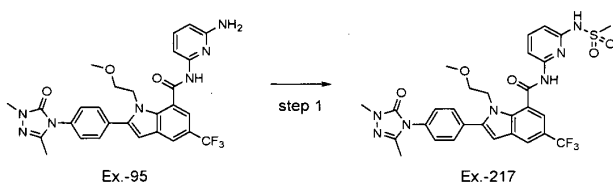
実施例化合物140 (25.4 mg, 0.0397 mmol)、エタノール (1 mL) 及び THF (1 mL) を混合した後、20%水酸化パラジウム/炭素 (2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物216 (収量17.2 mg) を得た。

[0442]

実施例217

[0443]

[化111]



[0444]

工程1

実施例化合物95 (20 mg, 0.035 mmol) とピリジン (500 μ L) を混合した後、メタンスルホニルクロリド (4 μ L, 0.05 mmol) を加え、室温で4時間

攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、実施例化合物 217（収量 12.7 mg）を得た。

[0445]

前述の実施例 213～217 に示した方法に従って、以下の表中の実施例化合物 213～217 を製造した。また、これら実施例化合物の¹H-NMR データ及び／又は LC/MS データを表に示す。

[0446]

[表 10]

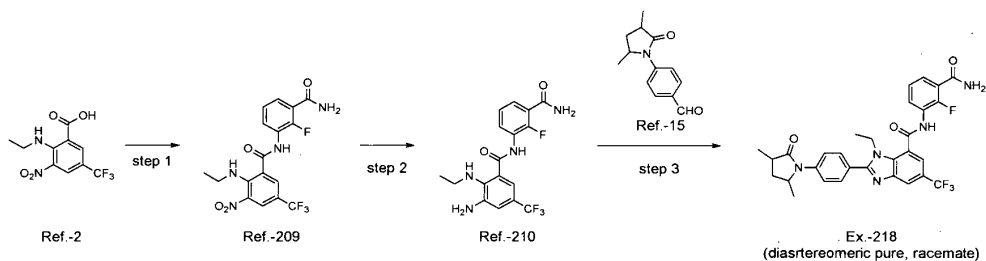
Ex.	Structure	Data
213		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.94 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.46-3.53 (2H, m), 4.65-4.72 (2H, m), 4.89-4.84 (2H, m), 7.49-7.54 (3H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 7.85-7.94 (4H, m), 8.24 (1H, m). ESI-MS m/z : 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$
214		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.45-3.53 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.65-4.74 (2H, m), 5.56 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 7.74-7.80 (3H, m), 8.08 (1H, m), 8.18 (1H, m), 9.25 (1H, m). ESI-MS m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$
215		ESI-MS m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$
216		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02-1.05 (3H, m), 2.16 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.46 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.02 (1H, s). ESI-MS m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$
217		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.15 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.36-3.39 (5H, m), 3.47 (3H, s), 4.44-4.47 (2H, m), 6.66-6.67 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.59-7.61 (2H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.73-7.82 (4H, m), 8.19 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 11.31 (1H, s). ESI-MS m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$

 $[0\ 4\ 4\ 7]$

实施例 218

 $[0 \ 4 \ 4 \ 8]$

[化 1 1 2]



[0 4 4 9]

工程 1 ～ 3

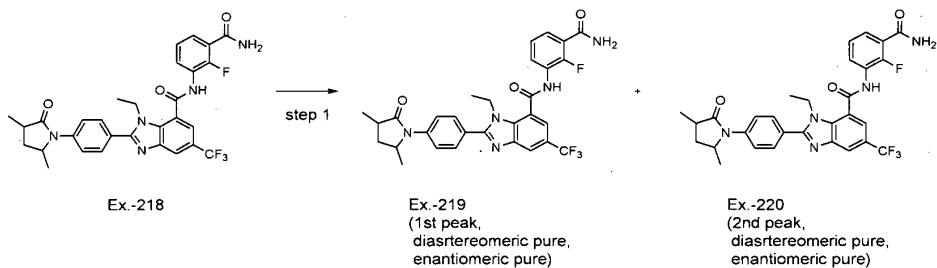
実施例 1 1 の工程 2 ～ 4 と同様な方法によって、参考合成例化合物 2 から実施例化合物 2 1 8 (収量 2 7. 0 mg) を得た。

[0 4 5 0]

実施例 2 1 9、2 2 0

[0 4 5 1]

[化 1 1 3]



[0 4 5 2]

工程 1

分取 LC システム (LC-ForTe/R、株式会社ワイエムシィ製) に分取用キラルカラム (CHIRALPAK IC、株式会社ダイセル製) を取り付け、エタノール/ノルマルヘキサン (1/1) 混合液を、室温、流速 8. 0 mL/min で通液して平衡化した。実施例化合物 2 1 8 (1 2. 8 mg, 0. 0 2 2 0 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し溶液 A とした。溶液 A (4 mL) を注入し、UV 検出器を観察しながら第一ピーク (保持時間約 2 4 分) 及び第二ピーク (保持時間約 3 7 分) を分取した (本操作を 2 回実施した)。それぞれのフラクションに含まれる溶媒を減圧下で留去することより、第

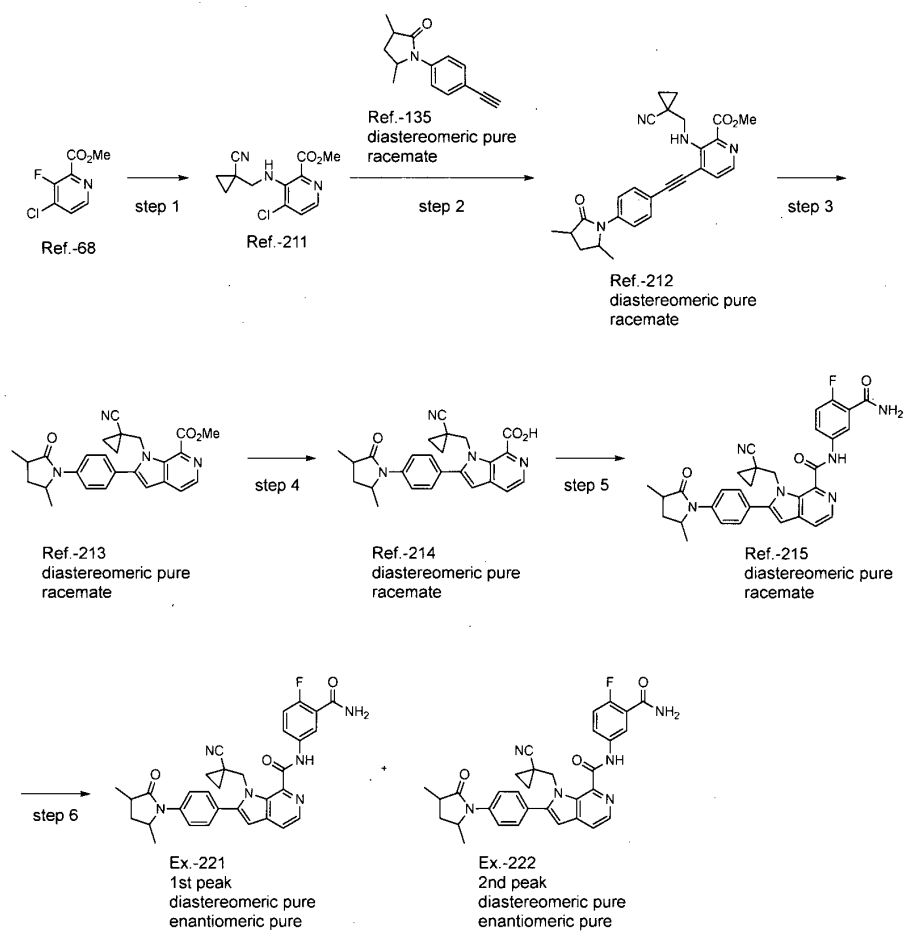
一ピークに由来するフラクションから実施例化合物 219 (収量 4.9 mg)、第二ピークに由来するフラクションから実施例化合物 220 (収量 4.5 mg) をそれぞれ得た。

[0453]

実施例 221 及び 222

[0454]

[化 114]



[0455]

工程 1 ~ 5

実施例 21 の工程 1 ~ 5 と同様な方法により、参考合成例化合物 68 から参考合成例化合物 215 (収量 26.2 mg) を得た。

工程 6

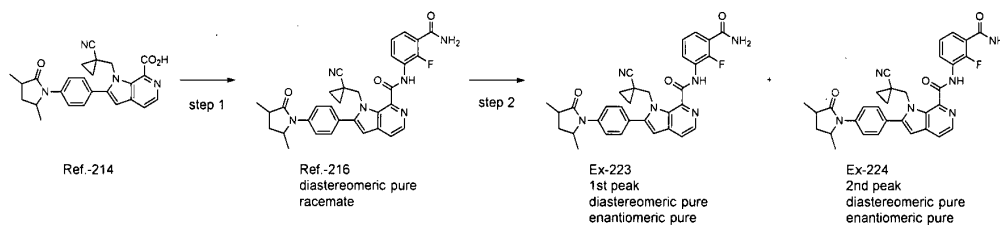
分取LCシステム（LC-Forte/R、株式会社ワイエムシィ製）に分取用キラルカラム（CHIRALPAK IC、株式会社ダイセル製）を取り付け、エタノール／ノルマルヘキサン（4／1）混合液を、室温、流速20.0 mL/minで通液して平衡化した。参考合成例化合物215（26.2 mg, 0.0427 mmol）をエタノール（5.2 mL）に溶解し溶液Aとした。溶液A（2～3 mL）を注入し、UV検出器を観察しながら第一ピーク（保持時間約11.5分）及び第二ピーク（保持時間約14.0分）を分取した（本操作を2回実施した）。それぞれのフラクションに含まれる溶媒を減圧下で留去することより、第一ピークに由来するフラクションから実施例化合物221（収量12.0 mg）、第二ピークに由来するフラクションから実施例化合物222（収量1.4 mg）をそれぞれ得た。

[0456]

実施例223及び224

[0457]

[化115]



[0458]

工程1

実施例21の工程5と同様な方法により参考合成例化合物214から参考合成例化合物216（収量31.2 mg）を得た。

工程2

分取LCシステム（LC-Forte/R、株式会社ワイエムシィ製）に分取用キラルカラム（CHIRALPAK IC、株式会社ダイセル製）を取り付け、エタノール／ノルマルヘキサン（4／1）混合液を、室温、流速20.0 mL/minで通液して平衡化した。参考合成例化合物216（31.2 mg, 0.0431 mmol）をエタノール（6.2 mL）に溶解し溶液Aとした。溶液A（約3 mL）を注入し、UV検出器を観察

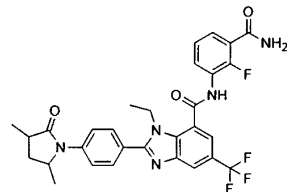
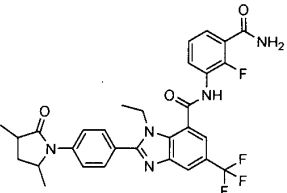
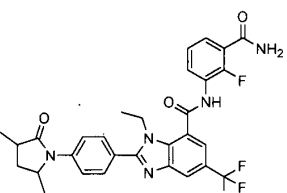
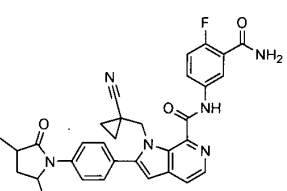
しながら第一ピーク（保持時間約 11.0 分）及び第二ピーク（保持時間約 13.5 分）を分取した（本操作を 2 回実施した）。それぞれのフラクションに含まれる溶媒を減圧下で留去することより、第一ピークに由来するフラクションから実施例化合物 223（収量 10.8 mg）、第二ピークに由来するフラクションから実施例化合物 224（収量 11.4 mg）をそれぞれ得た。

[0459]

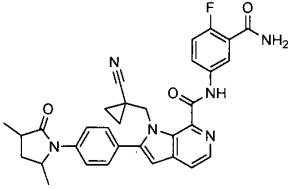
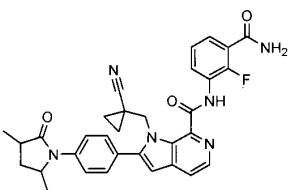
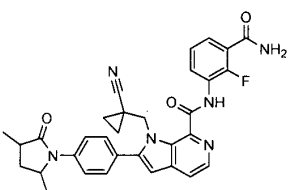
前述の実施例 218～224 に示した方法に従って、以下の表中の実施例化合物 218～224 を製造した。また、これら実施例化合物の ^1H -NMR データ及び／又は LC/MS データを表に示す。

[0460]

[表 1 1 - 1]

Ex.	Structure	Data
218	 (diastereomeric pure, racemate)	ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
219	 diastereomeric pure enantiomeric pure	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17-1.35 (10H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 4.37-4.49 (3H, m), 7.32 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.85-7.92 (2H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.26 (1H, s), 10.88 (1H, s). ESI-MS m/z:582 [M+H] ⁺
220	 diastereomeric pure enantiomeric pure	ESI-MS m/z: 582 [M+H] ⁺
221	 diastereomeric pure enantiomeric pure	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.65-0.73 (2H, m), 0.93-0.94 (2H, m), 1.30 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.36 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.29 (1H, m), 5.11-5.23 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.24 (1H, m), 8.31 (1H, dd, J=2.9, 6.7 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.0 Hz), 10.61 (1H, s). ESI-MS m/z:565 [M+H] ⁺

[表 1 1 - 2]

222	 diasrtreomeric pure enantiomeric pure	ESI-MS m/z: 565 [M+H] ⁺
223	 diasrtreomeric pure enantiomeric pure	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.63-0.73 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 1.30 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.36 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.28 (1H, m), 5.10-5.23 (2H, m), 5.84 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.34 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.87 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.70 (1H, dt, J=1.7, 11.8 Hz), 10.84 (1H, m). ESI-MS m/z: 565 [M+H] ⁺
224	 diasrtreomeric pure enantiomeric pure	ESI-MS m/z: 565 [M+H] ⁺

[0 4 6 1]

試験例 1 : 蛍光偏光法によるヒトSTAT6 / p I L - 4 R α 間の結合阻害活性測定

1) ヒスチジntag融合型リコンビナントヒトSTAT6 (1 2 3 - 6 5 8 領域) の構築

大腸菌にヒスチジntag融合型リコンビナントヒトSTAT6 (以下rhSTAT6)

発現ベクター [ヒトSTAT6 (1 2 3 - 6 5 8 領域) を含む核酸配列をpET28a

(+) ベクター (Novagen製) に挿入したプラスミドDNA] を組み込み、17℃培

養条件下でIPTG処理して一晩培養した。高圧ホモジナイザー (EmulsiFlex-

C3, AVESTIN製) で大腸菌を破碎後、Ni-NTAアガロース (Qiagen製)

を用いたアフィニティー精製、HiTrap（登録商標）CM-FF（GE health care製）を用いた陽イオン交換クロマトグラフィー、Superdex（登録商標）200 10/300 GL（GE health care製）を用いたゲルろ過クロマトグラフィーを行い、rhSTAT6を得た。

2) 蛍光偏光法によるヒトSTAT6/pIL-4R α 間の結合阻害活性測定

実施例化合物のDMSO溶液をアッセイバッファー [例として、50 mmol/L NaCl、10 mmol/L HEPES (pH 7.0)、1 mmol/L DTT、1 mmol/L EDTA及び0.01 vol% NP-40からなるバッファー等] で希釈して化合物添加溶液を調製した。化合物添加溶液中のDMSO濃度は1又は2 vol%となるようにした。化合物添加溶液及び1又は2 vol% DMSO含有アッセイバッファーを、384ウェルプレートの各ウェルに10 μ Lずつ添加した。rhSTAT6含有アッセイバッファー溶液 (rhSTAT6濃度:例えば1 μ mol/L等) 又はアッセイバッファーを384ウェルプレートの各ウェルに5 μ Lずつ添加した。遮光下室温で30分間静置した後、FAM標識リン酸化IL-4R α ペプチド (配列:FAM-Ala-pTyr-Lys-Pro-Phe-Gln-Asp-Leu-Ile-NH₂) (以下、FAM-pIL-4Rp) を含むアッセイバッファー溶液 (FAM-pIL-4Rp濃度:例えば80 nmol/L等)、又は2 vol% DMSO含有アッセイバッファーを384ウェルプレートの各ウェルに5 μ Lずつ添加した。遮光下室温で30分間静置した後、遠心 (200 g、1分間、室温) した。インフィニット (登録商標) F500 (テカンジャパン株式会社製) で蛍光偏光値を測定した (Excitation: 485 nm, Emission: 535 nm)。実施例化合物を添加せず、rhSTAT6及びFAM-pIL-4Rpを添加した条件の蛍光偏光値 (A)、実施例化合物及びrhSTAT6を添加せず、FAM-pIL-4Rpを添加した条件の蛍光偏光値 (B)、各実施例化合物、rhSTAT6及びFAM-pIL-4Rpを添加した条件の蛍光偏光値 (C) を用いて、次式にて各実施例化合物の阻害率を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = ((A - C) / (A - B)) \times 100$$

各実施例化合物の評価において、50%をはさむ2点を結んだ直線の一次関数式から、各実施例化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。実施例化合物のIC₅₀値を下記表

に示す。また、比較例として本評価系における化合物PM-301H（参考文献：WO 2014/182928）のIC₅₀値も併記した。

[0 4 6 2]

[表 1 2 - 1]

実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
Ex.1	0.39	Ex.33	0.10
Ex.2	0.49	Ex.34	0.61
Ex.3	2.28	Ex.35	0.35
Ex.4	0.74	Ex.36	0.40
Ex.5	0.66	Ex.37	0.25
Ex.6	1.14	Ex.38	0.33
Ex.7	0.86	Ex.39	1.20
Ex.8	0.41	Ex.40	0.29
Ex.9	0.45	Ex.41	0.28
Ex.10	3.26	Ex.42	0.26
Ex.11	0.44	Ex.43	0.25
Ex.12	0.35	Ex.44	0.17
Ex.13	9.09	Ex.45	0.25
Ex.14	0.59	Ex.46	0.45
Ex.15	0.25	Ex.47	1.00
Ex.16	0.24	Ex.48	0.34
Ex.17	0.35	Ex.49	0.31
Ex.18	0.35	Ex.50	0.56
Ex.19	0.36	Ex.51	0.49
Ex.20	0.66	Ex.52	0.19
Ex.21	0.38	Ex.53	3.97
Ex.22	0.32	Ex.54	3.39
Ex.23	0.24	Ex.55	2.57
Ex.24	0.32	Ex.56	0.27
Ex.25	0.28	Ex.57	0.49
Ex.26	0.39	Ex.58	0.55
Ex.27	0.35	Ex.59	0.39
Ex.28	0.41	Ex.60	0.47
Ex.29	0.84	Ex.61	0.47
Ex.30	0.27	Ex.62	0.45
Ex.31	0.46	Ex.63	2.53
Ex.32	0.42	Ex.64	2.62

[表 1 2 - 2]

実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
Ex.65	0.44	Ex.99	0.38
Ex.66	0.32	Ex.100	0.30
Ex.67	0.58	Ex.101	4.06
Ex.68	0.35	Ex.102	2.82
Ex.69	0.29	Ex.103	2.66
Ex.70	0.76	Ex.104	0.73
Ex.71	1.18	Ex.105	0.78
Ex.72	0.34	Ex.106	1.97
Ex.73	0.37	Ex.107	0.29
Ex.74	0.48	Ex.108	0.46
Ex.75	0.36	Ex.109	0.43
Ex.76	0.36	Ex.110	0.43
Ex.77	0.59	Ex.111	0.55
Ex.78	0.34	Ex.112	0.40
Ex.79	1.90	Ex.113	0.44
Ex.80	0.40	Ex.114	0.33
Ex.81	2.27	Ex.115	0.43
Ex.82	1.14	Ex.116	2.07
Ex.83	0.37	Ex.117	0.32
Ex.84	0.24	Ex.118	0.23
Ex.85	0.34	Ex.119	0.38
Ex.86	1.78	Ex.120	0.50
Ex.87	1.00	Ex.121	0.42
Ex.88	0.42	Ex.122	0.69
Ex.89	0.94	Ex.123	0.50
Ex.90	0.28	Ex.124	0.45
Ex.91	0.25	Ex.125	0.26
Ex.92	0.23	Ex.126	0.24
Ex.93	0.28	Ex.127	0.25
Ex.94	0.31	Ex.128	0.57
Ex.95	0.28	Ex.129	0.59
Ex.96	1.89	Ex.130	0.36
Ex.97	0.29	Ex.131	0.51
Ex.98	0.31	Ex.132	0.52

[表 1 2 - 3]

実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
Ex.133	0.23	Ex.167	0.24
Ex.134	0.37	Ex.168	0.35
Ex.135	0.53	Ex.169	0.40
Ex.136	0.48	Ex.170	0.40
Ex.137	0.28	Ex.171	0.33
Ex.138	0.37	Ex.172	0.38
Ex.139	1.94	Ex.173	0.34
Ex.140	2.72	Ex.174	0.68
Ex.141	0.91	Ex.175	0.40
Ex.142	0.30	Ex.176	0.28
Ex.143	0.39	Ex.177	0.30
Ex.144	0.37	Ex.178	0.28
Ex.145	0.28	Ex.179	0.32
Ex.146	0.75	Ex.180	0.30
Ex.147	0.78	Ex.181	0.31
Ex.148	0.33	Ex.182	0.35
Ex.149	0.33	Ex.183	0.23
Ex.150	0.24	Ex.184	0.27
Ex.151	0.61	Ex.185	0.47
Ex.152	0.65	Ex.186	0.33
Ex.153	0.94	Ex.187	0.34
Ex.154	0.28	Ex.188	0.32
Ex.155	0.38	Ex.189	0.38
Ex.156	0.40	Ex.190	0.41
Ex.157	0.31	Ex.191	0.29
Ex.158	0.73	Ex.192	0.34
Ex.159	0.53	Ex.193	0.42
Ex.160	0.41	Ex.194	0.42
Ex.161	0.87	Ex.195	0.29
Ex.162	0.30	Ex.196	0.27
Ex.163	0.27	Ex.197	0.25
Ex.164	0.32	Ex.198	0.41
Ex.165	0.20	Ex.199	0.27
Ex.166	0.35	Ex.200	0.23

[表 1 2 - 4]

実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
Ex.201	0.31	Ex.214	3.98
Ex.202	0.34	Ex.215	2.94
Ex.203	7.06	Ex.216	0.43
Ex.204	2.35	Ex.217	0.59
Ex.205	8.44	Ex.218	0.68
Ex.206	3.62	Ex.219	0.28
Ex.207	2.95	Ex.220	9.60
Ex.208	2.08	Ex.221	0.36
Ex.209	6.60	Ex.222	3.10
Ex.210	2.74	Ex.223	0.32
Ex.211	4.98	Ex.224	1.59
Ex.212	9.03	比較例化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
Ex.213	3.47	PM-301H	0.27

[0 4 6 3]

試験例 2 : ヒトSTAT6 依存的レポーター活性測定

1) ヒトSTAT6-HEK293細胞の構築

培養培地 [DMEM high glucose (Thermo Fisher Scientific 製) に Penicillin-Streptomycin (Thermo Fisher Scientific 製) 及び FBS をそれぞれ 1 vol % 及び 10 vol % ずつ添加] で維持培養した HEK293 細胞 (ATCC 製) を回収し、10 mL の 0.5 % BSA / PBS に懸濁した。1 × 10⁶ cells 分を回収し、遠心分離にて上清を除いた後、細胞を Nucleofector solution V (ロンザジャパン株式会社 製) 100 μL で懸濁した。2 μg の STAT6 ベクター [ヒト STAT6 の配列を pcDNA3.1 (Invitrogen 製) に組み込んだプラスミド DNA] を添加後、Nucleofector (登録商標) 2b に初期登録されているプログラム Q-001 を使用して STAT6 ベクターを HEK293 細胞に導入した。Geneticin (登録商標) (Thermo Fisher Scientific 製) 含有培地で耐性細胞を選択して STAT6 を恒常的に発現した細胞株 (STAT6-HEK293 細胞) を

取得した。

2) STAT6-HEK293細胞を用いたSTAT6レポーターアッセイ

アッセイ培地 [培養培地にGeneticin (登録商標) を1 vol %添加] で維持培養したSTAT6-HEK293細胞を回収し、 3×10^6 cells分を10 cmディッシュに播種した。Opti-MEM (登録商標) (Thermo Fisher Scientific製) 500 μ Lに3 μ gのSTAT6レポーターベクター [STAT6結合配列及びC/EBP結合配列をタンデムに含む配列をpGL4.27 (Promega製) に組み込んだプラスミドDNA]、及び9 μ LのFuGENE (登録商標) HD transfection reagent (Promega製) を添加してトランスフェクション溶液を調製した。トランスフェクション溶液をボルテックスして約5分間静置し、STAT6-HEK293細胞に滴下後、CO₂インキュベーター内で一晚培養してSTAT6レポーター細胞を作製した。

作製したSTAT6レポーター細胞をB&W isoplate-96 TC (パーキンエルマージャパン株式会社製) に播種し (3×10^4 cells/50 μ L/well)、CO₂インキュベーター内で一晚培養した (37℃、5% CO₂)。STAT6レポーター細胞の代わりにアッセイ培地を50 μ L添加したウェルを設けた。化合物添加溶液は、実施例化合物のDMSO溶液をアッセイ培地で250倍希釈して調製した。プレートに化合物添加溶液又は0.4 vol % DMSO含有アッセイ培地を20 μ L添加後、CO₂インキュベーター内で1時間培養した。各ウェルに80 ng/mL ヒトIL-4溶液 (Peptidech製) 又はアッセイ培地を10 μ L添加後、CO₂インキュベーター内で6時間培養した。

生細胞率は、CellTiter-Fluor (登録商標) Cell Viability Assay (Promega製) を用いて測定した。各ウェルに希釈したCellTiter試薬を20 μ L添加後、CO₂インキュベーター内で1時間培養し、インフィニット (登録商標) F500で蛍光値を測定した (Excitation: 340 nm, Emission: 495 nm)。実施例化合物を添加せずIL-4刺激を行った条件の蛍光値 (D)、STAT6レポーター細胞を播種しない条件の蛍光値 (E) 及び各実施例化合物を処置してIL-4刺激を行った条件の蛍光値 (F) を用いて、次式にて各実施例化合

物の生細胞率を算出した。

$$\text{生細胞率 (\%)} = [(F - E) / (D - E)] \times 100$$

STAT6レポーター 活性は、Bright-Glo (登録商標) Luciferase Assay System (Promega 製) を用いて測定した。各ウェルにBright-Glo (登録商標) 試薬を100 μ L 添加し、インフィニット (登録商標) F500 でルシフェラーゼ活性を測定した。実施例化合物を添加せず、IL-4 刺激を行った条件のルシフェラーゼ活性値 (G)、実施例化合物を添加せず IL-4 刺激を行わない条件のルシフェラーゼ活性値 (H) 及び各実施例化合物を処置して IL-4 刺激を行った条件のルシフェラーゼ活性値 (I) を用いて次式にて各実施例化合物の抑制率を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(G - I) / (G - H)] \times 100$$

各実施例化合物の濃度が1 μ mol/L 及び0.1 μ mol/L のときの抑制率 (%) を表13に示す。なお、各条件の生細胞率は70%以上であり、各実施例化合物のルシフェラーゼ活性抑制作用は適切に評価されたと判断した。

[0 4 6 4]

[表 1 3 - 1]

実施例 化合物	抑制率 (%)		実施例 化合物	抑制率 (%)	
	1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$		1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$
Ex.1	93	22	Ex.38	100	99
Ex.2	72	14	Ex.39	99	84
Ex.4	64	12	Ex.40	100	92
Ex.5	63	8	Ex.41	100	92
Ex.6	52	-1	Ex.42	100	90
Ex.7	56	1	Ex.43	100	93
Ex.8	43	2	Ex.44	100	93
Ex.9	76	10	Ex.45	100	63
Ex.11	92	43	Ex.46	100	81
Ex.12	94	47	Ex.47	95	43
Ex.15	100	97	Ex.48	100	84
Ex.16	100	72	Ex.49	100	97
Ex.17	99	81	Ex.50	99	42
Ex.18	99	80	Ex.51	82	13
Ex.19	98	42	Ex.52	100	52
Ex.20	98	50	Ex.56	100	94
Ex.21	98	73	Ex.57	100	89
Ex.22	99	89	Ex.59	99	83
Ex.23	100	86	Ex.61	100	93
Ex.24	98	54	Ex.62	99	59
Ex.25	97	64	Ex.65	98	50
Ex.26	98	63	Ex.66	99	58
Ex.27	96	52	Ex.67	96	56
Ex.28	93	43	Ex.68	100	59
Ex.30	100	76	Ex.69	100	61
Ex.31	97	80	Ex.70	45	-6
Ex.32	100	91	Ex.72	97	65
Ex.33	100	75	Ex.73	100	72
Ex.34	96	39	Ex.74	91	21
Ex.35	—	100	Ex.75	93	36
Ex.37	100	96	Ex.76	94	31

[表 1 3 - 2]

実施例 化合物	抑制率 (%)		実施例 化合物	抑制率 (%)	
	1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$		1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$
Ex.77	99	73	Ex.124	99	57
Ex.78	100	89	Ex.125	99	52
Ex.80	61	4	Ex.126	—	62
Ex.83	98	68	Ex.127	99	38
Ex.84	100	93	Ex.129	75	8
Ex.85	73	11	Ex.130	96	74
Ex.88	76	9	Ex.131	92	56
Ex.90	99	63	Ex.132	96	70
Ex.91	99	67	Ex.133	—	80
Ex.92	99	74	Ex.134	99	48
Ex.93	96	67	Ex.135	—	85
Ex.94	—	79	Ex.136	—	61
Ex.95	—	74	Ex.137	—	62
Ex.97	—	89	Ex.138	93	35
Ex.98	100	60	Ex.139	69	8
Ex.99	95	51	Ex.140	45	3
Ex.100	—	85	Ex.142	100	94
Ex.102	60	—	Ex.143	99	87
Ex.107	—	67	Ex.144	99	48
Ex.108	97	52	Ex.145	97	53
Ex.109	—	62	Ex.146	87	55
Ex.110	—	65	Ex.147	91	48
Ex.111	80	25	Ex.148	—	86
Ex.112	93	38	Ex.149	84	25
Ex.113	96	44	Ex.150	89	38
Ex.114	97	57	Ex.151	77	26
Ex.115	95	54	Ex.152	84	38
Ex.118	—	95	Ex.153	93	25
Ex.119	—	95	Ex.154	99	52
Ex.120	—	74	Ex.155	100	69
Ex.121	97	40	Ex.156	99	46
Ex.122	89	23	Ex.157	—	62
Ex.123	96	40	Ex.158	96	44

[表 1 3 - 3]

実施例 化合物	抑制率 (%)		実施例 化合物	抑制率 (%)	
	1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$		1 $\mu\text{mol/L}$	0.1 $\mu\text{mol/L}$
Ex.159	95	50	Ex.185	96	34
Ex.160	100	93	Ex.186	96	43
Ex.161	99	86	Ex.187	—	88
Ex.163	99	60	Ex.188	97	44
Ex.165	100	86	Ex.189	97	72
Ex.166	99	76	Ex.190	97	66
Ex.167	99	90	Ex.191	—	63
Ex.168	99	60	Ex.192	—	71
Ex.169	99	81	Ex.193	98	67
Ex.170	99	49	Ex.194	98	68
Ex.171	95	29	Ex.195	—	56
Ex.172	83	17	Ex.196	—	81
Ex.173	100	43	Ex.197	—	73
Ex.174	—	70	Ex.198	—	96
Ex.175	—	65	Ex.199	—	67
Ex.176	—	93	Ex.200	99	53
Ex.177	—	99	Ex.201	—	99
Ex.178	—	100	Ex.202	—	95
Ex.179	—	93	Ex.216	42	7
Ex.180	—	100	Ex.218	89	38
Ex.181	—	94	Ex.219	96	32
Ex.182	100	52	Ex.221	94	60
Ex.183	—	86	Ex.223	—	67

産業上の利用可能性

[0 4 6 5]

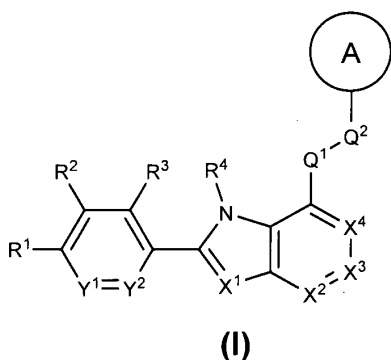
本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、優れたSTAT6阻害作用を有しているため、STAT6が関連する種々の疾患の治療剤及び／又は予防剤の有効成分として有用である。例えば、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、アトピー性皮膚炎等の炎症性疾患やアレルギー性疾患の治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項 1]

一般式 (I) :

[化 1]



[式中、

R^1 は、置換されていてもよい5員環ヘテロアリール基、置換されていてもよい5～6員環非芳香族複素環基、置換されていてもよいピリドニル基、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 又は $-NR^c-C(=O)R^d$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換されていてもよい5～6員非芳香族複素環基を形成していてもよく、 R^3 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

R^4 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基、置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基であり、

Q^1 は、 $C(=O)$ 又は CH_2 であり、

Q^2 は、 NH 又は O であり、

X^1 は、 N 又は CR^5 であり、ここで、 R^5 は、水素原子又はハロゲン原子であり、

X^2 、 X^3 及び X^4 は、それぞれ独立して、N又は CR^6 であり、ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよいシアノ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル基、又は置換されていてもよいフェニル基であり、

Y^1 及び Y^2 は、それぞれ独立して、N又は CR^7 であり、ここで、 R^7 は、水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基又は置換されていてもよい C_1-C_6 ハロアルキル基であり、

環Aは、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基であり、ここで、当該フェニル基又は5～6員環ヘテロアリール基は、さらに他の環と縮合して、置換されていてもよい8～10員縮環を形成していてもよい。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

前記一般式(I)中、 Q^1 がC(=O)であり、 Q^2 がNHである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

前記一般式(I)中、 X^1 、 X^2 及び X^4 がそれぞれ独立してCH又はNである、請求項1又は請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4]

前記一般式(I)中、

- (i) X^1 がCHであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がCHである、
- (i i) X^1 がNであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がCHである、又は
- (i i i) X^1 がCHであり、 X^2 がCHであり、及び X^4 がNである、

請求項1から請求項3のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

前記一般式(I)中、 Y^1 及び Y^2 がそれぞれ独立してCH又はNである、請求項1から

請求項4のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6]

前記一般式(I)中、

- (i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がCHである、
- (i i) Y^1 がNであり、 X^2 がCHである、又は
- (i i i) Y^1 がCHであり、 Y^2 がNである、

請求項1から請求項5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

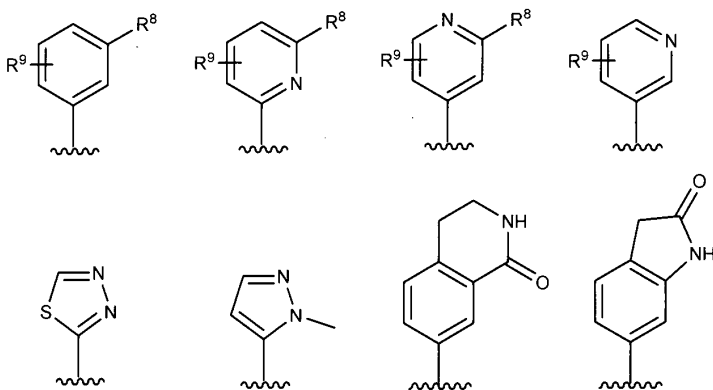
[請求項7]

前記一般式(I)中、環Aが置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジニル基、置換されていてもよいピラゾリル基又は置換されていてもよいチアジアゾリル基である、請求項1から請求項6のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8]

前記一般式(I)中、環Aが下記式

[化2]



(式中、 R^8 は、水素原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、メタンスルホニルアミノ基、スルホンアミド基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、アミノ- C_1-C_6 アルキル基、N-アセチルアミノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、N-メチル- C_1-C_6 アルキルカルバモ

イル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)NHR^e$ であり、ここで、 R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は置換されていてもよい5～6員環ヘテロアリール基であり、

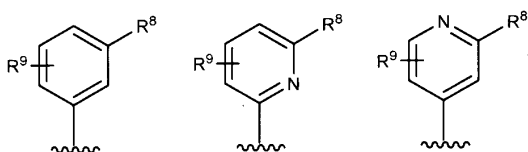
R^9 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基である。）

からなる群より選択される環である、請求項1から請求項7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項9]

前記一般式(I)中、環Aが下記式

[化3]



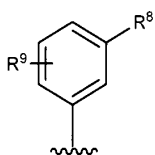
(式中、 R^8 及び R^9 は、請求項8の定義と同一である。)

からなる群より選択される環である、請求項1から請求項7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10]

前記一般式(I)中、環Aが下記式

[化4]

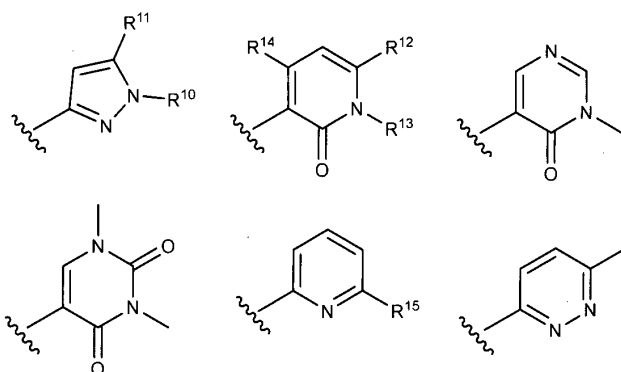


[式中、

R^8 は、水素原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、イミダゾリル基、チアゾリル基又は $-C(=O)-NHR^e$ であり、

R^e は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は下記式

[化5]



{式中、 R^{10} は、水素原子、シアノ基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキルで置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルカルボニル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基であり、 R^{12} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{13} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{14} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{15} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基である} から選択される環である]

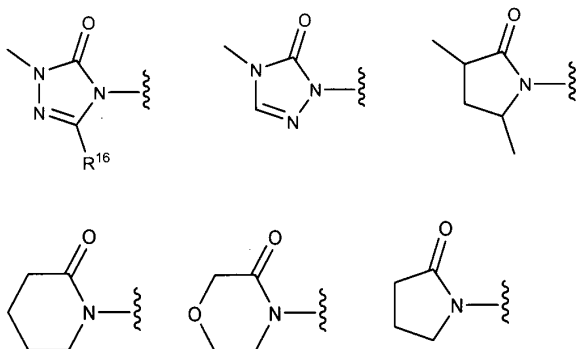
で表される、請求項1から請求項7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11]

前記一般式(I)中、

R^1 が下記式

[化6]



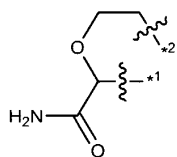
{式中、

R^{16} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基である。}

からなる群より選択される環、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 又は $-NR^c-C(=O)R^d$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である。

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、下記式

[化7]



{式中、

*¹は、 R^1 が結合する炭素原子であり、

*²は、 R^2 が結合する炭素原子である}

で表される環を形成する、請求項1から請求項10のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12]

前記一般式(I)中、

R^4 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、 C_1-C_3 ハロアルコキシ- C_2-C_6 アルキル基、シアノ基で置換されていて、もよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基である請求項1から請求項11のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項13]

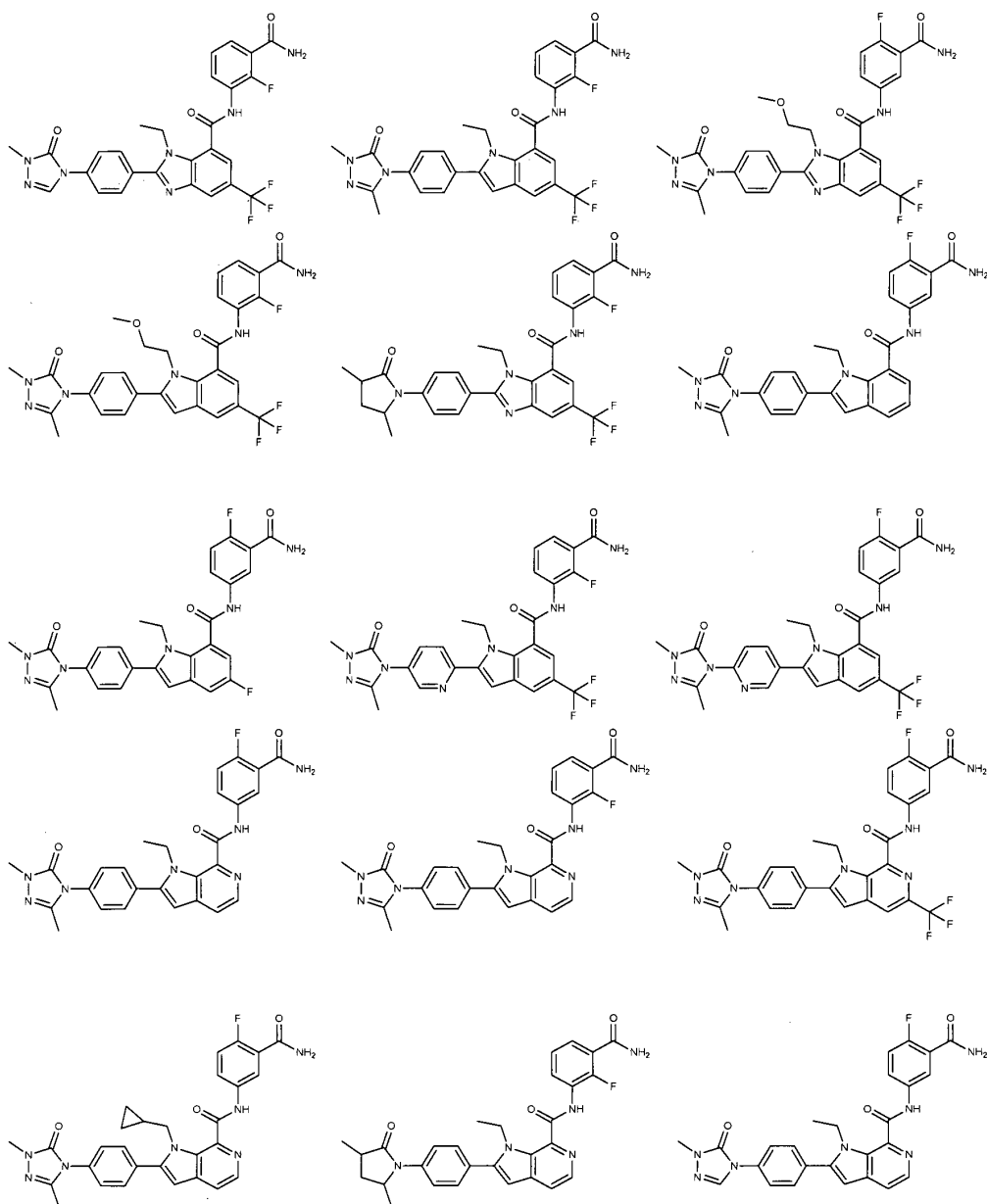
前記一般式(I)中、

X^2 がCHであり、 X^3 が CR^6 であり、ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、シアノ- C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルキニル基又はフェニル基である請求項1から請求項12のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

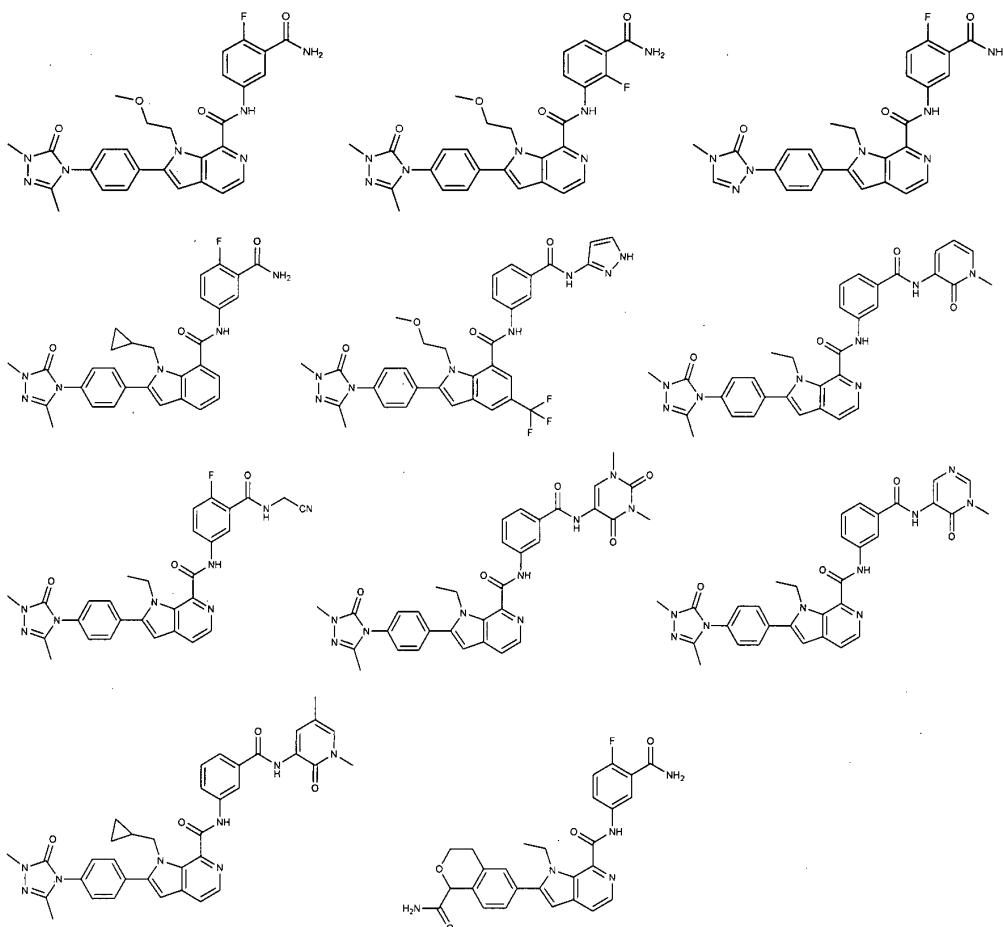
[請求項 1 4]

前記一般式 (I) で表される化合物が、

[化 8]



[化 9]



のいずれかである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項 1 5]

請求項 1 から請求項 1 4 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項 1 6]

STAT6 が関与する疾病の予防又は治療剤である、請求項 1 から請求項 1 4 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項 1 7]

STAT6 が関与する疾病がアレルギー性疾患及び炎症性疾患である請求項 1 6 に記載の医薬。

[請求項 1 8]

請求項 1 6 又は請求項 1 7 に記載の医薬であって、S T A T 6 が関与する疾病が慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される 1 つ以上の疾患である医薬。

[請求項 1 9]

請求項 1 から請求項 1 4 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を必要とする患者に投与することを含む、慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される 1 つ以上の疾患の予防又は治療方法。

[請求項 2 0]

S T A T 6 が関与する疾病の予防又は治療剤を製造するための請求項 1 から請求項 1 4 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項 2 1]

S T A T 6 が関与する疾病がアレルギー性疾患及び炎症性疾患である請求項 2 0 に記載の使用。

[請求項 2 2]

S T A T 6 が関与する疾病が慢性閉そく性肺疾患、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、水疱性類天疱瘡、鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、痒疹及び蕁麻疹からなる群より選択される 1 つ以上の疾患である、請求項 2 0 又は請求項 2 1 に記載の使用。